

**ДИРЕКТИВА 2001/83/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА  
СЪВЕТА**

**от 6 ноември 2001 година**

**за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за  
хуманна употреба**

ЕВРОПЕЙСКИЯТ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТЪТ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ,

като взеха предвид Договора за създаване на Европейската общност и по-специално член 95 от него,

като взеха предвид предложението на Комисията,

като взеха предвид становището на Икономическия и социалния комитет<sup>1</sup>,

в съответствие с процедурата, посочена в член 251 от Договора<sup>2</sup>,

като имат предвид, че:

(1) Директива 65/65/ЕИО на Съвета от 26 януари 1965 г. относно сближаването на законовите, подзаконовите и административни разпоредби, свързани с лекарствените продукти<sup>3</sup>, Директива 75/318/ЕИО на Съвета от 20 май 1975 г. относно сближаването на законодателствата на държавите-членки, свързани с аналитичните, токсико-фармакологичните и клиничните стандарти и протоколи по отношение на изпитването на патентовани лекарствени продукти<sup>4</sup>, Директива 75/319/ЕИО на Съвета от 20 май 1975 г. относно сближаването на законовите, подзаконовите и административни разпоредби, свързани с патентовани лекарствени продукти<sup>5</sup>, Директива 89/342/ЕИО на Съвета от 3 май 1989 г. относно разширяването на приложното поле на Директиви 65/65/ЕИО и 75/319/ЕИО и установяване на допълнителни разпоредби за имунологичните лекарствени продукти, представляващи ваксини, токсини, серуми и алергени<sup>6</sup>, Директива 89/343/ЕИО на Съвета от 3 май 1989 г. относно разширяването на приложното поле на Директиви 65/65/ЕИО и 75/319/ЕИО и установяване на допълнителни разпоредби за радиофармацевтиците<sup>7</sup>, Директива 89/381/ЕИО на Съвета от 14 юни 1989 г. относно разширяването на приложното поле на Директиви 65/56/ЕИО и 75/319/ЕИО относно сближаването на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, отнасящи се до лекарствените продукти, и установяване на специални разпоредби за патентованите лекарствени продукти,

---

<sup>1</sup> ОВ С 368, 20.12.1999 г., стр. 3

<sup>2</sup> Становище на Европейския парламент от 3 юли 2001 г. (все още непубликувано в Официален вестник) и Решение на Съвета от 27 септември 2001 г.

<sup>3</sup> ОВ 22, 3.2.1965 г., стр. 369/65. Директива, последно изменена с Директива 93/39/ЕИО (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 22)

<sup>4</sup> ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 1. Директива, последно изменена с Директива 1999/83/ЕО на Комисията (ОВ L 243, 15.9.1999 г., стр. 9).

<sup>5</sup> ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 13. Директива, последно изменена с Директива 2000/38/ЕО на Комисията (ОВ L 139, 10.6.2000, стр. 28).

<sup>6</sup> ОВ L 142, 25.5.1989 г., стр. 14.

<sup>7</sup> ОВ L 142, 25.5.1989 г., стр. 16.

производни на човешка кръв или плазма<sup>8</sup>, Директива 92/25/ЕИО на Съвета от 31 март 1992 г. относно дистрибуцията на едро на лекарствени продукти за хуманна употреба<sup>9</sup>, Директива 92/26/ЕИО на Съвета от 31 март 1992 г. относно класификацията при отпускането на лекарствени продукти за хуманна употреба<sup>10</sup>, Директива 92/27/ЕИО на Съвета от 31 март 1992 г. относно етикетването и упътванията за лекарствените продукти за хуманна употреба<sup>11</sup>, Директива 92/28/ЕИО на Съвета от 31 март 1992 г. относно рекламата на лекарствените продукти за хуманна употреба<sup>12</sup> и Директива 92/73/ЕИО на Съвета от 22 септември 1992 г. относно разширяване на приложното поле на Директиви 65/65/ЕИО и 75/319/ЕИО относно сближаването на законовите, подзаконови и административни разпоредби относно лекарствените продукти и установяване на допълнителни разпоредби относно хомеопатичните лекарствени продукти<sup>13</sup>, са променяни неколккратно и то съществено. Поради това, за по-голяма яснота и рационалност посочените директиви следва да бъдат кодифицирани чрез събирането им в единен текст.

(2) Основната цел на всички правила за производството, разпространението и употребата на лекарствените продукти трябва да е защитата на общественото здраве.

(3) Тази цел обаче трябва да се постигне със средства, които да не възпрепятстват развитието на фармацевтичната промишленост или търговията с лекарствени продукти в рамките на Общността.

(4) Различията между някои национални разпоредби и по-специално в разпоредбите, отнасящи се до лекарствените продукти (с изключение на субстанциите или съставките, представляващи храни, храни за животни или хигиенни препарати) възпрепятстват търговията с тях в рамките на Общността и поради това пряко влияят върху функционирането на вътрешния пазар.

(5) Такива пречки трябва съответно да бъдат отстранени; като имат предвид, че за това е необходимо сближаване на съответните разпоредби.

(6) За намаляването на все още съществуващите различия следва, да се определят правила за контрол на лекарствените продукти и да се уточнят задълженията на компетентните органи на държавите-членки с оглед осигуряване на съответствието с правните изисквания.

(7) Понятията „вредност“ и „терапевтично действие“ могат да се разглеждат само в тяхната взаимовръзка и имат само относително значение, в зависимост от развитието на научните познания и като се вземе предвид предназначението на лекарствения продукт. Документите и данните, които трябва да се прилагат към заявлението за разрешение за търговия, доказват, че терапевтичната ефективност на продукта надделява над потенциалните рискове.

---

<sup>8</sup> ОВ L 181, 28.6.1989 г., стр. 44.

<sup>9</sup> ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 1.

<sup>10</sup> ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 5.

<sup>11</sup> ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 8.

<sup>12</sup> ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 13.

<sup>13</sup> ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 8.

(8) Стандартите и протоколите за извършване на тестовете и изпитанията на лекарствените продукти, които са ефективно средство за техния контрол и следователно за опазване на общественото здраве, могат да улеснят разпространението на лекарствените продукти, като определят общи правила за провеждане на тестовете и изпитанията, съставяне на документацията и проверка на заявленията.

(9) Опитът показва, че е препоръчително да се уточнят по-добре случаите, при които не е необходимо да се представят резултати от токсикологични, фармакологични или клинични изпитания за получаване на разрешение за лекарствен продукт, подобен по същество на вече разрешен продукт, като се внимава по-новите предприятия да не бъдат ощетявани.

(10) Съществуват обаче съображения, свързани с общественото благо, за това, да не се извършват многократни изпитания върху хората и животните, без това да е наложително.

(11) Приемането на едни и същи стандарти и протоколи от всички държави-членки ще даде възможност на компетентните органи да вземат решенията си въз основа на единни изпитания и в зависимост от общи критерии и следователно ще допринесе да се избегнат различията в оценката.

(12) С изключение на лекарствените продукти, които са предмет на централизираната процедура на Общността за получаване на разрешението, установена с Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г. за установяване на общностни процедури за разрешения и контрол на лекарствените продукти за хуманна употреба и за ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция за оценка на лекарствени продукти<sup>14</sup>, разрешението за търговия с медицински продукти, предоставяно от компетентен орган в една държава-членка, би следвало да бъде признато от компетентните органи на останалите държави-членки, освен ако те имат сериозни основания да допускат, че разрешаването на даденото лекарство може да представлява риск за общественото здраве. В случай на несъгласие между държавите-членки относно качеството, безвредността и ефикасността на лекарствения продукт, следва да се пристъпи към научна оценка на проблема в съответствие с общностните стандарти, за да се стигне до единно и задължително за съответните държави-членки решение. Като имат предвид, че това решение следва да бъде прието по ускорена процедура при тясно сътрудничество между Комисията и държавите-членки.

(13) За тази цел следва да се създаде Комитет за патентовани лекарствени продукти към Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти, учредена съгласно цитирания по-горе Регламент (ЕИО) № 2309/93.

(14) Настоящата директива представлява важна стъпка към осъществяването на целта - свободно движение на лекарствените продукти. Ще бъдат необходими обаче по-нататъшни мерки за премахване на все още съществуващите бариери пред свободното движение на лекарствените продукти, като се вземе под внимание придобитият опит, по-специално в рамките на посочения Комитет за патентовани лекарствени продукти.

---

<sup>14</sup> ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1. Регламент, изменен с Регламент (ЕО) № 649/98 на Комисията (ОВ L 88, 24.3.1998 г., стр. 7).

(15) За по-добра защита на общественото здраве и за да се избегнат излишните повтарящи се усилия по време на проучване на заявленията за разрешение за търговия с лекарствените продукти, държавите-членки следва систематично да изготвят доклади за оценка на всеки разрешен от тях лекарствен продукт и да ги представят при поискване. Освен това държавите-членки следва да могат да преустановят проучването на определено заявление за разрешение за търговия на лекарствен продукт, който се проучва активно от друга държава-членка, с оглед да бъде признато взетото от последната държава-членка решение.

(16) След установяването на вътрешния пазар, може да се разреши премахване на специфичните контролни процедури, чиято цел е да гарантира качеството на внесените от трети страни лекарствени продукти, само ако има надлежни договорености с Общността, които гарантират, че необходимите контролни процедури са извършени в страната-износителка.

(17) Необходимо е да се приемат специфични разпоредби относно имунологичните, хомеопатичните лекарствени продукти, радиофармацевтиците, както и лекарствените продукти на базата на човешка кръв и плазма.

(18) Всички правила за радиофармацевтиците трябва да отчетат Директива 84/466/Евратом на Съвета от 3 септември 1984 г. относно определяне на основните мерки за радиологична защита на лицата, подложени на медицински изследвания или лечение<sup>15</sup>. Следва освен това да се вземе предвид и Директива 80/836/Евратом на Съвета от 15 юли 1980 г. за изменение на директивите относно установяване на основните стандарти за безопасност с оглед опазване здравето на обществеността и работниците срещу опасности в резултат от йонизираща радиация<sup>16</sup>, и чиято цел е да осигури защитата на работниците или на пациентите срещу прекомерните или ненужно високи равнища на йонизиращите лъчения, по-специално в член 5в от нея, според който се изисква предварително разрешение в случай на прибавяне на радиоактивни вещества към лекарствените продукти, както и при внос на подобни лекарствени продукти.

(19) Общността подкрепя безусловно усилията на Съвета на Европа да насърчава доброволното безвъзмездно даряване на кръв и плазма, с тенденция към самостоятелното осигуряване в рамките на цялата Общност с кръвни продукти и за да осигури спазването на етичните принципи в търговията с терапевтични субстанции с хуманен произход.

(20) Правилата, предвидени да гарантират качеството, безвредността и ефективността на лекарствените продукти, производни на човешка кръв и плазма, трябва да се прилагат еднакво към публичните и частните предприятия, като същото се отнася и до кръв и плазма, внос от трети страни.

(21) Като се имат предвид специфичните характеристики на хомеопатичните лекарствени продукти, като например много ниската концентрация на активни съставки в тях и трудността при прилагането към тях на конвенционалната

---

<sup>15</sup> ОВ L 265, 5.10.1984 г., стр. 1. Директива, отменена, считано от 13.5.2000 г. с Директива 97/43/Евратом (ОВ L 180, 9.7.1997 г., стр. 22).

<sup>16</sup> ОВ L 246, 17.9.1980 г., стр.1. Директива, изменена с Директива 84/467/Евратом (ОВ L 265, 5.10.1984 г., стр.4), отменена, считано от 13.5.2000 г. с Директива 96/29/Евратом (ОВ L 314, 4.12.1996 г., стр. 20).

статистическа методика при клиничните изпитания, желателно е да се предвиди процедура за специална опростена регистрация за този вид хомеопатични лекарствени продукти, пуснати на пазара без терапевтични индикации, във фармацевтична форма и в дози, които не представляват риск за пациента.

(22) Антропософските лекарствени продукти, описани в официална фармакопея и приготвени по хомеопатичен метод, по отношение на регистрацията и разрешението за търговия, се отнасят към хомеопатичните лекарствени продукти.

(23) Необходимо е на потребителите на хомеопатични лекарствени продукти приоритетно да се предоставя ясна индикация за хомеопатичния им характер, както и достатъчни гаранции по отношение на тяхното качество и безвредност.

(24) Правилата за производството, контрола и инспектирането на хомеопатичните лекарствени средства трябва да бъдат хармонизирани, за да се разреши разпространението на цялата територия на Общността на лекарствени продукти, които са безвредни и с добро качество.

(25) По отношение на пуснат на пазара хомеопатичен лекарствен продукт с терапевтични индикации или форма, която може да представлява риск, свързан с търсения терапевтичен ефект, който трябва да бъде балансиран, следва да се прилагат обичайните правила за разрешение за търговия на лекарствени продукти. По-специално държавите-членки с традиции в хомеопатията следва да могат да прилагат специфични правила за оценка на резултатите от изпитанията, които имат за цел да установят безвредността и ефикасността на тези лекарствени форми, при условие, че ги нотифицират на Комисията.

(26) За да се улесни разпространението на лекарствените продукти и да се избегне извършването в друга държава-членка на вече извършен контрол в дадена държава-членка, следва да се определят минималните изисквания за производство и внос от трети страни, както и за издаването на съответното разрешение.

(27) Следва да се осигури извършването на наблюдението и контрола на производството на лекарствените продукти в държавите-членки от лице, което да отговаря на минималните условия за квалификация.

(28) Преди да се издаде разрешение за търговия даден имунологичен лекарствен продукт или лекарствен продукт, произведен на човешка кръв и плазма, производителят трябва да докаже, че може да осигурява съответствие на качеството на различните партии. Преди издаването на разрешение за търговия с лекарствените продукти, производни на човешка кръв или плазма, производителят трябва също така да докаже, доколкото развитието на техниката позволява това, че няма специфична вирусна зараза.

(29) Следва да се хармонизират условията, регулиращи снабдяването с лекарствените продукти.

(30) За тази цел всяко лице, което пътува в рамките на Общността има право да носи със себе си за собствена употреба разумно количество лекарствени продукти, придобити по законен начин. За лицата, установени в дадена държава-членка, трябва

да има възможност да получават от друга държава-членка разумно количество лекарствени продукти за собствена употреба.

(31) Освен това, по силата на Регламент (ЕО) № 2309/93/ЕИО, някои лекарствени продукти са предмет на разрешение за търговия в Общността. В този контекст е необходимо да се изготви класификация за доставката на лекарствени продукти, получили разрешение за търговия в Общността. Следователно е важно да бъдат определени критерии, въз основа на които да се вземат решенията от страна на Общността.

(32) Поради това на първо време е подходящо да се хармонизират основните принципи, приложими за класификацията по отношение на доставката на лекарства в Общността или в съответната държава-членка, като се вземат под внимание вече установените принципи в тази област от Съвета на Европа, както и извършената работа по хармонизацията в рамките на ООН по отношение на наркотичните и психотропните средства.

(33) Разпоредбите, отнасящи се до класификацията на лекарствени продукти за целите на доставката, не засягат разпоредбите на националните разпоредби за социално осигуряване във връзка с възстановяването на сумите или безплатното получаване на лекарствени продукти, изискващи рецепта.

(34) Редица операции, включващи дистрибуция на едро на лекарствените продукти за хуманна употреба могат да обхванат едновременно няколко държави-членки.

(35) Необходимо е да се упражнява контрол върху цялата дистрибуторска мрежа за лекарствени продукти, от производството или от вноса в Общността до продажбата им на населението, така че да се гарантира запазването, транспортирането и манипулирането им при подходящи условия. Изискванията, които трябва да се приемат за тази цел, ще улеснят в значителна степен изтеглянето от пазара на дефектни продукти и ще дадат възможност за по-ефективна борба срещу фалшифицирането на лекарствени продукти.

(36) Всеки участник в дистрибуцията на лекарствените продукти на едро следва да притежава специално разрешение. От изискването за такова разрешение следва да бъдат освободени фармацевтите и лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението и чиято дейност се ограничава само до това. За целите на контрола на цялата дистрибуторска мрежа за лекарствени продукти обаче е необходимо фармацевтите и лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението, да водят регистрите, в които са посочени сделките по получените лекарствени продукти.

(37) Разрешението трябва да бъде предмет на определени основни изисквания, чието спазване е отговорност на съответната държава-членка; като имат предвид, че всяка държава-членка трябва да признава предоставените от останалите държави-членки разрешения.

(38) Някои държави-членки налагат на търговците на едро, които доставят лекарствени продукти на фармацевтите и на лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението, известни задължения от обществен интерес.

Държавите-членки трябва да могат да продължават да налагат тези задължения на търговците на едро, установили се на тяхна територия. Те трябва да имат възможност също така да ги прилагат към търговците на едро в останалите държави-членки, при условие че тези изисквания не са по-строги от наложените на техните търговци на едро, и че такива задължения могат да се считат за оправдани от гледна точка на опазване на общественото здраве и за съответстващи на целите на такава защита.

(39) Следва да се определят правила относно начините на представяне на етикетирането и на листовките с упътвания.

(40) Разпоредбите, регулиращи информацията, предоставяна на потребителите, следва да осигурява високо равнище на защита на потребителите, така че лекарствените продукти могат да се употребяват правилно въз основа на изчерпателна и разбираема информация.

(41) Търговията с лекарствени продукти, чието етикетиране и листовки с упътвания отговарят на изискванията на настоящата директива, не следва да се забранява или възпрепятства поради основания, свързани с етикетирането или листовките с упътвания.

(42) Настоящата директива не нарушава прилагането на мерките, приети в изпълнение на Директива 84/450/ЕИО на Съвета от 10 септември 1984 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки, свързани с подвеждащи реклами<sup>17</sup>.

(43) Освен това всички държави-членки са приели по-нататъшни специфични мерки, свързани с рекламата на лекарствените продукти. В тези мерки обаче има различия. Тези различия могат да окажат влияние върху функционирането на вътрешния пазар поради това, че разпространяваната реклама в дадена държава-членка може да окаже влияние и в останалите държави-членки.

(44) Директива 89/552/ЕИО на Съвета от 3 октомври 1989 г. относно съгласуването на някои разпоредби, установени в действащи закони, подзаконови и административни актове на държавите-членки относно извършването на телевизионна дейност<sup>18</sup> забранява телевизионната реклама на лекарствени продукти, които могат да се получат само срещу рецепта от лекар в държавата-членка, под чиято юрисдикция е телевизионното разпространение. Този принцип следва да бъде общо приложим чрез разпространението му и за другите медии.

(45) Рекламата сред населението на лекарствени продукти, които се отпускат без лекарско предписание, може да окаже влияние върху общественото здраве, ако е прекалена и необмислена. Когато е разрешена, тя следва да отговаря на някои основни критерии, които следва да бъдат формулирани.

(46) Освен това трябва да се забрани безплатната дистрибуция сред населението на мостри с рекламна цел.

---

<sup>17</sup> ОВ L 250, 19.9.1984 г., стр. 17. Директива, изменена с Директива 97/55/ЕО (ОВ L 290, 23.10.1997 г., стр. 18).

<sup>18</sup> ОВ L 298, 17.10.1989 г., стр. 23. Директива, изменена с Директива 97/36/ЕО (ОВ L 202, 30.7.1997 г., стр. 60).

(47) Рекламата на лекарствени продукти пред лица, имащи правоспособност да ги предписват или отпускат, допринася за тяхната информираност. Тази реклама обаче следва да се извършва при стриктни условия и да подлежи на ефективен мониторинг, като се вземе предвид по-специално извършената в рамките на Съвета на Европа.

(48) Рекламирането на лекарствени продукти следва да е обект на съответен и ефективен контрол. В това отношение следва да се имат предвид механизмите за контрол, установени с Директива 84/450/ЕИО.

(49) Търговските представители за фармацевтични продукти играят важна роля за рекламата им. Поради това следва трябва да им се наложат някои задължения и по-специално задължението да представят на посетеното лице характеристиките на съответния продукт в обобщение.

(50) Лицата, притежаващи правоспособност да предписват лекарствени продукти, трябва да бъдат в състояние да изпълняват тези функции при пълна обективност, без да се влияят от преки или непреки финансови подбуди.

(51) Следва да има възможност за раздаване на безплатни мостри на лекарствени продукти, като се спазват някои рестриктивни условия, на лица с правоспособност да предписват или отпускат такива, за да могат те да се запознаят с новите лекарствени продукти и да придобият опит по отношение на употребата им.

(52) Лицата, имащи правоспособност да предписват или отпускат лекарствени продукти, трябва да разполагат с неутрални и обективни източници на информация за лекарствените продукти на пазара. Като имат предвид обаче, че е задължение на държавите-членки трябва да вземат всички необходими мерки за тази цел, в зависимост от специфичното им ситуация.

(53) Всяко предприятие, което произвежда или внася лекарствени продукти, следва да разполага с механизъм, който да дава възможност да се гарантира съответствието на информацията, предоставена за даден лекарствен продукт, на одобрените условия за употреба.

(54) За да се гарантира безвредността на лекарствените продукти, които са в употреба, е необходимо системите за фармакологичен надзор в Общността постоянно да се адаптират към научния и техническия прогрес.

(55) Необходимо е да се държи сметка за промените, произтичащи от международното хармонизиране на дефинициите, терминологията и технологичните постижения в областта на фармакологичния надзор.

(56) Нарастващото използване на електронните мрежи за предаване на информация относно вредни странични ефекти на лекарствените продукти, търгувани на територията на Общността, има за цел да даде възможност на компетентните органи за едновременен обмен на информация.

(57) В интерес на Общността е да осигури, съгласуваността на системите за фармакологичен надзор на лекарствените продукти, които са обект на централизирана



процедура за разрешение, и на останалите, които са обект на друга разрешителна процедура.

(58) Титулярите на разрешение за търговия следва да носят активна отговорност за текущия фармакологичен надзор на лекарствените продукти, които те пускат в търговската мрежа.

(59) Следва да се утвърдят необходимите мерки за прилагане на настоящата директива в съответствие с Решение 1999/468/ЕО на Съвета от 28 юни 1999 г. относно установяване на начините за упражняване на изпълнителните правомощия, поверени на Комисията<sup>19</sup>.

(60) Комисията следва да бъде оправомощена да приеме всички необходими промени в приложение I, за да ги съобрази с научния и техническия прогрес.

(61) Настоящата директива не следва да засяга задълженията на държавите-членки по отношение на сроковете за транспониране на директивите, посочени в приложение II, част Б.

**ПРИЕХА НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:**

## ДЯЛ I

### ДЕФИНИЦИИ

#### Член 1

По смисъла на настоящата директива следните термини имат следното значение:

*1. Патентован лекарствен продукт :*

Всеки патентован лекарствен продукт, пуснат на пазара под специално название и в специална опаковка;

*2. Лекарствен продукт:*

Всяка субстанция или комбинация от субстанции, представени за лечение или превенция на заболявания на хората;

Всяка субстанция или комбинация от субстанции, които могат да бъдат давани на човек, с цел да се постави медицинска диагноза, или да възстановят, коригират или променят физиологичните функции на хората, също се смята за лекарствен продукт.

*3. Субстанция:*

Всяко вещество, без оглед на произхода му, който може да бъде:

---

<sup>19</sup> ОВ L 184, 17.7.1999 г., стр. 23.

- хуманен, като например :

човешката кръв и кръвните продукти от нея,

- животински, като например :

микроорганизми, цели животни, части от органи, животински секрети, токсини, екстракти, кръвни продукти,

- растителен, като например :

микроорганизми, растения, части от растения, растителни секрети, екстракти,

- химически, като например :

елементи, натурални химични вещества и химични продукти, преработени или синтетични,

#### *4. Имунологичен лекарствен продукт :*

Всеки лекарствен продукт, състоящ се от ваксини, токсини, серуми или алергенни продукти :

а) ваксини, токсини и серуми, които включват по-специално :

(i) агенти, използвани с цел създаване на активен имунитет, като например холерната ваксина, БЦЖ, полиомиелитната ваксина, вариолната ваксина;

(ii) агенти, използвани за диагностика на имунното състояние, включително туберкулин PPD, токсини, използвани за тестовете на Шик и Дик, бруцелин;

(iii) агенти, използвани за създаване на пасивен имунитет, като например дифтериен антидот, противовариолен глобулин, лимфоцитен имуноглобулин;

б) „алергенни продукти” - всеки лекарствен продукт, предназначен за идентифициране и предизвикване на специфично и придобито изменение на имунологичната реакция на даден алергизиращ агент;

#### *5. Хомеопатичен лекарствен продукт :*

Всеки лекарствен продукт, получен от продукти, субстанции или съединения, наречени хомеопатични щамове, съгласно хомеопатичен производствен процес, описан в Европейската фармакопея, или ако не в нея, в използваните понастоящем официално в държавите-членки фармакопеи.

Хомеопатичният лекарствен продукт може също така да съдържа няколко основни съставки.

#### *6. Радиофармацевтик:*

Всеки лекарствен продукт, който, вече готов за употреба, съдържа един или няколко радионуклиди (радиоактивни изотопи), включени в него с медицинска цел;

*7. Генератор на радионуклиди:*

Всяка система, съдържаща определен основен радионуклид, който се използва за производство на производен радионуклид, получен чрез извличане или всякакъв друг метод и включен в радиофармацевтика;

*8. Смес от радионуклиди:*

Всеки препарат, който трябва да се преобразува или комбинира с радионуклиди в краен радиофармацевтик, обикновено непосредствено преди приема;

*9. Радионуклиден прекурсор:*

Всеки друг радионуклид, произвеждан за радиоактивно маркиране на друга субстанция непосредствено преди приема;

*10. Лекарствени продукти, производни от човешка кръв или плазма :*

Лекарствени продукти на базата на промишлено произведени от държавни или частни фирми кръвни съставки; тези лекарствени продукти включват по-специално албумин, кръвосъсирващи фактори и човешки имуноглобулини;

*11. Страничен ефект:*

Вредна и нежелателна реакция на даден лекарствен продукт, получаваща се при дози, използвани обикновено при човека за профилактика, диагностика или лечение на заболяване, или за възстановяване, корекция или изменение на физиологична функция.

*12. Опасен страничен ефект:*

Страничен ефект с летален изход, т.е. поставя в опасност живота на пациента, изисква хоспитализация или продължаването ѝ, причинява инвалидност или тежка или трайна нетрудоспособност или се изразява в аномалия/конгенитална малформация;

*13. Неочакван страничен ефект:*

Страничен ефект, чието естество, острота или развитие не съответстват на обобщението на характеристиките на продукта;

*14. Периодични актуализирани доклади за безвредност:*

Периодични доклади, съдържащи регистрирана информация, посочена в член 104;

*15. Проучвания за безвредност след получаване на разрешение:*

Фармако-епидемиологично проучване или клинично изпитание, извършвани съгласно условията на разрешението за търговия, с цел да се идентифицира или определи размерът на риска по отношение на разрешения лекарствен продукт.

*16. Злоупотреба с лекарствени продукти:*

Съзнателна прекалена, постоянна или спорадична употреба на лекарствени продукти, придружена с опасни физически или психологически реакции;

*17. Дистрибуция на едро на лекарствени продукти :*

Всяка дейност, която включва снабдяване, притежаване, доставка или експорт на лекарствени продукти, с изключение на снабдяване на населението. Тези дейности се осъществяват с производителите или с техните депозитари, с вносителите, с други търговци на едро, или с фармацевтите и с лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението в съответната държава-членка ;

*18. Задължение от публичен интерес:*

Задължение, според което съответните търговци на едро трябва да гарантират непрекъснато наличието на подходящ асортимент от лекарствени продукти, които отговарят на изискванията на дадена географски определена територия, както и да осигуряват исканите доставки за цялата въпросна територия в много кратки срокове;

*19. Медицинско предписание:*

Всяко предписване на лекарствени продукти от страна на правоспособен професионалист;

*20. Наименование на лекарствения продукт:*

Наименование, което може да бъде или генерично, или общоприето или научно, придружено от търговска марка или име на производителя; не трябва да има възможност генеричното наименование да бъде объркано с общоприето такова;

*21. Общоприето наименование:*

Международно непатентовано наименование, препоръчано от Световната здравна организация, а ако няма такова - обичайното международно общоприето наименование;

*22. Сила на лекарствения продукт:*

Съдържанието на активни субстанции, изразено количествено чрез единица за прием, обем или тегло, в зависимост от формата на дозиране;

*23. Първична опаковка :*

Съд или друга форма на опаковка, които са в непосредствен контакт с лекарствения продукт;

24. *Външна опаковка:*

Опаковката, в която е поставена първичната опаковка;

25. *Етикетирание:*

Информацията върху първичната или външната опаковка;

26. *Листовка с упътване:*

Листовка, съдържаща информацията за потребителя, придружаваща лекарствения продукт;

27. *Агенция:*

Европейската агенция за оценка на лекарствените продукти, създадена по силата на Регламент (ЕИО) № 2309/93;

28. *Риск за общественото здраве:*

Всякакъв риск, свързан с качеството, безвредността и ефикасността на лекарствения продукт.

## РАЗДЕЛ II

### ОБХВАТ

#### *Член 2*

Разпоредбите на настоящата директива се прилагат за промишлено произведените лекарствени продукти за хуманна употреба, предназначени за пускане на пазара в държавите-членки.

#### *Член 3*

Настоящата директива не се прилага за:

1. Лекарствените форми, изготвяни в аптека по медицинско предписание за отделен пациент (известни като „екстемпорални форми”);
2. Лекарствени форми, изготвяни в аптека в съответствие с предписанията на фармакопея, които се отпускат директно на пациентите, обслужвани от тази аптека (под общото наименование „галенови форми”);
3. Лекарствените продукти за научноизследователска и развойна дейност ;
4. Междинните продукти за по-нататъшна обработка от упълномощен производител;

5. Радионуклиди, използвани в запечатана форма;
6. Пълноценни човешки кръв, плазма, кръвни клетки.

#### *Член 4*

1. Нито една от разпоредбите на настоящата директива не дерогира правилата на Общността, отнасящи се до радиологичната защита на подложените на прегледи или лечение лица, или правилата на Общността за определяне на основните стандарти за здравна защита на населението и на работниците от опасността от йонизиращите лъчения.

2. Настоящата директива не нарушава разпоредбите на Решение 86/346/ЕИО на Съвета от 25 юни 1986 г. относно приемането от името на Общността на Европейското споразумение за обмена на терапевтични субстанции с човешки произход<sup>20</sup>.

3. Разпоредбите на настоящата директива не засягат правомощията на органите на държавите-членки нито по отношение на определянето на цените на лекарствените продукти, нито по отношение на включването им в обхвата на националните здравноосигурителни системи, на базата на здравни, икономически и социални условия.

4. Настоящата директива не засяга прилагането на националните законодателства, забраняващи или ограничаващи продажбата, доставката или употребата на противозачатъчни или предизвикващи аборт лекарствени продукти. Държавите-членки съобщават на Комисията за съответното национално законодателство.

#### *Член 5*

Съгласно действащото законодателство и за да отговори на специални потребности, дадена държава-членка може да изключи от приложното поле на разпоредбите на настоящата директива лекарствените продукти, доставени за изпълнение по добросъвестна и незаявена поръчка, изработени съгласно спецификации на правоспособен лекар и предназначени за индивидуални пациенти на негова пряка лична отговорност.

### **РАЗДЕЛ III**

#### **ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА**

##### *ГЛАВА I*

#### **Разрешение за търговия**

#### *Член 6*

1. Ако не се издаде разрешение за търговия от страна на компетентния орган на дадена държава-членка в съответствие с настоящата директива или не се издаде разрешение в

---

<sup>20</sup> ОВ L 207, 30.7.1986 г., стр. 1.

съответствие с Регламент (ЕИО) № 2309/93, нито едно лекарство продукт не може да бъде пуснат на пазара на тази държава-членка.

2. Упоменатото в параграф 1 разрешение се изисква също така за генератори на радионуклиди, смес от радеонуклиди и радиофармацевтици, съдържащи прекурсори на радионуклидите, както и за промишлено изготвените радиофармацевтици.

#### *Член 7*

Не се изисква разрешение за търговия за радиофармацевтици, приготвени от лице или институция в момента на употребата им, които според националното законодателство са оправомощени да използват тези лекарствени продукти, съдържащи само разрешени генератори на радионуклиди, смес от радионуклиди или техни прекурсори съобразно инструкциите на производителя и в одобрено здравно заведение.

#### *Член 8*

1. За да бъде получено разрешение за търговия с даден лекарствен продукт, независимо от процедурата, установена с Регламент (ЕИО) № 2309/93, пред съответния компетентен орган на държавата-членка се внася заявление.

2. Разрешение за търговия се издава само на установил се в Общността заявител.

3. Към заявлението се прилагат следните данни и документи в съответствие с приложение I:

а) име или фирмено наименование и постоянен адрес на заявителя, а където е приложимо, на производителя;

б) наименование на лекарствения продукт;

в) качествен и количествен състав на всички компоненти на лекарствения продукт, според възприетите термини, с изключение на емпиричните химически формули и като се посочва международното непатентовано наименование, препоръчано от Световната здравна организация, ако такова наименование съществува;

г) описание на метода на производство;

д) терапевтични указания, противопоказания и странични ефекти;

е) дозиране, фармацевтична форма, метод и начин на прием, предполагаем срок на годност;

ж) ако е приложимо, обяснения за предпазните мерки и мерките за безвредност, които трябва да се вземат при съхранението на лекарствения продукт, при предписването му на пациента и при отстраняването на отпадните му продукти, както и индикации за потенциалния риск, който представляват лекарствените продукти за околната среда;

з) описание на методите за контрол, използвани от производителя (качествен и количествен анализ на съставките и на крайния продукт, специални изпитания,

например изпитания за стерилност, изпитания за търсене на пирогенни субстанции, на тежки метали, изпитания за трайност, биологични и токсикологични изпитания, контрол на междинните етапи на производство);

и) резултати от изпитанията:

- физико-химични, биологични или микробиологични;
- токсикологични и фармакологични;
- клинични;

й) обобщение на характеристиките на продукта по смисъла на член 11, една или няколко моетри или макет на външния опаковка и първичната опаковка на лекарствения продукт, както и листовката с упътванията;

к) документ, от който е видно, че производителят има разрешение от своята страна да произвежда лекарствени продукти;

л) копие от всяко разрешение за пускане на пазара, издадено за лекарствения продукт от друга държава-членка или от трета страна, със списък на държавите-членки, където заявлението за разрешение е в процес на проучване съгласно настоящата директива. Копие от обобщението на характеристиките на продукта, предложено от заявителя по смисъла на член 11 или одобрен от компетентния орган на държавата-членка в съответствие с член 21. Копия от листовката с упътвания, предложена в съответствие с член 59 или одобрена от компетентния орган на държавата-членка в съответствие с член 61. Данни за всички решения за отказ, независимо дали от Общността или от трета страна, както и мотивите за тези решения.

Тази информация се актуализира редовно.

#### *Член 9*

Освен изискванията на член 8 и на член 10, параграф 1, заявлението за разрешение за търговия с генератор на радионуклиди също съдържа следната информация и данни:

- общо описание на системата, както и подробно описание на компонентите на системата, които могат да повлияят на състава или качеството на препарата, съдържащ произведен нуклид,
- качествените и количествените характеристики на елуента или сублимата.

#### *Член 10*

1. Чрез дерогация от член 8, параграф 3, (i) и без това да нарушава законодателството, свързано със защита на индустриалната и търговската собственост:

а) от заявителя не се изисква да предоставя резултатите от токсикологичните, фармакологичните и клиничните изпитания, ако може да докаже, че:



(i) или лекарственият продукт по същество е аналог на лекарствен продукт, разрешен в съответната държава-членка, в която е подадено заявлението, и титулярът на разрешението за търговия с оригиналния лекарствен продукт е съгласен на позоваване на токсикологичната, фармакологичната и/или клиничната документация, фигурираща в досието на оригиналния лекарствен продукт, за целите на разглеждане на въпросното заявление;

(ii) или съставката (съставките) на лекарствения продукт е (са) с доказана медицинска употреба и ефикасност, както и с приемливо равнище на безвредност, като се посочва подробна научна библиография;

(iii) или лекарственият продукт съгласно действащите разпоредби на Общността, по същество е аналог на лекарствен продукт, разрешен най-малко от шест години в Общността и с него се търгува в държавата-членка, в която е подадено заявлението. Този срок се увеличава на 10 години, ако става дума за високотехнологичен лекарствен продукт, разрешен в съответствие с процедурата съгласно член 2, параграф 5 от Директива 87/22/ЕИО на Съвета <sup>21</sup>. Освен това дадена държава-членка може също така да продължи този срок на 10 години чрез единно решение, отнасящо се до всички търгувани на нейна територия лекарствени продукти, ако прецени, че това е в интерес на общественото здраве. Държавите-членки могат да не прилагат шестгодишния срок след дадата на изтичане на срока на патента на оригиналния лекарствен продукт.

В случай обаче, че лекарственият продукт е предназначен за различна терапевтична употреба, има друг начин на приложение или дозировка в сравнение с продуктите, които вече са на пазара, трябва да се представят резултати от токсикологични, фармакологични и/или клинични изпитания;

б) в случай на нови лекарствени продукти, съдържащи познати съставки, които обаче все още не са употребявани в комбинация с терапевтична цел, трябва да се представят резултатите от токсикологичните, фармакологичните и клиничните изпитания за съвместното им използване, без да е необходима документацията относно отделните съставки.

2. Приложение I се прилага по аналогия при представянето на подробна научна библиография в изпълнение на параграф 1, буква а), точка (ii).

### *Член 11*

Обобщението за характеристиките на продукта съдържа следните данни:

1. Наименование на лекарствения продукт;
2. Качествен и количествен състав, като активни вещества и съставки на ексципиента, чието познаване е от съществена важност за правилната употреба на лекарствения продукт; използват се общоприетите или химическите наименования;
3. Фармацевтична форма;

---

<sup>21</sup> ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр.38. Директива, отменена с Директива 93/41/ЕИО (ОВ L 214, 24.8.1993. стр.40.).

4. Фармакологични свойства, както и фармакокинетични данни, доколкото тази информация е необходима за терапевтични цели;

5. Клинични данни:

5.1. Терапевтични индикации;

5.2. Противопоказания;

5.3. Странични ефекти (честота и сила);

5.4. специални предпазни мерки при употреба, а за имунологичните лекарствени продукти - специални предпазни мерки, които се вземат от лицата, занимаващи се с манипулацията и даването на имунологичното лекарство на пациентите, както и евентуални предпазни мерки от страна на пациента;

5.5. Изполване при бременност и кърмене;

5.6. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие;

5.7. Дозирание и приложение за възрастни и при необходимост за деца;

5.8. Предозирание (симптоми, процедури при спешни случаи, антидоти);

5.9. Специални указания,

5.10. Въздействие върху способността за шофиране и работа с машини;

6. Фармацевтични данни:

6.1. Тежка несъвместимост;

6.2. Срок на годност при повторно приготвяне на лекарствената форма или при първото отваряне на първичната опаковка;

6.3. Специални мерки при съхранение;

6.4. Вид и съдържание на първичната опаковка;

6.5. Специални мерки за отстраняване на неупотребени лекарствени продукти, или, ако се налага, на техните отпадни продукти;

7. Име или фирмено наименование и постоянен адрес на титуляра на разрешението за търговия;

8. За радиофармацевтиците - пълни подробности за вътрешната дозиметрия на лъченията;

9. За радиофармацевтиците - допълнителни подробни указания за екстемпоралните препарати и за контрола на тяхното качество, и ако е подходящо - максимален срок на

съхранение, по време на който всеки междинен препарат (като например готов за употреба елуент или радиофармацевтик) съответства на предвидените спецификации.

### *Член 12*

1. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да може документите и данните, изброени в член 8, параграф 3, букви з) и и), както и член 10, параграф 1, буква а), (ii), да бъдат определяни от експерти с необходимата техническа или професионална квалификация, преди да бъдат представени пред компетентните органи. Експертите подписват тези документи и данни.

2. Според съответната им квалификация, задълженията на експертите са:

а) да изпълняват работата по своите съответни дисциплини (анализ, фармакология и сходни експериментални науки, клинични изпитания) и да описват обективно получените резултати (качествени и количествени);

б) да описват направените от тях констатации съгласно приложение I и да предоставят информация по-специално за:

- от страна на анализаторите - дали лекарственият продукт е съобразен с декларирания състав, като задължително обосновават всички методи за контрол, които производителят ще използва,

- от страна на фармаколога или специалиста с аналогична експериментална компетентност - каква е токсичността на лекарствения продукт и какви са установените фармакологични свойства,

- от страна на клинициста - дали открива при пациентите, лекувани с лекарствения продукт, ефектите, отговарящи на дадената информация от заявителя по смисъла на членове 8 и 10; дали лекарственият продукт се понася добре, каква доза се препоръчва и какви са евентуалните противопоказания и странични действия;

в) където е приложимо, да посочат основанията за използване на подробната научна библиография, посочена в член 10, параграф 1, буква а), (ii).

3. Подробните доклади на експертите са част от документацията, която заявителя предоставя на компетентните органи.

## ГЛАВА 2

### **Специални разпоредби, приложими за хомеопатичните лекарствени продукти**

### *Член 13*

1. Държавите-членки проверяват дали хомеопатичните лекарствени продукти, произведени и пускани на пазара в рамките на Общността, са регистрирани или разрешени в съответствие с членове 14, 15 и 16, освен ако те са обект на регистриране или разрешение съгласно националното законодателство до 31 декември 1993 г. (и

независимо от разширяването на регистрирането или разрешението след тази дата). Всяка държава-членка надлежно следи за вече издадените от друга държава-членка регистрации или разрешения.

2. Дадена държава-членка може да не установява специална опростена процедура за регистриране на хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 14. Държавата-членка информира за това Комисията. В този случай съответната държава-членка разрешава използването на нейна територия на регистрираните от други държави-членки лекарствени продукти по смисъла на членове 14 и 15.

#### *Член 14*

1. На специална опростена процедура за регистриране подлежат единствено хомеопатичните лекарствени продукти, които отговарят на всички изброени по-долу условия:

- Орален прием или външна употреба,
- Липса на специална терапевтична индикация на етикета на лекарствения продукт или в цялата информация относно лекарствения продукт,
- достатъчна степен на разтворимост, което гарантира безвредност на лекарствения продукт; той по-специално не може да съдържа нито повече от една част на 10 000 от концентрацията, нито по-малко от една стотна от най-малката доза, евентуално използвана в алопатичните форми за активните субстанции, чието наличие в тях задължително изисква представянето на лекарско предписание.

При регистрацията държавите-членки определят класификацията относно отпускането на лекарствения продукт.

2. Критериите и правилата, предвидени в член 4, параграф 4, член 17, параграф 1 и членове 22 до 26, членове 112, 116 и 125, се отнасят по аналогия към специалната опростена процедура за регистриране за хомеопатичните лекарствени продукти, с изключение на доказаните факти за терапевтичния ефект.

3. Доказателство за терапевтичния ефект не се изисква за хомеопатичните лекарствени продукти, регистрирани в съответствие с параграф 1 от настоящия член, или - в краен случай - приети в съответствие с член 13, параграф 2.

#### *Член 15*

Заявлението за специално опростено регистриране може да включва серия от лекарствени продукти, получени от същия(-те) хомеопатичен(-ни) щам(ове). Към заявлението се прилагат следните документи, с цел по-специално да се докажат терапевтичните качества и хомогенността на произведените партиди от тези лекарствени продукти:

- научно или друго наименование, фигуриращо във фармакопеята на хомеопатичния(-те) щам(ове), като се посочват различните начини на прием, фармацевтичните форми и степени на разтворимост, които трябва да се регистрират,

- документация, описваща получаването и контрола на шама(-овете) и обосноваваща хомеопатичния характер на базата на съответната библиография,
- производствена и контролна документация за всяка фармацевтична форма и описание на методите за получаване на разтвори и за разпращаване,
- разрешение за производство на съответните лекарствени продукти,
- копие от регистрациите или разрешенията, получени евентуално за същите лекарствени продукти в други държави-членки,
- една или повече мостри или макети на въшната опаковка и на първичната опаковка на подлежащите на регистриране лекарствени продукти,
- данни относно трайността на лекарствения продукт.

#### *Член 16*

1. Хомеопатичните лекарствени продукти, различни от посочените в член 14, параграф 1, получават разрешение и се етикетират съгласно членове 8, 10 и 11.
2. Дадена държава-членка може да въвежда или прилага на своя територия особени разпоредби за токсикологичните, фармакологичните и клиничните изпитания на хомеопатичните лекарствени продукти, различни от посочените в член 14, параграф 1, съгласно принципите и спецификата на хомеопатичната медицина, практикувана в съответната държава-членка.  
  
В този случай съответната държава-членка нотифицира Комисията за действащите особените разпоредби.
3. Разпоредбите на дял IX се прилагат за хомеопатичните лекарствени продукти, с изключение на посочените в член 14, параграф 1.

### *ГЛАВА 3*

#### **Процедури, свързани с разрешението за търговия**

#### *Член 17*

1. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да гарантират, че процедурата за даване на разрешение за пускане на даден лекарствен продукт на пазара приключва в срок от 210 дни, считано от подаването на валидно заявление.
2. Когато държава-членка получи информация, че дадено заявление за разрешение на лекарствения продукт е в процес на активно проучване в друга държава-членка, първата може да вземе решение за спиране на подробното проучване на заявлението в очакване на доклада за оценка, изготвен от другата държава-членка в съответствие с член 21, параграф 4.

Съответната държава-членка информира другата държава-членка и заявителя за решението ѝ да спре подробното проучване на съответното заявление. Когато другата държава-членка приключи проучването на заявлението и вземе решение, копие от доклада за оценка се изпраща от нея на заинтересуваната държава-членка.

#### *Член 18*

Ако в съответствие с член 8, параграф 3, буква л) дадена държава-членка е информирана, че друга държава-членка е разрешила определен лекарствен продукт, предмет на заявление за разрешение във въпросната държава-членка, тя незабавно изисква от съответните органи на държавата-членка, дала разрешението, да ѝ изпрати доклада за оценка, предвиден в член 21, параграф 4.

В срок от 90 дни след получаването на доклада за оценка, съответната държава-членка или признава решението на другата държава-членка и обобщението на характеристиките на одобрения от нея продукт, или ако реши, че има основание да смята, че разрешението на съответния лекарствен продукт представлява риск за общественото здраве, прилага процедурите, предвидени в членове 29 - 34.

#### *Член 19*

За да проучи заявлението, представено в съответствие с член 8 и член 10, параграф 1, компетентният орган на държавата-членка:

1. трябва да провери дали представената документация съответства на цитираните член 8 и член 10, параграф 1, и да проучи дали условията за издаване на разрешение за пускане на лекарствените продукти на пазара (разрешение за търговия) са спазени;
2. може да подложи лекарствения продукт, суровините за него и ако това е необходимо, междинните продукти или други изходни продукти, на контрол от страна на държавна или одобрена за целта лаборатория, с цел да се увери, че използваните от производителя и описани в документацията методи за контрол отговарят на разпоредбите на член 8, параграф 3, буква з);
3. в случай че това е уместно, може да изиска от заявителя да допълни документацията по отношение на елементите, посочени в член 8, параграф 3, и на член 10, параграф 1. Ако компетентният орган се позовава на това право, сроковете, предвидени в член 17, се спират, докато бъдат предоставени изискваните допълнителни данни. Освен това тези срокове се спират, ако е необходимо, за времето, предоставено на заявителя, за да даде устни или писмени обяснения.

#### *Член 20*

Държавите-членки взимат всички необходими мерки с цел:

- а) компетентните органи да проверяват дали производителите и вносителите на лекарствени продукти от трети страни могат да осигурят производство в съответствие с указанията за изпълнение на член 8, параграф 3, буква г), и/или да упражняват контрол по методите, описани в документацията в съответствие с член 8, параграф 3, буква з);

б) компетентните органи могат да разрешават на производителите и на вносителите на лекарствени продукти от трети страни, в изключителни и обосновани случаи, да поверяват на трети лица някои фази от производството и/или контролни функции, предвидени в буква а); в този случай проверките на компетентните органи се извършват също в посоченото предприятие.

#### *Член 21*

1. Когато се издаде разрешение за търговия, компетентният орган на съответната държава-членка информира титуляра, че одобрява обобщението на характеристиките на продукта.
2. Компетентният орган взема всички необходими мерки, данните в обобщението да съответстват на приетите при издаването на разрешението за търговия или приети по-късно.
3. Компетентният орган изпраща на агенцията копие от разрешението с приложено обобщение на характеристиките на продукта.
4. Компетентният орган изготвя доклад за оценка и коментари по документацията по отношение на резултатите от аналитичните, фармако-токсикологичните и клиничните изпитания на съответния лекарствен продукт. Докладът за оценка се актуализира незабавно щом бъдат на разположение нови данни от значение за оценката на качеството, безвредността и ефективността на съответния лекарствен продукт.

#### *Член 22*

При изключителни обстоятелства и след консултация с заявителя, дадено разрешение може да бъде предоставено в зависимост от определени задължения, които имат за цел:

- да се извършат допълнителни проучвания след получаването на разрешението;
- да се посочат страничните ефекти на лекарствения продукт;

Такива извънредни решения могат да бъдат приети само по обективни и подлежащи на проверка причини, основаващи се на един от мотивите, посочени в част 4, раздел Ж от приложение I.

#### *Член 23*

По отношение на методите на производство и контрол, посочени в член 8, параграф 3, букви г) и з), след издаване на разрешение за търговия, титулярът трябва да отчете постиженията на научния и техническия прогрес и да въведе всички необходими изменения, за да може лекарственият продукт да се произвежда и контролира според общоприетите научни методи.

Тези изменения са предмет на одобрение от компетентния орган на съответната държава-членка.

#### *Член 24*

Разрешението е валидно за период от пет години и може да се подновява след този срок по заявление, внесено от титуляра най-малко три месеца преди изтичането на срока, след проучване от страна на компетентния орган на документация, съдържаща по-специално данни за фармакологичния надзор и останалата значима информация за контрола на лекарствения продукт.

#### *Член 25*

Разрешението за търговия не засяга гражданската и наказателна отговорност на производителя, а където е приложимо, и на титуляра на разрешението за търговия.

#### *Член 26*

Разрешението за търговия бива отказано, когато след проверка на данните и документите съгласно член 8 и член 10, параграф 1, се установи, че;

а) лекарственият продукт е вреден при стандартни условия на употреба,

или

б) терапевтичният ефект на лекарствения продукт не е налице или е недостатъчно доказан от заявителя,

или

в) лекарственият продукт не отговаря на декларирания качествен и количествен състав.

Разрешение се отказва също така, ако представените документация и данни в подкрепа на заявлението не съответстват на разпоредбите на член 8 и на член 10, параграф 1.

### *ГЛАВА 4*

#### **Взаимно признаване на разрешения**

#### *Член 27*

1. За да се улесни приемането на общи решения от държавите-членки относно разрешаването на лекарствени продукти въз основа на научни критерии за качество, безвредност и ефикасност, както и да постигне с това свободно движение на лекарствени продукти в рамките на Общността, се създава Комитет за патентованите лекарствени продукти, наричан от тук нататък „Комитетът”. Комитетът е част от агенцията.

2. В допълнение към останалите отговорности, поверени му съгласно законодателството на Общността, Комитетът разглежда всеки въпрос, адресиран към



него, свързан с предоставянето, изменението, временното спиране или отнемането на разрешението за търговия в съответствие с настоящата директива.

3. Комитетът разработва свой собствен процедурен правилник.

### *Член 28*

1. Преди подаване на заявлението за признаване на разрешението за търговия, титулярът на разрешението информира държавата-членка, която предоставя разрешението, на което се основава заявлението (от тук нататък наричана „референтна държава-членка“), че заявлението следва да бъде изготвено в съответствие с настоящата директива и ще уведоми за каквито и да са допълнения към оригинала; че държавата-членка може да изиска от заявителя за разрешение всички данни и документи, необходими за извършването на проверка на идентичността на документациите.

Освен това титулярът на разрешението за търговия изисква от съответната държава-членка да изготви доклад-оценка по отношение на разглежданите лекарствени продукти, или при необходимост - да актуализира всеки един от съществуващите вече доклади-оценка. Държавата-членка изготвя доклад-оценка или го актуализира в рамките на 90 дни от получаване на молбата.

По същото време, когато е подадено заявлението в съответствие с параграф 2, съответната държава-членка предава доклада-оценка на държавата-членка или на държавите-членки, посочени в заявленията.

2. За да получи признаване на разрешението за търговия, издадено от държавата-членка съгласно процедурите, установени с настоящата глава в една или повече държавите-членки, титулярът на разрешението подава заявление до компетентните органи на съответната държава-членка или държавите-членки, както и информацията и данните, отнасящи се до нея, установени с член 8, член 10, параграф 1 и член 11. Той проверява дали документите са еднакви с приетите от съответната държава-членка, или установява допълнения или изменения, които могат да се съдържат в тях. В последния случай той удостоверява, че обобщената характеристика на продукта, предложена от него в съответствие с член 11, е идентична с приетата от съответната държава-членка в съответствие с член 21. Освен това той удостоверява, че всички попълнени документи, представляващи част от процедурата, са идентични.

3. Титулярът на разрешението за търговия съобщава за заявлението на агенцията, информира я относно държавите-членки и датите за подаване на заявлението и изпраща копие от разрешението, издадено от съответната държава-членка. Той изпраща също така на агенцията копия от всяко едно разрешение, издадено от друга държава-членка, относно разглеждания лекарствен продукт и указва дали дадено заявление за получаване на разрешение се разглежда в настоящия момент в някоя от държавите-членки.

4. Освен в изключителните случаи, предвидени в член 29, параграф 1, всяка държава-членка признава разрешението за търговия, издадено от съответната държава-членка в рамките на 90 дни от получаване на заявлението и доклада-оценка. Тя информира

съответната държава-членка, издала началното разрешение, както и агенцията и титуляра на разрешението за търговия.

#### *Член 29*

1. В случай, че държавата-членка приеме, че съществуват основания за предположение, че разрешението за търговия с разглеждания лекарствен продукт може да представлява опасност за общественото здраве, тя информира незабавно кандидатстващия за разрешение, съответната държава-членка, предоставила първоначалното разрешение, всяка една държава-членка, посочена в заявлението, както и агенцията. Държавата-членка представя подробно своите основания и указва какви действия могат да бъдат необходими за коригиране на недостатъците в заявлението.

2. Всички съответни държавите-членки полагат всички усилия, за да постигнат споразумение относно предприеманите действия по отношение на заявлението. Те дават възможност на заявителя да изложи своята гледна точка устно или писмено. Ако обаче държавите-членки не постигнат споразумение в срока, определен от член 28, параграф 4, те незабавно предоставят случая на агенцията, с цел препращане към Комитета за прилагане на процедурата, установена в член 32.

3. В рамките на срока, посочен в член 28, параграф 4, съответните държавите-членки предоставят на Комитета подробно изложение върху проблемите, по които те не са могли да постигнат споразумение, както и причините за несъгласие. На заявителя се предоставя копие от тази информация.

4. Веднага след като бъде информиран, че случаят е отнесен към Комитета, кандидатстващият предоставя на Комитета копие от информацията и допълнителни данни, посочени в член 28, параграф 2.

#### *Член 30*

Ако са подадени няколко заявления съгласно изискванията на член 8 и член 10, параграф 1 и член 11 за получаване на разрешение за търговия за определен лекарствен продукт, и държавите-членки са приели различни решения относно разрешението на лекарствения продукт или неговото спиране или изтегляне, то държавата-членка, Комисията или титулярът на разрешението за търговия могат да отнесат случая до Комитета с цел прилагане на процедурата, установена в член 32.

Съответната държава-членка, титулярът на разрешението за търговия или Комисията формулират ясно въпроса, препратен към Комитета с цел разглеждането му и където това е уместно, информират титуляра.

Държавата-членка и титулярът на разрешението за търговия препращат на Комитета цялата достъпна информация, отнасяща се до съответния въпрос.

#### *Член 31*

В случаите, когато се засягат интересите на Общността, държавите-членки, Комисията, заявителят или титулярът на разрешението за търговия могат да отнесат въпроса до

Комитета с цел прилагане на процедурата, установена с член 32, преди вземане на решение по молбата за получаване на разрешение за търговия, спиране или отнемане на разрешението или каквато и да е друга необходима промяна на разрешението за търговия, по-специално с цел да се вземе пред вид и информацията, събрана съгласно дял IX.

Съответната държава-членка или Комисията определят ясно въпроса за разглеждане, отнесен до Комитета, и информират титуляра на разрешението за търговия.

Държавите-членки и титулярът на разрешението за търговия препращат цялата достъпна информация, отнасяща се до разглеждания въпрос.

### *Член 32*

1. Ако има позоваване на процедурата, описана в настоящия член, Комитетът разглежда засегнатия въпрос и издава обосновано становище в рамките на 90 дни от датата на препращане на случая.

В случаите обаче, предоставени на Комитета в съответствие с членове 30 и 31, този период може да бъде удължен с 90 дни.

В случай на неотложност, по предложение на Председателя, Комитетът може да съкрати крайния срок за получаване на становище.

2. За да обсъди въпроса, Комитетът може да избере един от своите членове за докладчик по случая. Комитетът може да назначи и самостоятелни експерти за становище по специфични въпроси. Когато назначава експерти, Комитетът дефинира техните задачи и определя срок за изпълнението на тези задачи.

3. Преди даването на становище по случаите по член 29 и 30, на титулярът на разрешението за търговия се предоставя възможност за излагане на писмени или устни обяснения.

В случаите, посочени в член 31, от титуляра на разрешението за търговия може да се изиска да изложи своята гледна точка устно или писмено.

В случай че прецени това за необходимо, Комитетът може да покани друго лице за предоставяне на информация, отнасяща се до разглеждания въпрос.

Комитетът може да отложи крайния срок, определен в параграф 1, с цел да се даде възможност на титуляра на разрешението за търговия да подготви своите обяснения.

4. Агенцията информира незабавно титуляра на разрешението за търговия, в случай че становището на Комитета е следното:

- заявлението не отговаря на критериите за разрешение, или
- представеното обобщение на характеристиките на лекарствения продукт от заявителя в съответствие с член 11, следва да бъде изменено или

- разрешението се предоставя при изпълнение на условия, считани за съществени по отношение на безвредността и ефикасна употреба на лекарствения продукт, включително фармакологичен надзор или

- разрешението за търговия следва да бъде спряно, променено или оттеглено.

В 15-дневен срок от получаване на становището титулярът на разрешението за търговия може да нотифицира агенцията в писмен вид за намерението си да обжалва. В този случай той изпраща подробни основания за жалбата си до агенцията в срок от 60 дни след получаване на становището. В срок от 60 дни от получаването на основанията за жалбата, Комитетът преценява дали следва да промени становището си, като постигнатите заключения по жалбата се прилагат към доклада-оценка, посочен в параграф 5.

5. В срок от 30 дни от приемането на заключението агенцията препраща окончателното становище на Комитета до държавите-членки, Комисията и титуляра на разрешението за търговия заедно с доклад, даващ оценка на лекарствения продукт, като се посочват причините за съответните заключения.

В случай на становище в полза на предоставяне или продължаване срока на разрешението за пускане на пазара на съответния лекарствен продукт, е необходимо към становището да се приложат следните документи:

а) проект за обобщение на характеристиките на лекарствения продукт, посочени в член 11;

б) всички условия, влияещи на разрешаването на лекарствения продукт по смисъла на параграф 4;

### *Член 33*

В срок от 30 дни от получаване на становището, Комисията подготвя проекторешение, вземайки под внимание заявлението и съобразявайки се със законодателството на Общността.

В случай че проекторешението предвижда предоставяне на разрешение за търговия, документите, предвидени в член 32, параграф 5, букви а) и б) следва да бъдат приложени.

Когато по изключение проекторешението не е в съответствие със становището на агенцията, Комисията прилага подробно обяснение на причините за различията.

Проекторешението се препраща на държавите-членки и заявителя.

### *Член 34*

1. Окончателно решение по заявлението се приема в съответствие с процедурата, установена с член 121, параграф 2.

2. Процедурните правила на Постоянния комитет, създаден съгласно член 121, параграф 1 се коригират, така че да се отчетат задачите, произтичащи от настоящата глава.

Тези корекции включват следното:

- освен в случаите, отнасящи се до параграф 3 от член 33, становището на Постоянния комитет се получава в писмен вид.

- всяка държава-членка разполага с 28 дни, за да препрати писмените забележки по проекторешението до Комисията.

- всяка държава-членка може да изиска в писмен вид проекторешението да бъде обсъдено от Постоянния комитет, като изложи подробно причините за това.

В случай, че съгласно становището на Комисията писмените забележки на държавата-членка поставят нови важни въпроси от научен или технически характер, които не са разгледани в становището на агенцията, председателят спира процедурата и връща заявлението обратно на агенцията за доразглеждане.

Разпоредбите, необходими за прилагане на настоящия параграф, се приемат от Комисията в съответствие с процедурата, посочена в член 121, параграф 2.

3. Решение, взето съгласно параграф 1 се адресира до държавата-членка, заинтересована от съдържанието му, и се докладва на титуляра на разрешението за търговия. Държавите-членки признават или отменят разрешението за търговия или променят сроковете му на действие, така че да бъде приведено в съответствие с решението в рамките на 30 дни от нотифицирането му. Те информират Комисията и агенцията за това.

### *Член 35*

1. Всяко заявление от титуляра на разрешението за търговия за промяна на разрешението за търговия, предоставено в съответствие с разпоредбите на настоящата глава, се предоставя на всички държави-членки, разрешили преди това търговията със съответния лекарствен продукт.

Комисията, след консултация с агенцията, приема подходящи мерки за проверка на промените по отношение на разрешението за търговия.

Тези мерки включват система за нотифициране или административни процедури при минимални промени, както и ясно дефиниране на понятието „минимална промяна”.

Тези мерки се приемат от Комисията под формата на регламент за приложение, в съответствие с процедурата по член 121, параграф 2.

2. В случай на арбитраж, предоставен на Комисията, процедурата, определена в членове 32, 33 и 34 се прилага по аналогия за промените, направени в разрешенията за търговия.

### *Член 36*

1. В случай, че държава-членка счита, че е необходима промяна, спиране или отмяна на разрешение за търговия, предоставено в съответствие с разпоредбите на настоящата глава, продиктувани в интерес на защитата на общественото здраве, съответната държава-членка незабавно отнася въпроса към агенцията за прилагане на процедурите, установени в членове 32, 33 и 34.

2. Без да се нарушават разпоредбите на член 31, в изключителни случаи, при необходимост от неотложна намеса с цел защита на общественото здраве, държава-членка може да преустанови търговията и употребата на съответния лекарствен продукт на своя територия, докато бъде прието окончателно решение. Тя информира Комисията и останалите държави-членки не по-късно от следващия ден за причините за това свое действие.

### *Член 37*

Членове 35 и 36 се прилагат по аналогия за лекарствени продукти, разрешени от държавите-членки съгласно становище на Комитета, дадено в съответствие с член 4 от Директива 87/22/ЕИО преди 1 януари 1975 г..

### *Член 38*

1. Агенцията публикува годишен доклад за действията по прилагане на процедурите, установени в настоящата глава и препраща доклада до Европейския парламент и до Съвета за информация.

2. От януари 2001 година Комисията публикува подробен обзор на действията по процедурите, установени в настоящата глава и предлага всякакви изменения, необходими за подобряването на тези процедури.

Съветът взема решение при условията, предвидени в Договора, по предложение на Комисията в рамките на една година от неговото представяне.

### *Член 39*

Разпоредбите, представени в членове 27 до 34 не се прилагат за хомеопатични лекарствени продукти, за които се отнася член 16, параграф 2.

## **ДЯЛ IV**

### **ПРОИЗВОДСТВО И ВНОС**

### *Член 40*

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че производството на лекарствени продукти на тяхната територия е предмет на разрешение. Това разрешение за производство се изисква, въпреки че лекарствените продукти могат да бъдат предназначени за износ.

2. Разрешението, посочено в параграф 1, се изисква за цялостно и частично производство, а така също и за различните процеси на разделяне, пакетиране и представяне на пазара.

Такова разрешение обаче не се изисква за подготовка, разделяне, промени в пакетирането или представяне, когато тези процеси се осъществяват единствено за продажби на дребно от фармацевти в аптеки, разпределящи продуктите, или от лица, имащи разрешение в държавите-членки да извършват подобна дейност.

3. Разрешение, предвидено в параграф 1, се изисква и при внос от трети страни в държавата-членка; настоящият дял и член 118 намират съответно приложение при такъв внос така, както и при производството.

#### *Член 41*

За да получи разрешение за производство, заявителят отговаря на следните минимални изисквания:

а) определя лекарствените продукти и фармацевтични форми, които трябва да се произвеждат или внасят, а също така и мястото, където те трябва да бъдат произвеждани и/или контролирани;

б) има на разположение за производство или внос на горното подходящи и достатъчни помещения, техническо оборудване и възможности за контрол, отговарящи на законовите изисквания, които съответната държава-членка е установила към производството, контрола и складирането на лекарствените продукти, в съответствие с член 20;

в) разполага с услугите на поне един квалифициран специалист по смисъла на член 48;

В своето заявление заявителят предоставя данни в подкрепа на горните изисквания.

#### *Член 42*

1. Компетентният орган на държавата-членка издава разрешение за производство само след като се е убедил в точността на представените данни, съгласно член 41, с помощта на проучване от негови службеници.

2. С цел гарантиране на спазването на изискванията, установени в член 41, разрешението може да бъде дадено при условие, че се изпълнят определени задължения, възложени или по време на предоставяне на разрешението, или на по-късна дата.

3. Разрешението се прилага само за помещения, за лекарствени продукти и фармацевтични форми, определени в заявленията.

#### *Член 43*

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, времето за провеждане на процедурата по предоставяне на разрешението да не надхвърля 90 дни от деня, в който компетентният орган е получил заявлението.

#### *Член 44*

В случай, че титулярът на разрешението за производство заяви промяна в някои от частите на букви а) и б) от параграф 1 от член 41, срокът, определен за процедурата по тази молба, не следва да надхвърля 30 дни. В отделни случаи това време може да бъде удължено до 90 дни.

#### *Член 45*

Компетентният орган на държавата-членка може да изиска от заявителя повече информация, засягаща данните, осигурявани съгласно член 41 или засягаща квалифициран специалист съгласно член 48; в случай че съответните компетентни органи упражнят това право, прилагането на изискването за краен срок, указано в членове 43 и 44, се преустановява, докато не се представят изискваните допълнителните данни.

#### *Член 46*

Титулярът на разрешението за производство е задължен поне:

- а) да има на разположение екип, който отговаря на законовите изисквания, определени в държавата-членка, засягащи както отношенията в производството, така и в управлението;
- б) пласира само разрешени лекарствени продукти в съответствие със законодателството на съответната държава-членка;
- в) изпраща предварителни бележки към компетентните органи за каквито и да било промени, които желае да направи, съгласно член 41; компетентният орган бива информиран незабавно в случай на непредвидена смяна на квалифициран специалист съгласно член 48;
- г) осигурява достъп до своите помещения на сътрудниците на компетентните органи на държавата-членка по всяко време;
- д) разрешава на квалифицирания специалист съгласно член 48 да изпълнява задълженията си, като например поставя на негово разположение всички необходими средства;
- е) придържа се към принципите и ръководството за добрата производствена практика на лекарствени продукти, установени със законодателството на Общността;

#### *Член 47*



Принципите и ръководството за добрата производствена практика на лекарствени продукти, за които се отнася член 46, буква е), се приемат под формата на директива, в съответствие с процедурите съгласно член 121, параграф 2.

Подробно ръководство, отнасящо се до тези принципи, се публикувано от Комисията и се ревизира при необходимост, като се отчита научно-техническият прогрес.

#### *Член 48*

1. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да осигурят на титуляра на разрешението за производство по всяко време и непрекъснато услугите на поне един квалифициран специалист, в съответствие с условията, предвидени в член 49, отговорен в частност да изпълнява задълженията, определени в член 51.
2. В случай че титулярът на разрешението за производство лично отговаря на условията, определени в член 49, той може сам да поеме отговорността, за която се отнася параграф 1.

#### *Член 49*

1. Държавите-членки гарантира, че квалифицираното лице съгласно член 48 отговаря на минималните условия за квалификация, установени в параграфи 2 и 3.
2. Квалифицираното лице притежава диплома, сертификат или друго свидетелство за официална квалификация, получено след завършен университетски курс на обучение или курс, признат за еквивалентен от съответната държава-членка с продължителност от най-малко 4 години на теоретично и практическо обучение, по една от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна медицина, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

Минималната продължителност на университетския курс може да бъде обаче три и половина години, ако е последван от целогодишен курс на теоретично и практическо обучение, включващ 6-месечен курс по фармация в обществена аптека, удостоверен с изпит на университетско ниво.

При наличие на два университетски курса или едновременно съществуване на два курса, признати от държавата за еквивалентни в държава-членка, и ако единият продължава четири години, а другият - три години, тригодишният, завършващ с получаване на диплома, сертификат или друго свидетелство за официална квалификация, получено след завършен университетски курс или признат еквивалент, се разглежда като отговарящ на условието за продължителност съгласно втората алинея, доколкото дипломите, сертификатите или другите свидетелства за официална квалификация, получени при завършването на двата курса, се признават за еквивалентни от въпросната държава.

Курсът включва теоретично и практическо обучение, основаващо се най-малко на следните основни предмети като минимум:

- приложна физика
- обща и неорганична химия

- органична химия
- аналитична химия
- фармацевтична химия, включваща анализ на лекарствените продукти
- обща и приложна биохимия (медицинска)
- физиология
- микробиология
- фармакология
- фармацевтична технология
- токсикология
- фармакогнозис (изучаване на състава и ефектите на естествените активни съставки от растителен и животински произход).

Обучението по тези предмети следва да бъде така балансирано, че да позволи на съответното лице да изпълнява задълженията си, определени в член 51.

Тъй като някои дипломи, сертификати или други свидетелства за официална квалификация, посочени в алинея първа, не отговарят на критериите, установени с настоящия параграф, компетентните органи на държавата-членка следва да удостоверят, че съответното лице притежава свидетелство за необходимите знания по по-горе включените предмети.

3. От квалифицираното лице се изисква да има най-малко двугодишен практически опит в едно или повече предприятия, в които е разрешено производство на лекарствени продукти, да е участвало в качествения анализ на лекарствените продукти, в количествения анализ на активните субстанции и в проверката и изпитването на лекарствените продукти.

Продължителността на практическия опит може да бъде намалена с една година в случаите когато университетският курс е с продължителност най-малко 5 години, и с година и половина в случаите когато е с продължителност 6 години.

#### *Член 50*

1. Лице, ангажирано с функциите на специалист съгласно член 48, от момента на прилагането на Директива 75/319/ЕИО в държава-членка, има право да продължи да изпълнява тези функции в разглежданата държава, без да отговаря на разпоредбите на член 49,

2. Титулярът на диплома, сертификат или друго свидетелство за официална квалификация, издадени при завършването на университетски курс или на курс, признат от съответната държава-членка като еквивалентен по научни дисциплини, разрешаващи му да изпълнява функции на специалист съгласно член 48 и в съответствие със законодателството на тази държава-членка, може, в случай, че е започнал курса преди 21 май 1975 г., да се счита за достатъчно квалифицирано да изпълнява дейностите в същата държава съгласно член 48, само ако е било включено в извършването на следните дейности за най-малко две години преди 21 май 1985 г., последвали нотифицирането на настоящата директива, в едно или повече разрешени направления за производство: управление на производството и/или количествен и качествен анализ на активните субстанции, както и необходимата проверка и

изпитване под прекия контрол на лице съгласно член 48, с цел осигуряване качеството на лекарствените продукти.

В случай че съответното лице притежава практически опит съгласно първа алинея, преди 21 май 1965 г., за да бъде включено в изпълнението на по-горните дейности, от него се изисква да завърши допълнително едногодишно практическо обучение, в съответствие с условията, установени в алинея първа.

#### *Член 51*

1. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да гарантират, че квалифицираният специалист съгласно член 48 независимо от отношенията му с титуляра на разрешението за производство, носи отговорност, в контекста на процедурите, установени с член 52, за гарантиране:

а) за лекарствени продукти, произведени в рамките на съответните Държавите-членки, че всяка партида лекарствени продукти е произведена и проверена в съответствие със законите, действащи в тази държава-членка и съгласно изискванията на разрешението за търговия;

б) за лекарствени продукти, идващи от трети страни, че всяка произведена партида е била подложена в държавата-членка, осъществяваща вноса, на пълен качествен анализ, на количествен анализ най-малко на всички активни съставки и на всички други изпитвания и проверки, необходими за доказване качеството на лекарствените продукти, съобразно с изискванията на разрешението за търговия;

Партидите от лекарствени продукти, които са били подложени на такъв контрол в една държава-членка, следва да бъдат освободени от контрол, ако се продават в друга държава-членка, придружени с документи за контрол, подписани от квалифицирания специалист.

2. В случай че лекарствени продукти, внасяни от трета страна, където са сключени необходимите споразумения между Общността и страната износител с цел гарантиране, че производителят на лекарствения продукт прилага стандарти за добра производствена практика, еквивалентни на установените в Общността, а така също и че контролът, посочен в буква б) на първата алинея на параграф 1, се осъществява от страната износител, то квалифицираният специалист може да бъде освободен от извършване на контрол.

3. Във всички случаи и в частност на лекарствени продукти, пуснати в продажба, квалифицираният специалист трябва да удостовери в регистър или в еквивалентен документ за тази цел, че всяка партида продукция отговаря на разпоредбите на настоящия член; гореспоменатият регистър или еквивалентен документ трябва да бъде съхраняван до датата на приключване на всички операции и трябва да остане на разположение на сътрудниците на компетентния орган за период, определен в разпоредбите на съответната държава-членка и във всеки случай най-малко за 5 години.

#### *Член 52*

Държавите-членки гарантират, че квалифицираните специалисти, съгласно член 48, изпълняват задълженията си, или чрез прилагане на административни мерки, или чрез налагане на тези лица на задължение за спазване на професионален кодекс на поведение.

Държава-членка може да наложи временно отстраняване на такова лице чрез започване на административни и дисциплинарни процедури срещу него, в случай на неизпълнение на задълженията му.

#### *Член 53*

Разпоредбите на настоящата глава се прилагат и за хомеопатични лекарствени продукти.

### ДЯЛ V

## **ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА С УПЪТВАНЕ В ОПАКОВКАТА**

#### *Член 54*

Върху външната, или ако такава няма, върху първичната опаковка на лекарствените продукти се поставят следните данни:

- а) наименованието на лекарствения продукт, следвано от общо наименование в случай, че продуктът съдържа само едно активно вещество и ако неговото наименование е генерично; в случай, че лекарственият продукт се предлага в няколко фармацевтични форми и/или няколко дозировки, фармацевтичната форма и/или дозировката ( за бебе, дете или възрастен) трябва да бъде включена в името на лекарствения продукт;
- б) съдържание на активните вещества, изразени количествено и качествено чрез единицата за доза или според начина на прилагане - за даден обем или тегло, като се използват общоприетите им названия;
- в) фармацевтичната форма и тегловно съдържание, обем или брой на дозите на продукта;
- г) списък на допълнителните вещества с познато действие или ефект и включени в упътването, издадено в съответствие с член 65. В случай обаче, че продуктът се инжектира или се прилага локално или е за приложение в очите, трябва да бъдат вписани всички допълнителни съставки;
- д) методът, и ако е необходимо, начинът на прилагане;
- е) специално предупреждение, че продуктът трябва да се съхранява далеч от деца;
- ж) специално предупреждение, ако е необходимо за този лекарствен продукт;
- з) срокът на годност, посочен ясно (месец/година).

- и) специални мерки при съхранение, ако е приложимо;
- й) специални мерки при отстраняване на неизползваните лекарствени продукти или на отпадъчни материали от тях, ако е приложимо;
- к) името и адреса на титуляра на разрешението за търговия на лекарствения продукт ;
- л) производственият партиден номер;
- м) в случай на самолечение - упътване за употреба на лекарствените продукти;

#### *Член 55*

1. Данните, установени с член 54 и 62, се поставят върху първичните опаковки, различни от тези, за които се отнасят параграфи 2 и 3.

2. Отбелязаните по-долу данни се поставят най-малко на първичните опаковки, които имат формата на блистери, и се поставят на външните опаковки, които изпълняват изискванията на членове 54 и 62.

- наименованието на лекарствения продукт, както е постановено в член 54, буква а),
- името на титуляра на разрешението за търговия на лекарствения продукт,
- срокът на годност,
- партидният номер.

3. Отбелязаните по-долу данни се поставят върху малките първични опаковъчни единици, върху които не могат да се отбележат данните съгласно членове 54 и 62:

- наименованието на лекарствения продукт и ако е необходимо, дозировката и начина на прилагане,
- методът на прилагане,
- срокът на годност,
- партидният номер,
- съдържанието по тегло, обем или единици.

#### *Член 56*

Данните съгласно членове 54, 55 и 62, са достатъчно четливи, ясни, разбираеми и незаличими.

#### *Член 57*

Независимо от член 60, държавите-членки могат да изискат употребата на определени форми на етикетиране на лекарствения продукт, които дават възможност да се установи:

- цената на лекарствения продукт,
- условията на заплащане от социално-осигурителните организации,
- законовия статут за доставка на пациента, в съответствие с дял VI,
- идентичността и автентичността на продукта.

#### *Член 58*

Задължително е включването на листовка с упътвания в опаковката за всички лекарствени продукти по време на пакетирането, освен ако цялата информация, изисквана от членове 59 и 62 е директно нанесена върху външната или първичната опаковка.

#### *Член 59*

1. Листовката с упътвания в опаковката за лекарствения продукт се изготвя в съответствие с обобщението на характеристиките на продукта; тя включва информация в следния ред:

а) за идентифициране на лекарствения продукт:

- наименованието на лекарствения продукт, следвано от общото название, ако той съдържа само едно активно вещество и ако названието е генерично; когато лекарствения продукт се предлага в няколко фармацевтични форми и/или дозировки, фармацевтичната форма и/или дозировка (например за бебе, дете или възрастен) трябва да бъде включена в названието на лекарствения продукт,
- пълно съдържание на активните вещества и допълващи вещества (ексципиенти), изразени количествено, като се използват техните общи названия, при всяко представяне на лекарствения продукт,
- фармацевтичната форма и съдържанието по тегло, обем или по брой на дозите на продукта, при всяко представяне на лекарствения продукт,
- фармако-терапевтичната група, или вида активност, изразени в лесно разбираема за пациента терминология,
- името и адреса на титуляра на разрешението за търговия и на производителя;

б) терапевтични индикации;

в) списък с информация, запознаването с която е необходимо преди приема на лекарствения продукт:

- странични показания,
- необходими предпазни мерки при употреба,
- форми на взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие (напр., алкохол, тютюн, храни), които повлияват действието на лекарствения продукт,
- специални предупреждения;

този списък трябва:

- да е съобразен с особените условия при определени категории от пациенти (напр. деца, бременни, кърмачки, възрастни хора, хора със специфични патологични отклонения),
- да отбелязва, ако е необходимо, възможното въздействие върху способността за управление на автомобил или при работа с машини,
- да дава подробна информация за тези допълващи вещества, познаването на които е важно за безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт и е включена в упътванията, публикувани съгласно член 65;

г) необходимите и обичайни инструкции за правилна употреба, в частност:

- дозировката
- метода и, ако е необходимо, начина на приложение,
- честотата на приложение, като при необходимост се отбелязва съответното време и интервал, през който лекарственият продукт може или трябва да бъде прилаган,

и, по целесъобразност, в зависимост от характера на продукта:

- продължителността на обработката, ако тя следва да бъде ограничена,
- действието, което трябва да бъде предприето при предозиране (напр. симптоми, спешни действия),
- действията, които трябва да се предприемат, когато не са били взети една или повече дози,
- указване, ако е необходимо, на рисковете от ефектите от оттеглянето;

д) описание на нежеланите ефекти, които могат да се получат при нормална употреба на лекарствения продукт, и ако е необходимо, действието, което следва да бъде предприето в такъв случай; при всеки нежелан ефект, неотразен в листовката, пациентът следва да бъде инструктиран незабавно да се обърне към своя лекар или аптекар;

е) указание за датата на годност върху етикета, придружена с:

- предупреждение във връзка с употребата на продукта след тази дата,
- при необходимост, специални мерки за съхранение,
- при необходимост, предупреждение срещу видими признаци на негодност;

ж) последната дата, на която листовката на опаковката е била променена.

2. Независимо от параграф 1, буква б), компетентният орган има право да решат, че определени терапевтични индикации не се отбелязват в листовката на опаковката, тъй като разпространяването на такава информация би могло да навреди на пациента.

#### *Член 60*

Държавите-членки не могат да забраняват или да препятстват пускането на пазара на лекарствени продукти на тяхна територия по причини, свързани с етикетирането или листовката с упътвания в опаковката, ако те отговарят към изискванията на настоящия дял.

#### *Член 61*

1. Един или повече образци или макети на външната и първичната опаковка на лекарствения продукт, заедно с проект на листовката с упътвания, се представят на органите, компетентни за даване на разрешение за търговия, в случай, че такова разрешение се изисква.

2. Компетентните органи отказват разрешение за търговия, ако етикетът или листовката с упътвания в опаковката не съответстват на разпоредбите в настоящия дял, или ако те не съответстват на данните, изброени в обобщението на характеристиките на продукта.

3. Всички предлагани промени в етикетирането или листовката на опаковката, уточнени в настоящия дял, които не са свързани с обобщението на характеристиките на продукта, се изпращат на органите, компетентни за издаване на разрешение за търговия. Ако компетентните органи не се противопоставят на предложената промяна в течение на 90 дни от представяне на заявката, заявителят може да въведе промяната.

4. Фактът, че компетентният орган не отказва разрешение за търговия съгласно параграф 2 или промяна в етикетирането или листовката с упътвания в опаковката в съответствие с параграф 3, не променя общата правна отговорност на производителя или на съответния титуляр на разрешение за търговия.

#### *Член 62*

Външната опаковка и листовката в опаковката могат да включват символи или пиктограми, предназначени да изяснят определена информация, отбелязана в член 54 и член 59, параграф 1, както и друга информация, съвместима с обобщението на



характеристиките на лекарствения продукт, полезна за здравно обучение, като се изключи всякакъв елемент от промоционално естество.

#### *Член 63*

1. Данните относно етикетирването, изброени в членове 54, 59 и 62, се изписват на официалния език или на езика на държавата-членка, в която продуктът ще се предлага на пазара.

Първата алинея не препятства изписването на тези данни на няколко езика, но само след като се гарантира, че на всички използвани езици се изписват едни и същи данни.

2. Листовката с упътвания в опаковката се съставя на ясен и разбираем за потребителите език и е достатъчно разбираема на официалния език или езици на държавата-членка, в която продуктът се предлага на пазара.

Първата алинея не препятства отпечатването на листовката с упътвания в опаковката на няколко езика, при условие че една и съща информация е представена на всички използвани езици.

3. Компетентните органи могат да разрешат етикетите и листовките в опаковките на специални лекарствени продукти да не съдържат определени данни, както и листовката с упътвания да не бъде написана на официалния език или езици на държавата-членка, в която продуктът ще се предлага на пазара, когато не се предвижда продуктът да бъде даван пациента за самостоятелно приложение.

#### *Член 64*

В случай че разпоредбите на настоящия дял не са изпълняват и направената забележка към съответното лице остане без последствия, компетентните органи на държавите-членки могат да спрат действието на разрешението за търговия, докато етикетирването и листовката с упътвания в опаковката на въпросния лекарствен продукт не бъдат съобразени с изискванията на настоящия дял.

#### *Член 65*

При необходимост Комисията публикува ръководства, засягащи:

- формулирането на определени специални предупреждения за определени категории лекарствени продукти,
- специална информация, свързана със самолечение,
- разбираемостта на данните при етикетирването и изготвянето на листовката в опаковката,
- методите за идентифициране и установяване на автентичността на лекарствените продукти,

- списъка на допълващите съставки, който трябва да присъства на етикетите на лекарствените продукти, както и начина, по който тези съставки трябва да бъдат отбелязани.

Тези ръководства могат да бъдат приети под формата на директива в съответствие с процедурата по член 121, параграф 2.

#### *Член 66*

1. Външната картонена опаковка и съдът за лекарствени продукти, съдържащ радионуклиди се етикетират в съответствие с уредбата относно безопасното транспортиране на радиоактивни материали, установени от Международната агенция за атомна енергия. Освен това етиктирането е съобразено с разпоредбите, посочени в параграфи 2 и 3.

2. Етикетът върху защитното фолио съдържа данните, отбелязани в член 54. В допълнение, този етикет разяснява изцяло кодирането, използвано върху флакона, и показва при необходимост, в продължение на дадено време и дата, количеството радиоактивност на доза или на флакон, както и броя на капсулите, или за течностите - количеството милилитри в съда.

3. Върху етикета на флакон се посочва следната информация:

- наименованието или кода на лекарствения продукт, включващ названието или химическия символ на радионуклида,
- идентификацията на партидата и срока на годност,
- международния символ за радиоактивност,
- името на производителя,
- количеството радиоактивност, както е определено в параграф 2.

#### *Член 67*

Компетентният орган осигурява поставянето в опаковката на листовка с подробна инструкция в опаковката на радиофармацевтиците, радионуклидните генератори, радионуклидните китове или радионуклидните прекурсори. Текстът на тази листовка съответства на разпоредбите на член 59, като освен това листовката съдържа всички предпазни мерки, които следва да бъдат взети от потребителя или пациента по време на приготвянето и прилагането на лекарствения продукт, както и специални мерки при отстраняването на опаковката и неизползваното съдържание.

#### *Член 68*

Независимо от разпоредбите на член 69, хомеопатичните лекарствени продукти се етикетират в съответствие с разпоредбите на настоящия раздел, така че хомеопатичното им естество да може да бъде идентифицирано по техните етикети, написани ясно и четливо.

## Член 69

1. В допълнение на ясната употреба на израза „хомеопатичен лекарствен продукт”, етикетиранието и при необходимост информацията в опаковката относно лекарствените продукти съгласно член 14, параграф 1 следва да съдържат следната, и никаква друга информация:

- научното наименование на изходното вещество или изходните вещества, следвано от степента на разреждане, като се използват символи на фармакопейта, в съответствие с член 1, параграф 5,
- името и адреса на регистрирания титуляр, а при необходимост - и на производителя,
- метода на прилагане, а ако е необходимо и начина,
- ясно означен срок на годност (месец, година),
- фармацевтична форма,
- съдържание на търговското представяне,
- специални мерки при съхранение, ако има такива
- специално предупреждение за лекарствения продукт, ако е необходимо,
- партидният номер на производителя,
- регистрационния номер,
- „хомеопатичен лекарствен продукт без одобрени терапевтични индикации”,
- предупреждение, което съветва потребителя да се консултира с лекар, ако симптомите не се повлияват при прилагането на лекарствения продукт,

2. Независимо от параграф 1, държавите-членки могат да изискат използването на определен тип етикетирание с цел да се покаже:

- цената на лекарствения продукт,
- условията за възстановяване от социалноосигурителните органи.

## ДЯЛ VI

### КЛАСИФИКАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

## Член 70

1. Когато се предостави разрешение за търговия, компетентните органи определят класификацията на лекарствения продукт като:

- лекарствен продукт, предмет на лекарско предписание,
- лекарствен продукт, който не е предмет на лекарско предписание.

За тази цел се прилагат критериите, посочени в член 71, параграф 1.

2. Компетентните органи могат да фиксират подкатегиите лекарствени продукти, които се отпускат само по лекарско предписание. В такъв случай те биват отнесени към следната класификация:

- а) лекарствени продукти, предмет на лекарско предписание, подлежащо или неподлежащо на обновяване;
- б) лекарствени продукти, предмет на специално лекарско предписание;
- в) лекарствени продукти с ограничено лекарско предписание, запазени за употреба в определени специализирани области.

#### *Член 71*

1. Лекарствените продукти са предмет на лекарско предписание, когато:

- обичайно представляват директна или индиректна опасност, дори когато се използват коректно, ако са употребяват без лекарско наблюдение, или
- често и до голяма степен се употребяват неправилно, в резултат на което обикновено представляват директна или индиректна опасност за човешкото здраве, или
- съдържат съставни вещества или препарати, чиято активност и/или странични ефекти изискват по-нататъшно изследване, или
- обикновено се предписват от лекар, за да бъдат прилагани парентерално.

2. Когато държавите-членки осигуряват за подкатегория лекарствени продукти специално лекарско предписание, те вземат предвид следните фактори:

- лекарственият продукт съдържа в неосвободено количество съставно вещество, определено като наркотик или психотропно по смисъла на действащите международните конвенции, като например Конвенциите на ООН от 1961 и 1971, или
- възможност при неправилна употреба лекарственият продукт да представлява значителна опасност за лекарствена злоупотреба, да доведе до пристрастяване или да бъде използван за нелегални цели, или
- лекарственият продукт съдържа вещество, което поради това, че е ново или поради свойствата си, може да бъде разглеждано като спадащо към групата, представена във второ тире с цел вземане на предпазни мерки.

3. Когато държавите-членки осигуряват за подкатегория лекарствени продукти ограничено лекарско предписание, те следва да имат предвид следните фактори:

- лекарственият продукт, който поради своите фармацевтични характеристики или новост, или в интерес на опазване на общественото здраве, е запазен за прилагане само в болнична среда,
- лекарственият продукт се използва за лечението на състояния, които следва да бъдат диагностицирани в болнична обстановка или в институции със съответните диагностични възможности, въпреки че провеждането на лечението и проследяването може да се извършват навсякъде другаде, или
- лекарственият продукт е предназначен за амбулаторно лечение на пациенти, но неговата употреба може да доведе до сериозни странични реакции, изискващи предписание от специалист и специален контрол по време на лечението.

4. Компетентен орган може да отмени прилагането на параграф 1, 2 и 3, като има предвид следното:

- а) максималната единична доза, максималната дневна доза, концентрацията, фармацевтичната форма, определени типове опаковка; и/или
- б) други случаи на употреба, които той е определил.

5. Ако компетентен орган не разделя лекарствените продукти в подкатегории, както е установено в член 70, параграф 2, въпреки това той следва да има предвид критериите съгласно параграфи 2 и 3 от настоящия член, при класифициране на лекарствен продукт като лекарство, назначавано само по предписание.

#### *Член 72*

Лекарствени продукти, които не са предмет на предписание, са онези, които не отговарят на критериите, изброени в член 71.

#### *Член 73*

Компетентните органи изготвят списък на лекарствените продукти, в зависимост от лекарско предписание, на тяхната територия, определяйки ако е необходимо, категорията на класификацията. Те обновяват този списък ежегодно.

#### *Член 74*

В случай на петгодишно подновяване на разрешението за търговия или когато са уведомени за нови факти, компетентните органи преразглеждат и ако се налага, коригират класифицирането на лекарствен продукт, чрез прилагане на критериите, изброени в член 71.

#### *Член 75*

Всяка година държавите-членки съобщават както на Комисията, така и на останалите държави-членки промените, които са направени в списъка съгласно член 73.

## ДЯЛ VII

### **ПРОДАЖБА НА ЕДРО НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

#### *Член 76*

Държавите-членки, без да се нарушава член 6, предприемат всички необходими действия, за да осигурят дистрибуцията на своя територия само на лекарствени продукти с предоставено разрешение за търговия съгласно законодателството на Общността.

#### *Член 77*

1. Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да гарантират, дистрибуцията на лекарствени продукти на едро зависи от притежаването на разрешение за извършване на дейността от продавач на едро на лекарствени продукти, като се уточнява мястото, за което то е валидно.
2. В случай че лица, одобрени или имащи право да снабдяват населението с лекарствени продукти могат също така, съгласно националния закон, да се включат в продажбата на едро, то те следва да са обект на разрешението, предвидено в параграф 1.
3. Притежанието на разрешение за производство включва и разрешение за дистрибуция чрез продажби на едро на лекарствените продукти, обхванати от това разрешение. Притежанието на разрешение за включване в дейност по продажба на едро на лекарствени продукти не освобождава от задължението за притежание на разрешение за производство и придържане към условията, наложени в това отношение, дори ако производството или вносът представляват вторична дейност.
4. По искане на Комисията или на някоя държава-членка, държавите-членки представят цялата необходима информация, отнасяща се до индивидуалните разрешения, предоставени съгласно параграф 1.
5. Проверка на лицата, одобрени за включване в дейности по продажби на едро на лекарствени продукти, както и инспекцията на техните помещения, се извършва от държавата-членка, която е предоставиле разрешението.
6. Държавата-членка, предоставила разрешението съгласно параграф 1, спира или отменя това разрешение, ако условията по разрешението не се изпълняват. Тя незабавно информира останалите държави-членки и Комисията за това.
7. Ако държава-членка счита по отношение на лице, притежаващо разрешение, признато от друга държава-членка съгласно параграф 1, условията на разрешението не се изпълняват, тя незабавно да информира Комисията и другата засегната държава-членка. Освен това тя предприема необходимите мерки и информира Комисията и първата държава-членка за решенията и причините за вземане на такива решения.

#### *Член 78*

Държавите-членки гарантират, че времето, необходимо за процедурата по разглеждане на заявленията за разрешение за дистрибуция, не надхвърля 90 дни, считано от деня, в който компетентните органи на съответната държава-членка получават заявлението.

Компетентните органи могат, ако е необходимо, да изискат от заявителя да представи цялата необходима информация, засягаща условията за предоставяне на разрешение. Когато компетентните органи упражнят това свое право, периодът, установен в параграф 1, се спира, докато не бъдат представени допълнително изискваните данни.

#### *Член 79*

За да бъде получено разрешение за дистрибуция на лекарствени продукти, заявителите трябва да изпълнят следните минимални изисквания:

- а) те трябва да разполагат с подходящите и изпълняващи необходимите изисквания помещения, инсталации и оборудване, така че да осигурят необходимото съхранение и дистрибуция на лекарствените продукти;
- б) те трябва да разполагат с екип и в частност с квалифицирано лице, отговорно за изпълнение на условията, изисквани от законодателството на съответната държава-членка;
- в) те трябва да се ангажират да изпълняват задълженията, възложени им по смисъла на член 80.

#### *Член 80*

Титулярите на разрешение за дистрибуция трябва да отговарят на следните минимални изисквания:

- а) трябва да осигурят достъп до помещенията, инсталациите и оборудването, посочени в член 79, буква а), по всяко време за инспекция от отговорните за това лица;
- б) трябва да получават доставките от лекарствени продукти само от лица, които притежават разрешение за дистрибуция или които са освободени от получаване на такова разрешение по смисъла на член 77, параграф 3;
- в) трябва да снабдяват с лекарствени продукти само лица, които притежават разрешение за дистрибуция или на които е разрешено или имат право да доставят лекарствени продукти за населението в съответната държава-членка;
- г) трябва да имат план за действие в извънредни ситуации, който да гарантира ефективното изпълнение на каквато и да е заявка на пазара, направена от компетентните органи или съвместно изпълнение на такава с производителя или титуляра на разрешението за търговия за съответните лекарствени продукти;
- д) трябва да водят документацията или под формата на издадени фактури за покупка/продажба, или в компютърен вид, или под някаква друга форма, представяща следната минимална информация за всяка сделка с получени или експедирани лекарствени продукти:

- дата,
- наименование на лекарствения продукт,
- количество, получено или доставено,
- име и адрес съответно на получателя или изпращача;

е) трябва да водят в продължение на 5 години документацията, отнасяща се до буква д), и при необходимост да я предоставят на компетентните органи за проверка;

ж) трябва да спазват принципите и ръководството за добра дистрибуционна практика на лекарствените продукти, както е посочено в член 84.

#### *Член 81*

Що се отнася до доставянето на лекарствени продукти на аптекарите или на лица, упълномощени или имащи право да снабдяват населението с лекарствени продукти, държавите-членки не налагат на титуляра на разрешението за дистрибуция, одобрено от друга държава-членка, задължение, в частност задължение за обществено обслужване, по-строго от тези, които те налагат на лицата, упълномощени от самите тях да участват в същите дейности.

Освен това гореспоменатите задължения следва да бъдат обосновани в съответствие с Договора, въз основа на опазване на общественото здраве и да бъдат съответни по отношение на целите на това опазване.

#### *Член 82*

За всички доставки на лекарствени продукти на лице, упълномощено или имащо право да снабдява населението с лекарствени продукти в посочените държави-членки, притежаващият разрешение продавач на едро прилага документ, който удостоверява:

- датата,
- наименованието и фармацевтичната форма на лекарствения продукт,
- доставеното количество,
- името и адреса на доставчика или изпращача.

Държавите-членки предприемат необходимите мерки, за да гарантират, че лицата, упълномощени или имащи право да снабдяват населението с лекарствени продукти, могат да предоставят информация, чрез която да се проследи пътя на дистрибуция на всеки лекарствен продукт.

#### *Член 83*

Разпоредбите на настоящия дял не възпрепятстват прилагането на по-строги мерки, установени от държавите-членки, по отношение на продавача на едро при дистрибуцията на:

- наркотични или психотропни вещества на тяхната територия,
- лекарствени продукти на базата на кръв,
- имунологични лекарствени продукти,
- радиофармацевтици.

#### *Член 84*



Комисията публикува ръководство за добра дистрибуционна практика. За тази цел тя се консултира с Комитета за патентованите лекарствени продукти и Фармацевтичния комитет, създадени с Решение 75/320/ЕИО на Съвета (<sup>22</sup>).

#### Член 85

Разпоредбите на настоящия дял се прилагат и за хомеопатичните лекарствени продукти, с изключение на тези, за които се отнася член 14, параграф 1.

### ДЯЛ VIII

## РЕКЛАМА

#### Член 86

1. По смисъла на настоящия дял „реклама на лекарствени продукти” включва всяка форма на информация по домовете, агитационна активност или стимулиране, предназначени да пропагандират предписването, доставката, продажбата или употребата на лекарствени продукти; в частност се включват:
  - реклама на лекарствени продукти сред населението,
  - реклама на лекарствени продукти сред лицата, квалифицирани да ги предписват или доставят,
  - посещения на медицински търговски представители при лицата, квалифицирани да предписват лекарствени продукти,
  - предоставяне на mostre,
  - осигуряване на стимули с цел предписване или доставка на лекарствени продукти, като например подаръци, предложения или полза или бонус, в пари или в друга форма, само ако истинската им стойност е минимална,
  - спонсориране на промоционални срещи, на които присъстват лица, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти,
  - спонсориране на научни конгреси, на които присъствуват лица, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти и в частност поемане на пътните разноски и нощувки, свързани с тях.
2. Следното не се включва в настоящия дял:
  - етикетирането и поставянето на придружаваща листовка в опаковката, предмет на разпоредбите на дял V,
  - кореспонденция, евентуално придружавана от материали от непромоционално естество, необходими за отговор на специфични въпроси относно даден лекарствен продукт,
  - фактически, информационни съобщения и референтни материали, отнасящи се например до промени в опаковката, предупреждения относно страничните

---

<sup>22</sup> ОВ L 187, 9.6.1975, стр.23

- реакции като част от общите лекарствени предпазни мерки, търговски каталози и ценови листи, при условие че не представляват претенции към продукта, изявления, засягащи човешкото здраве или болести, ако не се отнасят, дори индиректно, за лекарствени продукти.

#### *Член 87*

1. Държавите-членки забраняват всяко рекламиране на лекарствен продукт, за който не е дадено разрешение за търговия съгласно законодателството на Общността.
2. Всички части на рекламата на даден лекарствен продукт трябва да съответстват на особеностите, изброени в обобщението на характеристиките на лекарствения продукт.
3. Рекламирането на лекарствен продукт:
  - насърчава рационалната употреба на лекарствения продукт, като го представя обективно и без да преувеличава неговите качества,
  - не е заблуждаваща.

#### *Член 88*

1. Държавите-членки забраняват рекламирането на лекарствени продукти сред населението, ако:
    - те се отпускат само с лекарско предписание съгласно изискванията на дял VI,
    - съдържат психотропни или наркотични вещества, както е посочено в Конвенциите на Обединените нации от 1961 и 1971 г,
    - не могат да се рекламират сред населението съгласно изискванията на втора алинея от параграф 2.
  2. Сред населението могат да бъдат рекламирани само лекарствени продукти, които по своя състав и цел на приложение са предвидени и разработени да не изискват намесата на практикуващ лекар за употребата им с цел диагностика, предписване или проследяване на лечението, при необходимост могат да се ползват съветите на фармацевт.
- При рекламиране сред населението държавите-членки забраняват отбелязването на терапевтични индикации от рода на:
- туберкулоза,
  - болести, предавани по сексуален път,
  - други сериозни инфекциозни болести,
  - рак и други туморни заболявания,
  - хронично безсъние,
  - диабет и други метаболитни заболявания.
3. Държавите-членки имат възможност да забранят рекламирането сред населението на своя територия на лекарствени продукти, стойността на които може да бъде възстановявана.
  4. Забраната, посочена в параграф 1, не се прилага за имунизационни кампании, провеждани от производителя и одобрени от компетентните органи на държавата-членка.

5. Забраната, посочена в параграф 1, се прилага, без да се нарушава член 14 от Директива 89/552/ЕИО.

6. Държавите-членки забраняват директната дистрибуция на лекарствени продукти сред населението от производителя с рекламна цел; те могат обаче да одобрят такава дистрибуция в специални случаи за други цели.

#### *Член 89*

1. Без да се нарушава член 88 цялата реклама на лекарствен продукт сред населението:

а) се изгражда по такъв начин, че да е ясно, че съобщението е рекламно и че продуктът се идентифицира като лекарствен;

б) включва най-малко следната информация:

- наименованието на лекарствения продукт, както и обичайното наименование, ако продуктът съдържа само едно активно вещество,
- информацията, необходима за правилната употреба на лекарствения продукт,
- изрична, ясна покана за внимателно четене на инструкциите в листовката на опаковката или на външната опаковка, в зависимост от случая.

2. Държавите-членки могат да вземат решение рекламата на един лекарствен продукт сред населението, независимо от параграф 1, да включва само името на лекарствения продукт, ако се счита, че тя е предназначена единствено за напомняне.

#### *Член 90*

Рекламата на лекарствения продукт сред населението не съдържа какъвто и да е материал, който:

а) оставя впечатлението, че медицинската консултация или хирургическа операция не е необходима, в частност чрез предлагане на диагноза или препоръчване на лечение по пощата;

б) внушава, че ефектите при приемането на лекарството са гарантирани, че не са придружени от странични реакции или са по-добри от или еквивалентни на тези от друго лечение или друг лекарствен продукт;

в) внушава, че здравето на потребителя може да бъде подобро с вземане на лекарството;

г) внушава, че здравето на потребителя може да бъде повлияно при невземане на лекарството; настоящата забрана не се прилага при кампании по ваксинации, за които се отнася член 88, параграф 4;

д) е насочена изключително или по принцип към деца;

е) се позовава на препоръки на учени, здравни специалисти или лица, различни от горните, но които поради своята известност биха могли да насърчат употребата на лекарствените продукти;

ж) внушава, че лекарствения продукт е хранителен, козметичен продукт или продукт за друга консумация;

з) внушава, че безвредността и ефикасността на лекарствения продукт се дължи на това, че е натурален;

и) би могъл чрез описание или детайлно представяне на историята на случая да доведе до грешна самодиагноза;

й) позовава се по неподходящ, предупредителен или заблуждаващ начин на твърдения за възстановяване на здравето;

к) използва по неподходящ, предупредителен или заблуждаващ начин, графично представяне на промени в човешкото тяло, причинени от заболяване или нараняване, или на въздействието на лекарствен продукт върху човешкото тяло или на части от него;

л) споменава, че лекарственият продукт е получил разрешение за търговия.

#### *Член 91*

1. Всяко рекламиране на лекарствен продукт на лица, квалифицирани да предписват или доставят такива продукти, включва:

- съществена информация, съвместима с обобщението на характеристиките на продукта;
- класификацията на доставката на лекарствения продукт.

Държавите-членки могат също да изискат рекламата да включва продажната цена или препоръчителната цена на различните презентации, както и условията за възстановяване на цената от социалните осигурителни органи.

2. Държавите-членки могат да решат, че рекламата на лекарствен продукт пред лица, квалифицирани да предписват или доставят такива продукти може, независимо от параграф 1, да включва само наименованието на лекарствения продукт, ако рекламата е планирана с цел напомняне за лекарствения продукт.

#### *Член 92*

1. Всяка документация, отнасяща се до лекарствен продукт, която се предава като част от представянето на този продукт на лица, квалифицирани да го предписват или доставят, включва най-малко изброеното в член 91, параграф 1 и удостоверява датата, на която е съставена или е преработена за последен път.

2. Цялата информация, съдържаща се в документацията, посочена в параграф 1, е точна, актуализирана, достоверна и достатъчно пълна, за да даде възможност на

получателя да състави свое собствено мнение за терапевтичната стойност на съответния лекарствен продукт.

3. Цитатите, както таблиците и другите илюстративни материали, взети от медицински списания или други научни разработки за нуждите на документацията, посочена в параграф 1, се възпроизвеждат вярно и източникът се цитира точно.

#### *Член 93*

1. Медицинските търговски представители са добре обучени от фирмата, която ги наема, притежават достатъчно медицински познания, за да могат да предоставят възможно най-точна и пълна информация за лекарствените продукти, които предлагат.

2. При всяко свое посещение медицинските търговски представители дават или предоставят на посетените лица кратка характеристика на всеки лекарствен продукт, който представят, ако законодателството на държавата-членка позволява това, заедно с подробности относно цената и условията за възстановяване, за които се отнася член 91, параграф 1.

3. Медицинските търговски представители предават на научните екипи, посочени в член 98, параграф 1, всяка информация относно употребата на лекарствените продукти, които те рекламират, като се отделя специално внимание на всяка странична реакция, съобщена им от лицата, които посещават.

#### *Член 94*

1. Когато лекарствени продукти се предлагат на лица, квалифицирани да предписват или доставят такива продукти, не могат да се добавят никакви подаръци, парични облаги или престации в натура, както и да се предлагат или обещават на тези лица, освен ако подаръците не са с ниска стойност и не са свързани с практикуването на медицинска или фармацевтична дейност.

2. Гостоприемството, оказвано по време на промоциите за продажба е винаги на разумно ниво и подчинено на основната цел на срещата, като не трябва да се разпростира и върху други лица, освен медицински специалисти.

3. Лицата, квалифицирани да предписват или доставят лекарствени продукти, не искат и не приемат каквито и да е стимули, забранени от параграф 1 или в смисъл, противен на параграф 2.

4. Съдържанието на параграфи 1, 2 и 3 не оказва влияние върху съществуващите мерки или търговска практика в държавите-членки, отнасящи се до цени, маржове и отстъпки.

#### *Член 95*

1. Разпоредбите на член 94, параграф 1 не възпрепятстват оказването на гостоприемство, директно или индиректно, по време на срещи с чисто професионални научни цели; това гостоприемство винаги е на разумно ниво и се

подчинява на основната научна цел на срещата, като не бива да се разпростира и върху други лица, освен медицински специалисти.

#### *Член 96*

1. Безплатни мостри се предлагат в изключителни случаи само на лица, квалифицирани да предписват такива продукти, и то при следните условия:
  - а) ежегодният брой на мострите за всеки лекарствен продукт, който се изписва с рецепта, е ограничен;
  - б) доставката на мостри се извършва в отговор на писмена молба, подписана и датирана от лицето, предписващо продукта;
  - в) лицата, доставящи мострите, поддържат съответна система за контрол и отчетност;
  - г) всяка мостра е идентична с най-малката опаковка на пазара;
  - д) всяка мостра е означена с „безплатна лекарствена мостра - не се продава” или с друга формулировка, имаща същото съдържание;
  - е) всяка мостра се придружава от копие с обобщение на характеристиките на лекарствения продукт;
  - ж) не се предлагат мостри на лекарствени продукти, съдържащи психотропни или наркотични вещества, съгласно определението им в международните конвенции, като например Конвенциите на Обединените нации от 1961 и 1971 г.
2. Държавите-членки могат да поставят и допълнителни ограничения върху дистрибуцията на мостри на определени лекарствени продукти.

#### *Член 97*

1. Държавите-членки осигуряват използването на адекватни и ефективни методи за мониторинг на рекламата на лекарствени продукти. Тези методи, които могат да се основават на система от предишни проучвания, във всеки случай включват законови разпоредби, съгласно които лица или организации, считани от националното законодателство за имащи законен интерес да забраняват всяко рекламиране, несъответстващо на настоящия дял, могат да предприемат законни действия срещу такова рекламиране или да отнесат това рекламиране пред административния орган, компетентен да се произнесе по оплакванията или да инициират съответната правна процедура.
2. Съгласно правните разпоредби на параграф 1, държавите-членки възлагат на съдебните или административни органи правомощия, които им дават възможност в случаи, в които те считат за необходимо прилагането на такива мерки, да отчетат всички интереси и в частност обществените интереси, за да:
  - разпоредят преустановяването или да възбудат подходящи правни процедури за преустановяване на заблуждаващи реклами, или

- ако заблуждаващите реклами все още не са били публикувани, но публикацията им е предстояща, да разпоредят забраната или да инициират подходящите правни процедури за забраната на подобни публикации, дори без доказване на действителната загуба, вреда или намерение или небрежност от страна на рекламиращото лице.

3. Държавите-членки предвиждат разпоредби за мерките, посочени във втората алинея, които следва да бъдат взети в случай на ускорена процедура с временен или окончателен ефект.

Всяка държава-членка решава коя от двете възможности, установени в първата алинея, да избере.

4. Държавите-членки могат да възложат на съдебни или административни органи законодателни правомощия, даващи им възможност с цел елиминиране на продължителните последици от заблуждаваща реклама, за чието преустановяване е взето окончателно решение:

- да изискат публикуване на това решение в пълен или частичен обем, и във форма, която намират за адекватна,
- да изискат в допълнение публикуването на коригиращо становище.

5. Параграфи от 1 до 4 не изключват доброволния контрол на рекламите на лекарствени продукти чрез органи за самоконтрол или прибегване до помощта на такива органи, ако действията пред тях, са възможни в допълнение към юридическите или административни процедури, посочени в параграф 1.

#### *Член 98*

1. Титулярът на разрешение за търговия създава, в рамките на своето предприятие, научна служба, отговорна за информацията за лекарствените продукти, които той пуска на пазара.

2. Титулярът на разрешение за търговия:

- държи на разположение или изпраща на органите или организациите, отговорни за проследяване на рекламите на лекарствени продукти, по една мостра от всички реклами, както и бюлетин, посочващ лицата, към които е насочена рекламата, начина на разпространение и датата на първото разпространение,
- гарантира, че рекламирането на лекарствени продукти от неговото предприятие, отговаря на изискванията на настоящия дял,
- проверява дали търговските представители за лекарствени продукти, наети от него, са били подходящо обучени и изпълняват напълно задълженията, възложени им от член 93, параграфи 2 и 3,
- осигурява информация и подпомага органите или организациите, отговорни за мониторинг на рекламирането на лекарствени продукти, когато това се изисква за изпълнение на техните отговорности,
- гарантира, че решенията, взети от органите или организациите, отговорни за мониторинга на рекламирането на лекарствени продукти, са изпълнени незабавни и изцяло.

#### *Член 99*

Държавите-членки предприемат необходимите мерки, които да гарантират, че се прилагат разпоредбите в настоящия дял и определят в частност наказанията, които се налагат в случай, че разпоредбите от настоящия дял бъдат нарушени.

#### *Член 100*

Рекламирането на хомеопатични лекарствени продукти съгласно член 13, параграф 2 и член 14, параграф 1 са предмет на разпоредбите в настоящия дял, с изключение на член 87, параграф 1.

Само информацията, определена в член 69, параграф 1 обаче може да бъде използвана при рекламирането на такива лекарствени продукти.

Освен това всяка държава-членка може да забрани каквато и да е реклама на на своя територия на хомеопатични продукти, предвидени в член 13, параграф 2 и член 14, параграф 1.

### ДЯЛ IX

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕН НАДЗОР**

#### *Член 101*

Държавите-членки вземат всички необходими мерки за насърчаване на лекарите и другите медицински специалисти, да информират компетентните органи за предполагаеми странични реакции на лекарствените продукти.

Държавите-членки могат да определят специални изисквания към лекарите и медицинските лица по отношение на отчитането на предполагаеми сериозни и неочаквани реакции, когато тази информация е условие за получаване на разрешението за търговия.

#### *Член 102*

С цел гарантиране на приемането на съответните регулаторни решения, отнасящи се до лекарствени продукти, разрешени в рамките на Общността, като се има предвид информацията, получена за странични реакции на лекарствените продукти при нормални условия на употреба, държавите-членки изграждат система за фармакологичен надзор. Тази система се използва за събиране на полезна информация, необходима за контрола над лекарствените продукти, особено по отношение на страничните реакции при хората, както и за анализ на този тип информация по научен път.

Такъв тип информация се съпътства от данни за употребата на лекарствени продукти.

Тази система взема предвид всякакъв вид достъпна информация относно неправилна употреба или злоупотреба с лекарствени продукти, която може да повлияе на оценката на техните предимства и рискове.



### *Член 103*

Титулярът на разрешението за търговия има непрекъснато на свое разположение съответно квалифицирано лице, отговорно за фармакологичния контрол.

Това квалифицирано лице отговаря за следното:

- а) изграждането и поддържането на система, която да осигурява събирането и съпоставянето на информацията за всички предполагаеми странични реакции, съобщени на персонала на дружеството, както и на медицинските представители, с цел да бъде достъпна в поне една точка в рамките на Общността;
- б) подготвянето на доклади до компетентните органи съгласно член 104 във форма, установена от тези органи, в съответствие с ръководството, посочено в член 106, параграф 1;
- в) гарантиране, че на всяка молба на компетентните органи за осигуряване на допълнителна информация, необходима за оценката на предимствата и рисковете на лекарствения продукт, е отговорено пълно и навреме, включително осигуряване на информация за обема продажби или предписания на съответния лекарствен продукт;
- г) предоставяне на компетентните органи на всякаква друга информация, имаща отношение към оценката на предимствата и рисковете на лекарствения продукт, включително и информация за проведени проучвания по безвредността след получаване на разрешение.

### *Член 104*

1. От титуляра на разрешението за търговия се изисква да води подробна документация за всички предполагаеми странични реакции, наблюдавани в рамките на Общността или в трета страна.
2. Титулярът на разрешението за търговия се задължава да записва и да докладва за всички предполагаеми странични реакции, за които е информиран от медицински специалисти, на компетентния орган на държавата-членка, на чиято територия е настъпила реакцията, и в никакъв случай по-късно от 15 календарни дни след получаването на информацията.
3. От титуляра на разрешение за търговия се изисква да записва и да докладва за всички други предполагаеми странични реакции, които отговарят на критериите за докладване в съответствие с ръководството в член 106, параграф 1, съобразно което логично се очаква титулярът на разрешението да уведоми незабавно компетентните органи на държавата-членка, на чиято територия е настъпила реакцията, и в никакъв случай по-късно от 15 календарни дни след получаването на информацията.
4. Титулярът на разрешение за търговия осигурява съобщаването на всички предполагаеми сериозни и неочаквани странични реакции, настъпили на територията на трета страна, за които е информиран от медицинско лице, в

съответствие с ръководството в член 106, параграф 1, така че те да са достъпни за агенцията и за компетентните органи на държавите-членки, в които е одобрен лекарственият продукт, и в никакъв случай по-късно от 15 календарни дни след получаването на информацията.

5. В случай на лекарствени продукти, които са били обсъждани в светлината на Директива 87/22/ЕИО, или които са предмет на процедурите за взаимно признаване, посочени в членове 17 и 18 от настоящата директива, член 28, параграф 4 от настоящата директива, както и за лекарствените продукти, за които има позоваване на разпоредбите, предвидени от членове 32, 33 и 34 от настоящата директива, титулярът на разрешението за търговия допълнително гарантира, че всички предполагаеми сериозни странични реакции, наблюдавани в Общността, са съобщени във формат и на интервали, договорени със съответната държава-членка, или с компетентен орган, действащ като съответната държава-членка по начин, достъпен за съответната държава-членка.
6. Освен ако не бъдат установени други изисквания като условие за предоставяне на разрешението или впоследствие, както е посочено в ръководството съгласно член 106, параграф 1, на компетентните органи се предоставя документация за всички странични реакции под формата на периодични, текущи доклади относно безвредността или незабавно при поискване, или периодично, както следва: на шест месеца за първите две години след получаване на разрешението, ежегодно за следващите две години, както и по времето на първото подновяване. След това тези периодични доклади за безвредността се представят през петгодишни интервали заедно със заявление за подновяване на разрешението. Тези доклади включват и научна оценка на предимствата и рисковете, предлагани от лекарствените продукти.
7. След предоставяне на разрешението за търговия титулярът му може да настоява за промяна на периодите, определени в настоящия член в съответствие с процедурата, установена от Регламент (ЕО) № 541/95 на Комисията (<sup>23</sup>).

#### *Член 105*

1. Агенцията, в сътрудничество с държавите-членки и Комисията, изгражда мрежа за обработка на данни, която да улеснява размяната на информацията относно фармакологичния надзор над лекарствените продукти, търгувани в Общността, предназначена да позволи на всички компетентни органи да използват информацията по едно и също време.
2. Като използват мрежата, предвидена в параграф 1, държавите-членки осигуряват незабавен достъп на агенцията и останалите държави-членки до докладите за предполагаеми сериозни странични реакции, които са се проявили на тяхна територия, и в никакъв случай по-късно от 15 календарни дни след тяхното нотифициране.
3. Държавите-членки осигуряват незабавен достъп до докладите за предполагаеми сериозни странични реакции, отбелязани на тяхна територия на титуляра на

---

<sup>23</sup> ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 7. Регламент, изменен с Регламент (ЕО) № 1146/98 (ОВ L 159, 3.6.1998 г., стр.31)

разрешението за търговия, и в никакъв случай по-късно от 15 календарни дни след тяхното нотифициране.

#### *Член 106*

1. С цел улесняване размяната на информация за фармакологичния контрол в рамките на Общността, Комисията, след консултации с агенцията, държавите-членки и останалите заинтересовани страни, подготвят ръководство по събирането, проверката и представянето на доклади за странични реакции, включващо и техническите изисквания за размяна на информация за фармакологичен надзор по електронен път, в съответствие с договорените международни формати, и публикуват азбучен справочник на международно признатата лекарствена терминология.

Ръководството се публикува в том 9 на Правилника за управление на лекарствени продукти в Европейската общност и е съобразено с международното споразумение, постигнато в областта на фармакологичния надзор.

2. С цел интерпретиране на дефинициите, посочени в член 1, точки 11-16 и принципите, определени в настоящия дял, титулярът на разрешението за търговия и компетентните органи се позовават на ръководството, посочено в параграф 1.

#### *Член 107*

1. Когато в резултат от оценката на данните от фармакологичния надзор държава-членка счете за необходимо да преустанови, оттегли или промени действието на разрешението за търговия в съответствие с ръководството, посочено в член 106, параграф 1, тя незабавно информира агенцията, останалите държави-членки, както и титуляра на разрешението за търговия.
2. В случай на спешност, съответната държава-членка може временно да преустанови действието на разрешението за търговия на лекарствения продукт, при условие че информира агенцията, Комисията и останалите държави-членки най-късно на следващия работен ден.

#### *Член 108*

Всякакви изменения, необходими за актуализиране на разпоредбите на членове 101 - 107 с оглед отчитане на научно-техническия прогрес, се приемат в съответствие с процедурата, определена в член 121, параграф 2.

### ДЯЛ X

## **СПЕЦИАЛНИ РАЗПОРЕДБИ ЗА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОЛУЧЕНИ ОТ ЧОВЕШКА КРЪВ И ПЛАЗМА**

#### *Член 109*

1. Държавите-членки вземат необходимите мерки за предотвратяване разпространението на инфекциозни заболявания при използването на човешка кръв

и плазма като основен материал за производство на лекарствени продукти. Тъй като тази материя е предмет на измененията, посочени в член 121, параграф 1, както и предмет на прилагане на монографиите на Европейската фармакопея по отношение на кръв и плазма, тези мерки съдържат препоръчаните от Съвета на Европа и от Световната здравна организация и по-специално с посочване на избора и изследването на донорите на кръв и плазма.

2. Държавите-членки вземат необходимите мерки, за да гарантират, че донорите на човешка кръв и плазма, както и донорските центрове винаги имат ясно установена идентичност.
3. Всички гаранции за безвредност, посочени в параграф 1 и 2, трябва да бъдат дадени и от вносителите на човешка кръв или плазма от трети страни.

#### *Член 110*

Държавите-членки вземат необходимите мерки, за да съдействат за самостоятелното осигуряване в рамките на Общността с човешка кръв или плазма. За тази цел те насърчават доброволното безвъзмездно даряване на кръв и плазма и предприемат необходимите мерки за развитие на производството и употребата на продукти, получени от човешка кръв и плазма, в резултат на доброволно безвъзмездно донорство. Те уведомяват Комисията за предприемането на такива мерки.

### ДЯЛ XI

#### **НАБЛЮДЕНИЕ И САНКЦИИ**

#### *Член 111*

1. Компетентните органи на заинтересованата държава-членка осигуряват чрез чести проверки изпълнението на правните изисквания относно лекарствените продукти.

Тези проверки се извършват от официални представители на компетентните органи, които са оправомощени да:

а) инспектират производствените и търговски отдели, както и всякакви други лаборатории, натоварени от титуляра на разрешение за производство със задачата по извършване на проверки съгласно член 20;

б) вземат проби;

в) проучват всички документи, отнасящи се до обекта на инспекцията, при спазване на разпоредбите, действащи в държавите-членки от 21 май 1975 г. и поставящи ограничения на тези правомощия от гледна точка на описанията на метода на приготвяне.

2. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че процесите, извършвани при производството на имунологични продукти, са съответно одобрени и поддържат еднакъв състав на отделните партии.

3. След всяка инспекция, както е посочено в параграф 1, официалните представители на компетентния орган предоставят доклад дали производителят се съобразява с принципите и ръководствата за добра производствена практика, посочени в член 47. Съдържанието на тези доклади се препраща на производителя, подложен на инспекцията.

#### *Член 112*

Държавите-членки вземат всички необходими мерки, за да гарантират, че титулярът на разрешение за търговия с лекарствен продукт, а при необходимост - и титулярът на разрешението за производство, представят доказателства за контрола на лекарствения продукт и/или на неговите съставки, както и за контрола, извършван на различните междинни етапи от производствения процес, в съответствие с методите, установени в член 8, параграф 3, буква з).

#### *Член 113*

За целите на изпълнението на член 112, държавите-членки могат да изискат производителите на имунологични продукти да представят на компетентните органи копия на всички доклади по контрола, подписани от квалифицирано лице в съответствие с член 51.

#### *Член 114*

1. В случаи на необходимост и в интерес на общественото здраве, държавата-членка може да изиска от титуляра на разрешението за търговия:

- живи ваксини,
- имунологични лекарствени продукти, използвани при първичната имунизация на деца или други рискови групи,
- имунологични лекарствени продукти, използвани при обществените имунизационни програми,
- нови имунологични лекарствени продукти или имунологични продукти, произведени по нови или променени видове технологии или нови за даден производител, по време на преходния период, обикновено определен в разрешението за търговия,

да предостави проби от всяка партида на произведеното количество и/или лекарствения продукт за изпитание от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел преди търговия, освен ако в случай на партида, произведена в друга държава-членка, компетентните органи на тази държава-членка са изпитали предварително въпросната партида и са декларирали, че тя съответства на одобрените спецификации. Държавите-членки гарантират, че такова изпитание е приключено в рамките на 60 дни от получаване на пробите.

2. Ако в интерес на общественото здраве законите на държавата-членка предвиждат това, компетентните органи могат да изискат от титуляра на разрешението за търговия с лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, да предостави проби от всяка производствена партида и/или от лекарствения продукт за изпитване от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел, преди да се пуснат в

свободно обръщение, освен ако компетентните органи на друга държава-членка са изпитали въпросната партида преди това и са декларирали нейното съответствие с одобрените спецификации. Държавите-членки гарантират, че всяко едно такова изпитание е приключено в рамките на 60 дни от получаването на пробите.

#### *Член 115*

Държавите-членки вземат всички необходими мерки, с които да осигурят, че производственият процес и процесът по пречистване, използвани при производството на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, са действително валидни, поддържат еднакъв състав на различните партии и гарантират дотолкова, доколкото състоянието на технологичните процеси позволяват, отсъствие на специфично вирусно замърсяване. За тази цел производителите нотифицират компетентните органи за използвания метод за намаляване или елиминиране на патогенните вируси, които могат да бъдат пренесени чрез лекарствени продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма. Компетентните органи могат да изпратят проби от биологичните материали и/или от лекарствените продукти за тестване в държавната лаборатория или в лаборатория, определена за тази цел, или по време на разглеждането на заявлението съгласно член 19, или след получаване на разрешението за търговия.

#### *Член 116*

Компетентните органи на държавите-членки преустановяват действието или отменят разрешението за пускане на даден лекарствен продукт на пазара, ако този продукт се окаже вреден при нормални условия на употреба, или ако той не притежава терапевтичен ефект, или ако неговото количествено и качествено съдържание не отговарят на декларираното. Терапевтичният ефект отсъства тогава, когато се установи, че при употреба на съответния лекарствен продукт не се получава терапевтичен резултат.

Действието на разрешението може да бъде преустановено или отменено и в случай, че данните, подкрепящи заявлението, както е предвидено в член 8, член 10, параграф 1 и член 11, са неправилни или не са изменени в съответствие с член 23, или ако не са извършени контролните изследвания, за които се отнася член 112.

#### *Член 117*

1. Независимо от мерките, предвидени в член 116, държавите-членки предприемат съответни мерки, за да осигурят забарана на доставката на лекарствения продукт, както и изтегляне на лекарствения продукт от пазара, ако:

- а) лекарственият продукт се окаже вреден при нормални условия на употреба, или
- б) не притежава терапевтичен ефект, или
- в) неговото количествено и качествено съдържание не отговарят на декларираното, или

г) лекарственият продукт и/или неговите съставки не са контролирани, както и не са контролирани междинните етапи на производствения процес, или ако не е изпълнено друго изискване или задължение, отнасящо се до получаването на разрешението за производство.

2. Компетентните органи могат да ограничат забраната за доставка на продукта или изтеглянето от пазара до онези партии, които са предмет на спор.

#### *Член 118*

1. Компетентните органи преустановяват действието на или отменят разрешението за търговия за определена категория препарати или за всички препарати, за които не е изпълнено нито едно от изискванията, определени в член 41.

2. В допълнение към мерките, определени в член 117, компетентният орган може да прекрати производството или вноса на лекарствени продукти, идващи от трети страни, или да преустанови действието на или отмени разрешението за производство за дадена категория препарати или за всички препарати в случай, че членове 42, 46, 51 и 112 не са спазени.

#### *Член 119*

Разпоредбите на настоящия дял се прилагат за хомеопатични лекарствени продукти, предмет на разпоредбите на член 14, параграф 3.

### ДЯЛ XII

## **ПОСТОЯНЕН КОМИТЕТ**

#### *Член 120*

Всички промени, необходими за адаптиране на приложение I към постиженията на научно-техническия прогрес, се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 121, параграф 2.

#### *Член 121*

1. Комисията се подпомага от Постоянния комитет за лекарствени продукти в хуманната медицина при адаптиране към техническия прогрес на директивите по премахване на техническите бариери пред търговията в лекарствения сектор (наричан по-нататък „Постоянен комитет“).

2. При позоваване на настоящия параграф вместо член 8 се прилагат членове 5 и 7 от Решение 1999/468/ЕО.

Установеният с член 5, параграф 6 от Решение 1999/468/ЕО, период се определя на три месеца.

3. Постоянният комитет приема свой процедурен правилник.

## ДЯЛ XIII

### ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

#### *Член 122*

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да осигурят добрата комуникация между компетентните органи относно размяната на такава информация, която гарантира изпълнението на изискванията за разрешения за производство или разрешения за търговия.

При наличие на обосновано искане държавите-членки незабавно предоставят докладите, посочени се към член 111, параграф 3, на компетентните органи на друга държава-членка. Ако след вземане предвид на докладите получената ги държава-членка счита, че не може да приеме заключенията, направени от компетентните органи на държавата-членка, в която е изготвен докладът, тя информира заинтересованите компетентни органи за своите мотиви и може да поиска допълнителна информация. Заинтересованите държави-членки полагат всички усилия, за да постигнат съгласуваност. При необходимост, в случай на сериозни различия в становищата, една от заинтересованите държавите-членки информира Комисията.

#### *Член 123*

1. Всяка държава-членка предприема съответните мерки, чрез които да осигури незабавно уведомяване на агенцията относно решенията за разрешаване на търговията, за отмяна на решение за отказ или отмяна на разрешението за търговия, за забрана на доставката или за изтегляне от пазара на определен продукт, както и за причините, въз основа на които са взети тези решения.

2. Титулярът на разрешението за търговия е задължен да нотифицира незабавно съответните държави-членки за всяко предприето от него действие, с цел временно спиране или изтегляне от пазара на определен лекарствен продукт, както и да изложи причините, въз основа на които е предприето това действие, ако последното се отнася до ефективността на лекарствения продукт или опазване общественото здраве. Държавите-членки осигуряват поставянето на тази информация на вниманието на агенцията.

3. Държавите-членки гарантират достигане до Световната здравна организация на съответна информация относно предприетите действия, които могат да повлияят опазването на общественото здраве в трети страни, съгласно параграф 1 и 2, заедно с копие до агенцията.

4. Комисията публикува всяка година списък на забранените в Общността лекарствени продукти.

#### *Член 124*

Държавите-членки си обменят цялата информация, необходима за гарантиране на качеството и безвредността на хомеопатичните лекарствени продукти, произведени и



предлагани на пазара в рамките на Общността, и по-специално информацията, посочена в членове 122 и 123.

#### *Член 125*

Всяко решение, отнасящо се до настоящата разпоредба, взето от компетентните органи на дадена държава-членка, посочва подробно причините, на които се основава.

Съответната страна бива нотифицирана за това решение, като ѝ се предоставя и информация относно възможното съгласно действащите закони обезщетение, както и за крайния срок за получаване на обезщетението.

Разрешенията за търговия и решенията за тяхната отмяна се публикуват от всяка държава-членка в съответно официално издание.

#### *Член 126*

Разрешение за търговия на лекарствен продукт не може да бъде отказано, нито действието му да бъде преустановено или отменено, освен въз основа на разпоредбите, определени в настоящата директива.

Не може да бъде взето никакво решение, отнасящо се до спиране на производството или вноса на лекарствени продукти от трети страни, забрана на снабдяването или изтеглянето от пазара на даден лекарствен продукт, освен на основанията, определени в членове 117 и 118.

#### *Член 127*

1. По искане на производителя, износителя или органите на трета страна-вносител, държавите-членки удостоверяват, че производителят на лекарствените продукти притежава разрешение за производство. Когато издават такива сертификати, държавите-членки се придържат към следните условия:

а) да вземат предвид основните административни разпоредби на Световната здравна организация;

б) за лекарствени продукти, предназначени за износ, които вече са разрешени на тяхна територия, да подготвят и обобщение на характеристиките на продукта, както е прието в съответствие с член 21.

2. Когато производителят не притежава разрешение за търговия, той представя пред органите, отговорни за издаването на сертификат съгласно параграф 1, декларация, поясняваща защо липсва такова разрешение за търговия.

### **ДЯЛ XIV**

### **ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ**

#### *Член 128*

Директиви 65/65/ЕИО, 75/318/ЕИО, 75/319/ЕИО, 89/342/ЕИО, 89/343/ЕИО, 89/381/ЕИО, 92/25/ЕИО, 92/26/ЕИО, 92/27/ЕИО, 92/28/ЕИО и 92/73/ЕИО, изменени с директивите, посочени в приложение II, част А, се отменят без да се нарушават задълженията на държавите-членки по отношение на сроковете за изпълнение, установени в приложение II, част Б.

Позоваванията на отменените директиви следва да се тълкуват като позовавания на настоящата директива и следва да се изпълняват в съответствие с таблицата на съответствие в приложение III.

*Член 129*

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден от публикуването ѝ в *Официален вестник на Европейските общности*.

*Член 130*

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

Съставено в Брюксел на 6 ноември 2001 година.

*За Европейския парламент:*  
*Председател*  
N. FONTAINE

*За Съвета:*  
*Председател*  
D. REYNDEERS

## ПРИЛОЖЕНИЕ I

### АНАЛИТИЧНИ, ФАРМАКОТОКСИЧНИ И КЛИНИЧНИ СТАНДАРТИ И ПРОТОКОЛИ ПО ОТНОШЕНИЕ ИЗПИТВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

#### ВЪВЕДЕНИЕ

Данните и документацията, придружаваща заявлението за получаване на разрешение за търговия съгласно член 8 и член 10, параграф 1, се представят в 4 части, в съответствие с изискванията, изложени в настоящото приложение, и вземат под внимание ръководството, публикувано от Комисията в *Правила за лекарствените продукти в Европейската Общност*, том II: Бележка за кандидатите за получаване на разрешение за търговия с лекарствени продукти, предназначени за хуманната употреба в държавите-членки на Европейската Общност.

При подготовка на документацията за подаване на заявление за получаване на разрешение за търговия, кандидатите вземат под внимание ръководството на Общността, отнасящи се до качеството, безвредността и ефикасността на лекарствените продукти, публикувани от Комисията в *Правила за лекарствените продукти в Европейската Общност*, том III и приложенията към него: Насоки относно качеството, безвредността и ефикасността на лекарствените продукти, предназначени за хуманна употреба.

В заявлението се включва цялата информация, отнасяща се до оценка на обсъждания лекарствен продукт, независимо от това дали е в полза или не на продукта. Поспециално следва да се предоставят всички данни, отнасящи се до всеки непълен или незавършен фармокотоксичен или клиничен тест или изпитание на определен лекарствен продукт. Освен това, с оглед оценката на отношението полза/риск след получаване на разрешение за търговия, е необходимо подаване на информация до компетентните органи относно всяка промяна в данните от документацията, всяка нова информация, невключена в оригиналното заявление, както и всички доклади от фармакологичния надзор.

Общите раздели на настоящото приложение представят изискванията, отнасящи се до всички категории лекарствени продукти; допълнени са от раздели, съдържащи специални, допълнителни изисквания за радиофармацевтичните и биологични лекарствени продукти, като например имунологични лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма. Специалните допълнителни изисквания за биологични лекарствени продукти са приложими и за лекарствените продукти, получени чрез процесите, упоменати в част А, както и в първо тире на част Б от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93.

Държавите-членки осигуряват извършването на всички опити с животни да става съгласно Директива 86/609/ЕИО на Съвета от 24 ноември 1986 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членките относно защита на животните за експериментални и други научни цели<sup>(24)</sup>.

---

<sup>24</sup> ОВ L 358, 18.12.1986, стр.1.

## ЧАСТ I РЕЗЮМЕ НА ДОКУМЕНТАЦИЯТА

### **A. Административни данни**

Лекарственият продукт, предмет на заявлението, се идентифицира по име, по име на активната(-ите) субстанция(-и), заедно с фармацевтичната форма, метода на прилагане, дозировката и представянето, включително и опаковката.

Посочват се името и адресът на заявителя, заедно с името и адреса на производителя и обектите, включени в различните етапи на производство (включително производителя на крайния продукт и производителя(-ите) на активната(-ите) субстанция(-и), и където е приложимо, името и адреса на вносителя.

Заявителят идентифицира броя томове на документацията, приложен към заявлението и посочва какви мостри са представени, ако има такива.

Към административните данни се прилагат копия от разрешението за производство, определено в член 40, заедно със списък на страните, в които е предоставено разрешение, копие от всички обобщения на характеристиките на продукта в съответствие с член 11, одобрени от държавите-членки, и списък на страните, в които е подадено заявление.

### **B. Обобщение на характеристиките на продукта**

Кандидатът представя обобщение на характеристиките на продукта съгласно член 11. В допълнение заявителя предоставя мостри или макети на опаковката, етикетите и листовката в опаковката на съответния лекарствен продукт.

### **B. Доклади на експертите**

В съответствие с член 12, параграф 2 се предоставят експертни доклади по отношение на химическата, фармацевтична и биологична документация, както и съответно върху фармакотоксичната и клинична документация.

Докладите на експертите включват критична оценка на качеството на лекарствения продукт, изследванията, проведени върху животни и хора, както и всички данни, отнасящи се до оценката на лекарствения продукт. Езикът на доклада е такъв, че да дава възможност на четящия да разбере правилно свойствата, качеството, предложените спецификации и методи на контрол, безвредността, ефективността, предимствата и недостатъците на лекарствения продукт.

Всички важни данни се обобщават в приложение към доклада на експерта, по възможност в таблична или графична форма. Докладът на експерта и обобщенията съдържат точни препратки към информацията, съдържаща се в основната документация.

Всеки експертен доклад се изготвя от съответно квалифициран и опитен специалист. Докладът се подписва и му се поставя дата от експерта, към доклада се прилага и кратка информация относно образованието, обучението и професионалния опит на експерта. Декларира се професионалната връзка между експерта и заявителя.

## ЧАСТ 2

### ХИМИЧНО, ФАРМАЦЕВТИЧНО И БИОЛОГИЧНО ТЕСТВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

Всички изпитателни процедури съответстват на последните постижения на научния прогрес и представляват валидирани процедури; резултатите от проучванията по валидирането също се представят.

Процедурата(-те) по тестването е (са) достатъчно детайлно описана(-и), така че да може да се възпроизведе(-ат) в контролните тестове, изпълнени по искане на компетентните органи; всякакви специални апарати и оборудване, които могат да бъдат използвани, се описват подробно, по възможност придружени от диаграма. Формулите на лабораторните реактиви се предоставят допълнително, при необходимост - и методът на производство. В случай че процедурите по тестването са описани в *Европейската фармакопея* или фармакопеята на държава-членка, описанието им може да бъде заменено с точно позоваване на въпросната фармакопея.

#### **А. Качествен и количествен състав на компонентите**

Данните и документите, които придружават молбата за разрешение за търговия, съобразени с точка 3 от член 8, параграф 3, буква в), са подчинени на следните изисквания.

##### *1. Качествен състав*

1.1 Под "качествен състав" на компонентите на лекарствения продукт се разбира наименованието или описанието на:

- активната(-ите) субстанция(-и),
- компонентът(-ите) на допълващите вещества, независимо от тяхното естество или използвано количество, включващи оцветители, консерванти, адюванти, стабилизатори, съгъстителни, емулгатори, вкусови подобрители и ароматизатори и др.
- фармацевтичните форми, предназначени за поглъщане или за приемане от пациента по друг начин, външната обвивка на лекарствения продукт - капсули, желатинови капсули, ректални капсули и т.н.

Данните се допълват от всички необходими данни, отнасящи се до съда и при необходимост - до начина на затваряне, заедно с подробности относно средствата, с които лекарственият продукт ще бъде използван или прилаган, както и тези, които се доставят с лекарствения продукт.

1.2 В контекста на радиофармацевтичния кит, чието радиоактивно маркиране се извършва след доставка от производителя, активната съставка се разглежда като част от формулата на кита, предназначена да носи или да се свърже с радионуклида. Данни за произхода на радионуклида също се представят. В допълнение се представят и всички други компоненти, съществени за радиоактивното маркиране на продукта.

В генератора, както майчините, така и дъщерните радионуклиди се разглеждат като активни съставки.

2. Понятието „обичайна терминология”, което се използва за описание на компонентите на лекарствените продукти, се прилага, независимо от останалите разпоредби на член 8, параграф 3, буква в):
- по отношение на веществата, фигуриращи или в *Европейската фармакопея*, или в националната фармакопея на някоя от държавите-членки - основното наименование, записано във въпросната монография, с позоваване на съответната фармакопея,
  - по отношение на други вещества - международното нерегистрирано наименование, предложено от Световната здравна организация, което може да се придружава от друго, нерегистрирано наименование или ако такова няма - от точното научно обозначение; вещества, които нямат международно нерегистрирано наименование или точно научно обозначение, се описват чрез излагане на данните относно начина и суровините, от които са приготвени, допълнени, а където е възможно - и чрез всякакви други съответни данни.
  - По отношение на оцветяващото вещество, обозначено с код „Е”, определен с Директива 78/25/ЕИО на Съвета от 12 декември 1977 г. относно сближаване на законодателствата на държавите-членки по отношение на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствените продукти<sup>(25)</sup>.

### 3. Количествен състав

3.1. За да се определи „количествения състав” на активните вещества на лекарствените продукти е необходимо, в зависимост от съответната фармацевтична форма, да се изчисли биологичната активност като маса или брой единици, или на единица доза или на единица маса или обем за всяко активно вещество.

Единици биологична активност се използват за вещества, които не могат да бъдат определени химически. В случаите, когато е определена международна единицата за биологична активност от Световната здравна организация, тя се използва. В случаите, когато не е определена международна единицата, единиците за биологична активност се изразяват по начин, който дава недвусмислена информация за активността на веществата.

Там, където е възможно, се посочва биологичната активност на единица маса.

Настоящата информация се допълва:

- по отношение на инжекционните препарати - с масата или единиците биологична активност на всяко от активните вещества в съда, като се има пред вид при възможност използваемото количество продукт, след разтварянето му,
- по отношение на лекарствените продукти, прилагани под формата на капки - с масата или единиците биологична активност на всяко от активните вещества, съдържащи се в броя капки, отговарящи на 1 ml или 1 g от продукта,
- по отношение на сиропите, емулсиите, гранулираните препарати и останалите фармацевтични форми, прилагани в определени количества - с масата или единиците биологична активност на всяко от активните вещества на измерено количество.

3.2. Активните вещества, присъстващи под формата на смеси или производни се обозначават количествено чрез общата им маса, и ако е необходимо или равностойно, чрез масата на активната част или части от молекулата.

---

<sup>25</sup> ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр.18. Директива, последно изменена с Акта за присъединяване от 1985 г.

3.3. За лекарствените продукти, съдържащи активно вещество, което за първи път е предмет на заявлението за получаване на разрешение за търговия в която и да е държава-членка, количественото определяне на активното вещество, което е сол или хидрат, се изразява систематично под формата на маса на активната част или части в молекулата. За всички следващи одобрени лекарствени продукти в държавите-членки по същия начин се установява количественият състав на същата активна съставка.

3.4. За продукти, съдържащи алергени, количественият състав на отделните компоненти се изразява в единици на биологична активност, с изключение на добре определените алергени продукти, за които концентрацията може да бъде изразена в маса/единица обем.

3.5 Изискването да се изразява съдържанието на активните съставки с понятието маса на активните части, както е уточнено в точка 3.3. по-горе, може да не се прилага за радиофармацевтици. При радионуклидите радиоактивността следва да се изразява в бекерели за дадена дата и за времето по отношение на часовата зона, ако е необходимо. Посочва се и видът радиация.

#### *4. Галеново производство*

4.1 Разясняват се изборът на състава, компонентите и контейнера, както и предвидената функция на допълващите вещества в крайния продукт. Това обяснение се подкрепя с научни данни от галеновото производство. Предозирането, което може да се получи при производството, причините за това, също се посочват.

4.2 За радиофармацевтиците да се представят данни за химическа и радиохимическа чистота, както и за отношението им към биоразпределението.

### **Б. Описание на начина на производство**

1. Описанието на начина на производство, приложено към молбата за разрешение за търговия, в изпълнение на член 8, параграф 3, буква г), се представя по такъв начин, че да дава ясна представа за характера на извършваните операции.

За тази цел то съдържа най-малко:

- изброяване на различните етапи на производство, което да даде възможност за преценка дали използваните процеси за производство на фармацевтичната форма не са предизвикали странични изменения в съставките ѝ.
- В случай на непрекъснат производствен процес - всички подробности, отнасящи се до предприетите предпазни мерки, чрез които се осигурява хомогенност на крайния продукт,
- същинската производствена формула, съдържаща данни за количествения състав на всички използвани вещества; количествата на ексципиентите обаче се дават в приблизителни стойности, доколкото това се изисква от фармацевтичната форма; отбелязват се и веществата, които могат да изчезнат по време на производствения процес; всяко надхвърляне се посочва и обосновава,

- Отбелязване на етапите на производствения процес, по време на които се вземат проби с цел осъществяване на вътрешен контрол - там, където останалите, подкрепящи заявлението данни, посочват, че тези проби са необходими за извършване на качествен контрол на крайния продукт,
  - Експериментални проучвания, валидиращи производствения процес, при който се използват нестандартни или критични за производствения процес, методи,
  - за стерилните лекарствени продукти - данни относно процеса на стерилизация и/или използваните асептични процедури.
2. За радиофармацевтичните китове е необходимо описанието на производствения метод да включва и данни за производителя на кита, както и подробности относно препоръчаната от него крайна обработка за получаване на радиоактивен лекарствен продукт.

По отношение на радионуклидите се разглеждат използваните ядрени реакции.

## **В. Контрол на суровините**

1. За целите на настоящия параграф „суровини” означава всички компоненти на лекарствения продукт и, ако е необходимо - на неговия контейнер, за които се отнася раздел А, точка 1, по-горе.

В случай на:

- наличие на активно вещество, неописано в Европейската фармакопея или във фармакопеята на някоя държава-членка, или
- на активно вещество, описано в Европейската фармакопея или във фармакопеята на някоя държава-членка, но приготвено по метод, предполагащ замърсявания, неотбелязани в монографията на фармакопеята и за които монографията не дава възможност за съответен контрол на качеството на веществото,

което е произведено от лице, различно от заявителя, последният може да изиска от производителя на активното вещество да предостави направо на компетентните органи подробно описание на производствения метод, качествения контрол по време на производството, както и на процеса на валидиране на активното вещество. В този случай обаче производителят предава на заявителя всички необходими данни, които да дадат възможност на последния да поеме отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава писмено пред заявителя, че ще осигурява еднородност на партидите и няма да промени нито производствения процес, нито спецификациите, без да уведоми заявителя. Данните и документите в полза на заявлението за такава промяна се предоставят на компетентните органи.

Данните и документите, придружаващи заявлението за получаване на разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, букви з) и и) и член 10, параграф 1, излагат резултатите от пробите, включително анализ на партидите, особено за активните вещества, отнасящи се до качествения контрол на всички използвани съставки. Те се подават в съответствие със следващите наредби.

1.1. Суровини, изброени във фармакопеята



Монографиите на *Европейската фармакопея* се прилагат към всички вещества, съдържащи се в нея.

По отношение на останалите съставки, всяка държава-членка може да изиска съблюдаване на нейната национална фармакопея, като има пред вид произведените на нейна територия, продукти.

Компонентите, отговарящи на изискванията на *Европейската фармакопея* или на фармакопеята на друга държава-членка, се считат за достатъчни за прилагането на член 8, параграф 3, буква з). В този случай описанието на аналитичните методи може да бъде заменено с позоваване в подробности на въпросната фармакопея.

В случай обаче, че дадена суровина, спомената в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на дадена държава-членка, е изготвена по метод, който може да доведе до примеси, неконтролирани чрез монографията на фармакопеята, за тези примеси се сигнализира, посочат се допустимите им граници и се описва съответната процедура за изследване.

Във всички случаи оцветителите отговарят на препоръките на Директива 78/25/ЕИО.

Рутинните изследвания, които се извършват на всяка партида суровини, се посочват в заявлението за разрешение за търговия. Ако приложените изследвания са различни от упоменатите във фармакопеята, те доказват, че суровините изпълняват изискванията за качество на тази фармакопея.

В случаите, когато дадена спецификация от монография на *Европейската фармакопея* или на фармакопея на друга държава-членка не е достатъчна да гарантира качеството на съставката, компетентните органи могат да изискат от титуляра на разрешението за търговия по-подходящи спецификации.

Компетентните органи информират органите, отговарящи за въпросната фармакопея. Титулярът на разрешението за търговия представя на органите на съответната фармакопея данните относно предполагаемите пропуски и допълнителните спецификации.

В случаите, когато суровина не е описана в *Европейската фармакопея* или във фармакопеята на държавите-членки, може да се приеме позоваване на монографията на фармакопеята на трета страна; в тези случаи заявителят представя копие от монографията, придружено, ако е необходимо, от документа, валидиращ процедурите по изследване, съдържащи се в тази монография, а при необходимост - и от превод.

## 1.2 Суровини, неописани във фармакопеята

Компонентите, които не фигурират в нито една фармакопея, се описват под формата на монография, отнасяща се до всяко едно от заглавията:

а) наименованието на съставката, отговаряща на раздел А, точка 2, се допълва с търговски или научни синоними;

б) дефиницията на съставката, установена във форма, близка до тази в Европейската фармакопея, се придружава от всички необходими обяснения, по-специално що се

отнася до молекулярната ѝ структура, като към нея се прилага подходящо описание на метода за синтез. Колкото до съставките, които могат да се дефинират по начина им на производство, описанието е достатъчно подробно с цел да характеризира една съставка, постоянна по състав и ефекти;

в) начините за идентифициране, могат да бъдат описани под формата на завършени технологични процеси, както и на проверки от рутинен характер;

г) описанието на изпитанията за чистота е свързано с общия дял на предвидимите замърсители, особено с тези, които могат да окажат вреден ефект и ако е необходимо, с тези, които предвид комбинацията от вещества, за които се отнася заявлението, могат да повлияят отрицателно стабилността на лекарствения продукт или да нарушат аналитичните резултати;

д) що се отнася до комплексните вещества от растителен или животински/човешки произход, прави се разграничение на случаите, при които множество фармакологични ефекти налагат химичен, физичен или биологичен контрол на основните необходими съставки, и случаите, при които вещества, съдържащи една или повече основни групи с подобно действие, по отношение на които може да се възприеме един цялостен метод на изследване;

е) при използване на материали от животински/човешки произход се описват мерките, предприемани за осигуряване на чисти, незамърсени с потенциално патогенни агенти продукти;

ж) за радионуклидите се посочва естеството на радионуклида, идентифицира се изотопът, възможните замърсители, носителят, употребата и специфичната активност;

з) посочва се всяка една специална предпазна мярка, чието спазване е необходимо по време на съхранението и ако е необходимо, максималният период на съхранение преди повторното изпитание.

### 1.3. Физико-химични характеристики, влияещи върху бионаличността

Следната информация, засягаща активните вещества, независимо дали последните са включени или не във фармакопеята, се предоставят като част от цялостното описание на активните вещества, ако бионаличността на лекарствените продукти зависи от тях:

- кристална форма и коефициент на разтворимост,
- размер на частиците, при възможност след разпращаване,
- състояние на хидратация,
- коефициент на разпределение маслен/воден разтвор<sup>26</sup>

Първите три тирета са неприложими за вещества, използвани само в разтвор.

2. За биологичните лекарствени продукти, като имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, се прилагат изискванията на настоящия параграф.

За целите на настоящия параграф суровини означава всяко вещество, използвано за производството на лекарствен продукт; в тях се включват съставките на

---

<sup>26</sup> Компетентните органи могат да изиска също така стойностите на рК и рН, ако сметат тази информация за съществена.

лекарствения продукт, ако е необходимо - и тези на неговия контейнер, както е постановено от раздел А, точка 1 по-горе, както и източници на суровини като микроорганизми, тъкани от растителен или животински произход, клетки или течни вещества (включително кръв) от човешки или животински произход, биотехнологични клетъчни конструкции. Описва се и се документира произходът и естествената история на суровините.

Описанието на суровините включва начина на производство, процедурите на пречистване/инактивиране и тяхното валидиране, както и всички процедури на вътрешния контрол, предназначени да осигурят качество, безвредност и постоянна съставка на партидите на крайния продукт.

- 2.1. При използване на клетъчни банки се потвърждава, че клетъчните характеристики остават непроменени по време на използвания производствен пасаж, както и след това.
- 2.2. Семенните суровини, клетъчните банки, количествата серум или плазма, както и други продукти от биологичен произход и при възможност - и източниците, от които са получени, се проверяват за странични агенти.

Ако присъствието на потенциално патогенни странични агенти е неизбежно, съответната суровина се използва само тогава, когато по-нататъшният производствен процес осигурява тяхното елиминиране и/или инактивиране, като това следва да бъде законно потвърдено.

- 2.3. Винаги, когато това е възможно, производството на ваксини се основава на ембриони и сигурни клетъчни банки; по отношение на серумите се използват определени групи суровини.

По отношение на бактериалните и вирусни ваксини се показват, върху култури от ембриони, характеристиките на инфекциозния агент. В допълнение, за живите ваксини се показва върху ембриони стабилността на атенюираните характеристики; ако това доказателство не е достатъчно, то атенюираните характеристики се показват на етапа на производство.

- 2.4. По отношение на продуктите-алергени се описват възможно най-подробно спецификациите и методите на контрол за източника на суровините. Описанието включва подробности, отнасящи се до събирането, предварителното лечение и съхранение.
- 2.5. По отношение на лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, се описват и документират произходът, критериите и процедурите за събиране, транспорт и съхранение на суровините.

Използват се определени групи суровини.

3. По отношение на радиофармацевтиците суровините включват облъчване на материалите-мишени.

### **Г. Специфични мерки, отнасящи се до предпазване от пренасяне на спонгиформни енцефалити при животните.**

Кандидатът потвърждава, че лекарственият продукт е произведен в съответствие с Нотата относно ръководството за минимизиране на риска от предаване на агентите на спонгиформна енцефалопатия при животните чрез лекарствените продукти, както и съвременните ѝ варианти, публикувани от Комисията в том 3 на публикацията *Правила за управление на лекарствените продукти в Европейската общност*.

### **Д. Контролни изследвания, провеждани на междинните етапи на производствения процес**

1. Данните и документите, придружаващи заявлението за получаване на разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, букви з) и и), както и член 10, параграф 1 от настоящата директива, включват данните, отнасящи се до контролните изследвания, които могат да се провеждат по време на междинните етапи на производствения процес, с цел осигуряване на устойчивост на техническите характеристики и процеса на производство.

Тези изследвания са особено важни за проверка на това, доколко лекарственият продукт съответства на основната формула, в случай, че заявителят предложи аналитичен метод за проверка на крайния продукт, който не включва изпитване на всички активни вещества (или на всички допълнителни вещества, предмет на същите изисквания, както активните вещества).

Същото се отнася и за случаите, в които качественият контрол на крайния продукт зависи от контролните изследвания по време на производствения процес, особено ако лекарственият продукт зависи предимно от метода или начина на приготвяне.

2. Що се отнася до биологичните лекарствени продукти, като имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, процедурите и критериите за приемане на продукта, публикувани като препоръки на СЗО (*Изисквания за биологичните вещества*) служат като насоки за контрол на етапите на производство, неуточнени в Европейската фармакопея или в националната фармакопея на държавата-членка.

Що се отнася до инактивираните или детоксикирани ваксини, ефективната инактивация или детоксикация се верифицира по време на всеки един производствен кръг, освен ако този контрол не зависи от изследване, за което е ограничен броят на подходящите животни. В този случай проверката се провежда, докато не бъде установено постоянство на производството и корелация с подходящи контроли по време на производствения процес, след което да бъдат компенсирани от съответни контроли по време на производството.

3. Що се отнася до модифицираните или адсорбирани алергенни продукти, продуктите се характеризират качествено и количествено на международно равнище, възможно най-късно в производствения процес.

### **Е. Контролни изследвания на крайния продукт**

1. Що се отнася до контрола на крайния продукт - партида лекарствени продукти означава всички съставки на фармацевтичната форма, произведени от едно и също начално количество суровини и преминали един и същ процес на обработващи и/или стерилизиращи процеси или, в случай на непрекъснат производствен процес, всички бройки, произведени за определен период от време.

В заявлението за получаване на разрешение за търговия се изброяват онези изследвания, които се провеждат редовно за всяка партида краен продукт. Уточнява се честотата на контролните изследвания, които не се провеждат редовно. Посочват се и границите за търговия на крайния продукт.

Данните и документите, придружаващи заявлението за получаване на разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, букви з) и и), както и член 10, параграф 1 от настоящата директива, включват данните, отнасящи се до контролните изследвания на крайния продукт преди пускането му на пазара. Те се представят в съответствие със следните изисквания.

Разпоредбите на монографиите за фармацевтични форми, имунни серуми, ваксини и радиофармацевтични препарати на Европейската фармакопея или ако не, на държава-членка, са приложими към всички продукти в това отношение. Що се отнася до контрола на биологичните лекарствени продукти, като например имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, непосочени в Европейската фармакопея или в тази на държавата-членка, процедурите и критериите за тяхната приемливост следват ръководството, публикувано като препоръки на СЗО (*Изисквания за биологичните вещества*).

Ако използваните процедури за контролни изследвания и ограничения са различни от посочените в монографиите на Европейската фармакопея или ако не, в националната фармакопея на държава-членка, се предоставят доказателства, че ако крайният продукт бъде проверен съгласно изискванията на тези монографии, той той ще отговори на изискванията за качество на настоящата фармакопея относно обсъжданата фармацевтична форма.

#### 1.1.Обща характеристика на крайния продукт

Определени контролни изпитания, отнасящи се до общата характеристика на продукта, винаги се включват в контролните изпитания на крайния продукт. Тези изпитания по възможност се отнасят до контрола на средните маси и максимално допустимите отклонения от механичните, физични или микробиологични изпитания, органолептичните свойства, физичните характеристики като плътност, рН, рефрактерен индекс и т.н. За всяка от тези характеристики, за всеки един отделен случай заявителят определя стандартите и границите на толерантност.

В случай, че не са отбелязани условията за провеждане на изпитанията, където е възможно, използваното оборудване/апаратура в Европейската фармакопея или фармакопеята на държавите-членки, същите се описват подоробно; същото се отнася и до случаите, в които предписаните от фармакопеята методи са неприложими.

Освен това, твърдите фармацевтични форми за орално прилагане се подлагат на изпитания *in vitro* с цел определяне на степента на освобождаване и разтворимост на

активното вещество или вещества; тези изпитания се провежда и при друг начин на прилагане в случай, че компетентните органи на държавата-членка считат това за необходимо.

### 1.2. Идентифициране и анализ на активните вещества

Идентифицирането и анализът на активните вещества се извършва или върху представителна извадка от производствена партида, или върху определен брой дози, които се анализират индивидуално.

Освен в съответно обосновани случаи, максималното допустимо отклонение в съдържанието на активното вещество в готовия продукт не надхвърля  $\pm 5\%$  в момента на производство.

На базата на тестовете за стабилност производителят трябва да предложи и да обоснове границите на максималното допустимо отклонение на съдържанието на активното вещество в готовия продукт до края на предложения срок на годност в неотворено състояние.

В някои изключителни случаи на особено комплексни смеси, когато образците от активните вещества, които са многобройни или представляват минимални количества биха наложили сложно проучване, трудно за извършване по отношение на всяка партида, анализът на едно или повече активни вещества може да бъде пропуснат, при изричното условие, че такъв анализ се извършва на междинните етапи на производствения процес. Опростената техника се допълва с метод на количествена оценка, който дава възможност на компетентния орган да потвърди съответствието на лекарствения продукт със спецификацията, верифицирана след пускането на пазара.

Биологичният анализ *in vivo* или *in vitro* е задължителен, когато физико-химичните методи не могат да дадат адекватна информация относно качеството на продукта. Когато това е възможно, такъв анализ включва референтни материали и статистически анализ, позволяващ изчислението на границите на достоверност. Когато тези тестове не могат да бъдат извършени върху готовия продукт, те могат да бъдат изпълнени на междинните етапи, в колкото се може по-късна фаза на производствения процес.

Когато данните, посочени в раздел Б, показват значително надхвърляне на активното вещество при производството на лекарствения продукт, описанието на контролните тестове върху готовия продукт включват, когато това е подходящо, химическо и при необходимост токсико-фармакологично изследване на промените, които е преминало съответното вещество и по възможност характеризирани и/или анализ на продуктите от разграждането.

### 1.3. Идентифициране и анализ на допълнителните вещества

Доколкото това е необходимо, допълнителните вещества се подлагат най-малко на идентифициращо изследване.

Предложената процедура на изследване за идентифициране на оцветителите трябва да дава възможност за верифициране, че такива вещества са включени в приложението към Директива 78/25/ЕИО.

Задължителни са изпитанията за горна и долна граница на стабилизиращите вещества, както и изследването за определяне на горна граница на всяка друга допълваща съставка, която може да повлияе обратно органичните функции; задължителни са изпитанията за горна и долна граница на допълващото вещество, ако то може да повлияе бионаличността на активното вещество, освен ако бионаличността не е гарантирана чрез друго подходящо изпитание.

#### 1.4. Изпитания за безвредност

1. Независимо от фармокотоксикологичните изследвания, представени едновременно със заявлението за получаване на разрешение за търговия, данни за изследванията за безвредност, като например стерилност, бактериални ендотоксини, пирогенност и местна поносимост при животни се включват винаги в аналитичните данни, когато тези изпитания трябва да се проведат рутинно, за да се потвърди качеството на продукта.

2. Що се отнася до всички контролни изследвания на биологичните лекарствени продукти, като например имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, непосочени в Европейската фармакопея или в тази на държавата-членка, процедурите и критериите за тяхната приемливост следват ръководството, публикувани като препоръки на СЗО (*Изисквания за биологичните вещества*).

3. Що се отнася до радиофармацевтиците, описва се тяхната радионуклидна и радиохимична чистота, както и специфичната им активност. По отношение на степента на радиоактивност не бива да се допуска отклонение, по-голямо от  $\pm 10\%$  от означеното на етикета.

Що се отнася до генераторите, изискват се всички подробности от изследванията на майчините и дъщерните радионуклиди. Що се отнася до генераторите-елуати, предоставят се изследванията за майчините радионуклиди, както и за другите компоненти на генераторната система.

По отношение на китовите спецификации на крайния продукт съдържат изпитанията върху поведението на продуктите след белязване на изотопите. Включват се и съответните контролни изследвания на радионуклидната и радиохимична чистота на белязаната смес. Всеки един материал, съществен за белязването, се идентифицира и анализира.

#### **Ж. Тестове за стабилност**

1. Данните и документите, придружаващи заявлението за получаване на разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, букви ж) и з) се представят в съответствие със следните изисквания.

Дава се описание на изследванията, съгласно които е определен срокът на годност, препоръчаните условия на съхранение и спецификациите, предложени от заявителя, при изтичане срока на годност в неотворено състояние.

В случай, че е възможно крайният продукт да претърпи процес на разграждане и образуване на съответни продукти на разграждането, заявителят трябва да ги декларира и да посочва методите за характеризирането им, както и изпитателните процедури.

Заключенията съдържат резултатите от анализите, удостоверяващи предложения срок на годност при спазване на препоръчаните условия на съхранение, както и спецификациите на крайния продукт при изтичане срока на годност при препоръчаните условия на съхранение.

Отбелязва се максимално допустимото ниво на продуктите от разграждането при изтичане на срока на годност.

Представя се изследване на взаимодействието между продукта и контейнера винаги, когато съществува риск от такова взаимодействие, особено ако се отнася до инжекционни препарати или аерозоли за вътрешна употреба.

2. В случай че за биологичните лекарствени продукти, като например имунологични лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, не могат да се проведат изпитания за стабилност на крайните продукти, приемливо е тези изпитания да се извършат на междинен етап от производството, възможно най-късно в процеса на производство. В допълнение, следва да се направи оценка на стабилността на крайния продукт, като се използват други изследвания с второстепенно значение.

3. Що се отнася до радиофармацевтиците, дава се информацията относно радионуклидните генератори, радионуклидните китове и белязаните продукти. Документира се стабилността по време на работа с радиофармацевтици, поставени във флакони за многократна употреба.

## ЧАСТ 3

### ТОКСИКОЛОГИЧНИ И ФАРМАКОЛОГИЧНИ ИЗПИТАНИЯ

#### I. Въведение

1. Данните и документите, придружаващи заявлението за получаване на разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, буква и) и член 10, параграф 1 се представят в съответствие със следните изисквания.

Държавите-членки гарантират, че изпитанията за безвредност са проведени съгласно разпоредбите, отнасящи се до добрата лабораторна практика, установени в Директиви 87/18/ЕИО<sup>(27)</sup> и 88/320/ЕИО<sup>(28)</sup> на Съвета.

---

<sup>27</sup> ОВ L 15,17.01.1987г., стр.29

<sup>28</sup> ОВ L 145, 11.06.1988г., стр.35. Директива, после дено изменена и допълнена с Директива 90/18/ЕИО (ОВ L 11,13.01.1990г., стр.37)



Токсикологичните и фармакологични изпитания установяват:

а) потенциалната токсичност на продукта, както и всеки един вреден или нежелан токсичен ефект, който може да възникне при предложените условия на употреба при хората; това се оценява по отношение на обсъжданите патологични състояния;

б) фармакологичните свойства на продукта, както в количествен, така и в качествен аспект, по отношение на предложения начин на употреба при хората. Всички резултати трябва да бъдат достоверни и всеобщо приложими. При необходимост се използват математически и статистически формули за представяне на експерименталните методи и оценка на резултатите.

В допълнение, за лекаря е необходимо да получи информация относно терапевтичния потенциал на продукта.

2. Когато лекарственият продукт е предназначен за локална употреба, трябва да бъде изследвана системната му абсорбция, като се има пред вид и възможното прилагане на продукта върху наранена кожа, както и абсорбцията през друга, съответна повърхност. Само след като се докаже, че системната абсорбция при тези условия е пренебрежимо малка, могат да бъдат пропуснати повтарящите се изпитания за дозозависими системни токсични ефекти, изследванията за фетална токсичност, както и проучванията на репродуктивната функция.

Ако обаче по време на терапевтичните експерименти се установи системна абсорбция, се извършат изпитания за токсичност върху животни, при необходимост - и изследвания за фетална токсичност.

Във всички случаи се провеждат особено внимателно изследвания на локалната поносимост след неколккратно прилагане на продукта, включително и хистологично изследване; изследва се възможността за сенсibiliзиране, както и всяка една карциногенна възможност, определена в случаите, отнасящи се до раздел II Е от настоящата част.

3. По отношение на биологичните лекарствени продукти, като например имунологични лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, може да се наложи изискванията на настоящата част да бъдат адаптирани за индивидуални продукти; ето защо програмата на провежданите изпитания се обосновава от заявителя.

При създаване на програмата за изпитания, се взема предвид следното:

- всички изследвания, изискващи повтарящо се прилагане на продукта, се проектират така, че да вземат предвид възможна индукция със, и интерференция от антитела;
- обмисля се проучване на репродуктивната функция, на ембрио-/феталната и перинатална токсичност, на мутагенния и карциногенен потенциал. В случай, че са инкриминирани съединения, различни от активното вещество(-а), валидирането на тяхното отстраняване може да замени проучването.

4. По отношение на радиофармацевтиците се счита, че токсичността най-вероятно е свързана с дозата. В процеса на диагностициране това е резултат на употребата на

радиофармацевтици; в процеса на лечение това е желано качество. Ето защо оценката за безвредност и ефикасност на радиофармацевтиците се определя едновременно от изискванията за лекарствен продукт и аспектите на радиационната дозиметрия. Документира се радиационното олъчване на органите/тъканите. Изчисляването на получената доза радиация се извършва съгласно специална, международно призната система, със съответен начин на прилагане.

5. Изследва се токсикологията и фармакокинетиката на допълващо вещество, ако то се използва за първи път във фармакологичната практика.
6. В случай на възможност за значителен разпад по време на съхранението на лекарствения продукт, трябва да се вземе предвид токсикологията на продуктите от разпада.

## II. ИЗВЪРШВАНЕ НА ИЗПИТАНИЯТА

### A. Токсичност

#### 1. Еднократна токсична доза

Акутен тест представлява качествено и количествено проучване на токсичните реакции, които могат да настъпят след еднократно прилагане на активно вещество или вещества, съдържащи се в лекарствения продукт в пропорциите и физико-химичното състояние, в което присъстват в истинския продукт.

Тестът за акутна токсичност трябва да бъде извършен сред два или повече вида бозайници от известен род, освен ако не е достатъчно използването само на един вид. Обикновено се използват поне два различни начина на прилагане, като единият е идентичен или подобен на предлагания за употреба при хората, а другият осигурява системното действие на веществото.

Проучването обхваща наблюдаване на симптомите, включително и локални реакции. Периодът за наблюдение на опитните животни се определя от изследователя, той е достатъчен да открие тъканната или органна увреда или възстановяване, обикновено продължава 14 дни, но не по-малко от 7 дни, без обаче животните да се излагат на продължително страдание.

Животните, починали по време на периода на наблюдение, се подлагат на аутопсия, както и всички животни, преживели до края на наблюдателния период. Следва да се извършат хистопатологични изследвания на всеки орган, за който са установени макроскопски промени по време на аутопсията. Следва да се извлече максимална информация от животните, използвани в проучването.

Изпитанията на еднократната токсична доза следва да се извършват по такъв начин, че да се открият симптомите на остра токсичност и да се оцени начинът на настъпване на смъртта в максималната разумна степен. При определени видове следва да се получи количествена оценка на приблизителната летална доза, както и информация за отношението доза-ефект, без да е необходима висока степен на прецизност.

Тези проучвания могат, до известна степен, да бъдат показателни за възможните ефекти на остро предозиране при човека и могат да се окажат полезни при планиране на изследвания върху токсичността, изискващи повтарящо се прилагане на дози върху подходящи животински видове.

В случай на комбинация от активни вещества, проучването трябва да се проведе по такъв начин, че да провери дали има или не засилване на токсичността или поява на нов токсичен ефект.

## *2. Повтаряща се токсична доза (субакутна или хронична токсичност)*

Изпитанията на повтаряща се токсична доза са предназначени да открият всяка една физиологична и/или анатомо-патологична промяна, индуцирана от повтарящото се прилагане на изследваното активно вещество или комбинация от активни вещества, и да определи как тези промени се отнасят към дозата.

Като цяло е желателно да се проведат две изпитания: едно краткотрайно, в продължение на две до четири седмици, и второ дълготрайно. Продължителността на последното зависи от условията на клинична употреба. Целта е опитно да се определи нетоксичният дозов интервал на продукта, като обикновено продължава от три до шест месеца.

По отношение на лекарствените продукти, предназначени за еднократно прилагане само при хората, се извършва едно изпитание с продължителност две до четири седмици.

Ако обаче предвид предложената продължителност на употреба при хората, изследователят прецени, че е уместно да проведе експеримент с по-голяма или по-малка продължителност от посочената по-горе, той трябва да изтъкне съответни причини.

Следва да бъдат дадени и аргументи в полза на избраната дозировка.

Изпитанията на повтаряща се токсична доза се извършват върху два вида бозайници, единият от които да не е гризач. Изборът на начин на прилагане зависи както от очакваната терапевтична употреба, така и от възможностите за системна абсорбция. Методът и честотата на дозиране се формулират ясно.

Избира се за максимална тази доза, при която стават видими вредните ефекти. Следващите по-ниски дози дават възможност да бъде определена поносимостта на продукта от животните.

При възможност, а в експериментите върху малки гризачи винаги, проектът на експеримента и контролните процедури се адаптират към скалата на проблема така, че да дадат възможност за определяне на границите на измерване.

Оценката на токсичните ефекти се основава на наблюдение върху поведението, растежа, хематологичните и биохимични изследвания, особено свързаните с механизмите на екскреция, както и на аутопсионните протоколи и придружаващите ги

хистологични данни. Изборът и обхватът на всяка група изследвания се определя от използваните животински видове и състоянието на научното познание по това време.

В случай на нови комбинации от познати вещества, вече изследвани в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, е възможно дълготрайните им хронични изпитания да бъдат подходящо променени от изследователя, освен в случаите, когато изпитанията за акутна и субакутна токсичност покажат потенциален риск от потенциален или нов токсичен ефект. Изследователят представя аргументи за такава промяна.

## **Б. Изследване на репродуктивната функция**

Ако резултатите от други изследвания покажат нещо, което предполага вреден ефект върху потомството или увреждане на мъжката или женска репродуктивна функция, то се проучва чрез съответни изследвания.

## **В. Ембрио/фетална и перинатална токсичност**

Изследването обхваща демонстрация на токсичните, и особено на тератогенните ефекти, наблюдавани в края на концепцията, когато изследваният лекарствен продукт е прилаган на жената по време на бременността.

Въпреки че досега тези изследвания имат само ограничена предсказваща стойност по отношение на прилагането на резултатите към хора, счита се, че те дават важна информация, в случай че резултатите покажат ефекти като резорбция и други аномалии.

Пропускането на тези изследвания било поради това, че лекарственият продукт обикновено не се използва от жени в детородна възраст или по други причини, следва да бъде съответно обосновано.

Проучванията върху ембрио/феталната токсичност се провеждат обикновено върху два вида бозайници, единият от които е различен от гризачи. Пери- и постнаталните проучвания се извършват върху поне един вид. Когато се знае, че метаболизмът на лекарствения продукт при даден вид е подобен на този при човека, желателно е този вид да бъде включен в проучването. Желателно е и един от видовете да участва и в проучванията върху повтарящата се токсична доза.

Подробностите по изпитанието (брой животни, приложени количества, определяне времето за прилагане и критерии за оценка на резултатите) зависят от степента на развитие на научното познание по време на подаване на заявлението, както и от нивото на статистическа значимост, която резултатите трябва да притежават.

## **Г. Мутагенен потенциал**

Целта на проучването върху мутагенния потенциал е да открие промените, които веществото може да предизвика в генетичния материал на индивида или клетките, както и тези, които имат способността да направят наследниците завинаги и по наследство различни от предшествениците им. Проучването е задължително за всяко ново вещество.

Броят и видът на резултатите, както и критериите за тяхната оценка, зависят от степента на развитие на научното познание по време на подаване на заявлението.

#### **Д. Карциногенен потенциал**

Обикновено се изискват изследвания за откриване на карциногенните ефекти:

- а) по отношение на веществата, които са близки по химичен състав с познати карциногени или кокарциногенни съставки;
- б) по отношение на веществата, предизвикали съмнителни промени по време на дълготрайните токсикологични изпитания;
- в) по отношение на веществата, предизвикали съмнителни резултати по време на изпитанията за мутагенен потенциал или в други, краткотрайни изпитания на карциногенност.

Такива изпитания може да се изискват и по отношение на вещества, които ще бъдат включени в лекарствени продукти, подходящи за редовно прилагане през продължителен период от живота на пациента.

При определяне на детайлите на изпитанията се взема под внимание състоянието на научното познание по време на подаване на заявлението.

#### **Е. Фармакодинамика**

Заглавието се отнася до промените, предизвикани от лекарствения продукт във функциите на физиологичните системи, независимо дали тези функции са нормални или експериментално изменени.

Настоящото проучване следва два различни подхода.

Първо, подробно се описват действията, на които се основава препоръчаното заявление в лечебната практика. Резултатите се изразяват в използвани количествени термини (напр. криви на отношението доза-ефект, криви на съотношението време-ефект и др), и по възможност се сравняват с данните, отнасящи се до вещество, чиято активност е позната. При изискване на по-висока терапевтична активност на веществото, се установява и показва, че последната е статистически значима.

Второ, изследователят предоставя обща фармакологична характеристика на веществото, като обръща специално внимание на страничните ефекти. Като цяло се изследват основните функции на физиологичните системи. Това изследване се задълбочава в случай, че дозите, при които е възможно проява на странични ефекти достигнат тези, които в същност оказват основния ефект, заради който се предлага изследваното вещество.

Експерименталните техники, освен ако не са стандартни процедури, се описват толкова подробно, че да е възможна повтораемост, а изследователят трябва да

установи тяхната валидност. Експерименталните резултати се излагат ясно и когато се отнасят до изпитанието, се цитира тяхната статистическа значимост.

Освен ако бъдат изложени достатъчно задоволителни причини за обратното, всяка количествена промяна на отговора, резултат на многократно прилагане на лекарството, се проучва.

Изпитания на комбинации от активни вещества могат да се предложат или при наличие на фармакологични предпоставки или по показания за определяне на терапевтичния ефект.

В първия случай фармакодинамичното проучване установява тези взаимодействия, които правят комбинацията ценна от гледна точка на терапевтичната употреба.

Във втория случай, при който се търси научна обосновка на комбинацията чрез терапевтични експерименти, изследването определя дали ефектите, очаквани от комбинацията, могат да бъдат демонстрирани върху животни, като едновременно с това бъде поне изследвано значението на всеки колатерален ефект.

Ако комбинацията включва ново активно вещество, последното трябва да бъде предварително подробно проучено.

### **Ж. Фармакокинетика**

Фармакокинетика означава изучаване на съдбата на активните вещества в организма, като обхваща изучаване на абсорбцията, разпределението, биотрансформацията и екскрецията на веществото.

Проучването на тези различни фази може да се извършва както посредством физични, химични или биологични методи, така и посредством наблюдение на същинската фармакодинамична активност на веществото само по себе си.

Информация относно разпределението и елиминирането (т.е. биотрансформацията и екскрецията) е необходима във всички случаи, в които тези данни са задължителни за определяне на дозата при хора, както и по отношение на химиотерапевтиците (антибиотици и др.) и веществата, чиято употреба зависи от техните нефармакодинамични ефекти (т.е. множество диагностични средства и др.).

Необходимо е фармакокинетично изследване на фармакологично активните вещества.

В случай на нови комбинации от познати вещества, изследвани в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, е възможно да не се изискват фармакокинетични проучвания, ако изпитанията за токсичност и терапевтичните експерименти дават основание те да бъдат пропуснати.

### **З. Локална поносимост**

Целта на проучванията върху локална поносимост е да установи дали лекарствените продукти (както активните вещества, така и допълващите) се понасят от части на тялото, които могат да влязат в контакт с лекарствените продукти в резултат на прилагането им в клиничната практика. Стратегията на изпитанията е такава, че да

дава възможност за разграничаване на всеки механичен ефект от прилагането или чисто физико-химично действие на продукта от токсикологичните или фармакодинамични ефекти.

## **I. Утвърдена лекарствена употреба**

С цел доказване, съгласно член 10, параграф 1, буква а, (ii), че съставката(-ите) на лекарствения продукт имат добре утвърдена употреба с приемливо ниво на безвредност, се прилагат следните специфични правила:

а) Факторите, които следва да бъдат взети под внимание, за да бъде установена „утвърдена лекарствена употреба“ на съставките на лекарствения продукт, са времето, през което се използва веществото, количествените аспекти на употреба на веществото, степента на научен интерес при употребата на веществото (отразена в научните публикации), както и еднозначност на научните оценки. Ето защо са необходими различни периоди от време за установяване на „утвърдена лекарствена употреба“ на различни вещества. Във всеки случай обаче периодът от време, необходим за установяване на „утвърдена лекарствена употреба“ на съставка на лекарствения продукт трябва да бъде не по-кратък от десет години от началото на системната и документирана употреба на това вещество като лекарствен продукт в рамките на Общността.

б) Представената от заявителя документация следва да обхваща всички аспекти на оценката за безвредност и да включва или насочва към съответна литературна справка, вземайки пред вид пред- и постмаркетинговите проучвания, както и научните публикации върху натрупания опит в областта на епидемиологичните проучвания, и особено в областта на сравнителните епидемиологични изследвания. Следва да бъдат съобщени всички документи - както подкрепящите, така и отхвърлящите.

в) Особено внимание трябва да се прояви при всяка липса на информация, като трябва да бъде дадена обосновка защо се подкрепя установеното приемливо ниво безвредност въпреки липсата на всички изследвания.

г) Експертният доклад трябва да обясни съответствието на всички представени данни, засягащи продукт, различен от предлагания на пазара продукт. Трябва да се даде оценка доколко проучваният продукт е близък до продукта, представен за получаване на разрешение за търговия, въпреки съществуващите различия.

д) Постмаркетинговият опит с други продукти, съдържащи същите съставки, е от особено значение и кандидатите следва да обърнат специално внимание на този факт.

## **ЧАСТ 4**

### **КЛИНИЧНА ДОКУМЕНТАЦИЯ**

Данните и документите, придружаващи заявлението за получаване на разрешение за търговия, изисквани от член 8, параграф 3, (i) и член 10, параграф 1 от настоящата директива, се подават в съответствие с дадените по-долу разпоредби.

Клиничен опит представлява всяко системно проведено проучване на лекарствени продукти сред хора, независимо дали са пациенти или доброволци, с цел откриване или потвърждаване на ефектите на и/или идентифициране на всяка една странична реакция към изследваните продукти и/или изучаване на тяхната абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция с оглед установяване на ефективността и безвредността на продуктите.

Оценката на заявлението за получаване на разрешение за търговия се основава на клинични опити, включително клинично-фармакологични опити, предназначени да определят ефективността и безвредността на продукта при нормални условия на употреба, като се имат пред вид терапевтичните показания за употреба при хората. Терапевтичните предимства трябва да надхвърлят потенциалните рискове.

## **А. Общи изисквания**

Представените съгласно член 8, параграф 3, (i) и член 10, параграф 1, клинични данни трябва да дават възможност за изграждане на достатъчно добре обосновано и научно достоверно мнение относно това, доколко лекарственият продукт отговаря на критериите за получаване на разрешение за търговия. Следователно, основно изискване е да бъдат съобщени резултатите от всички клинични опити, както положителните, така и отрицателните.

Клиничните опити трябва винаги да се предхождат от съответни фармакологични и токсикологични изпитания, извършени върху животни в съответствие с изискванията на част 3 от настоящото приложение. Изследвателят трябва да бъде запознат с изводите, произтичащи от фармакологичните и токсикологични изследвания, от което следва, че заявителят трябва да му осигури най-малко изследователската брушура, съдържаща цялата необходима информация, позната преди започване на клиничния опит, включваща химични, фармацевтични и биологични данни, токсикологични, фармакинетични и фармакодинамични данни от опитите при животни, както и резултатите от по-ранни клинични опити; да предостави съответните данни, обосноваващи естеството, размера и продължителността на предложения експеримент; при поискване се предоставят пълните фармакологични и токсикологични доклади. Що се отнася до суровини от човешки или животински произход, използват се всички възможни средства, осигуряващи безвредност от пренасяне на инфекциозни агенти преди започване на експеримента.

## **Б. Провеждане на опитите**

### *1. Добра клинична практика*

- 1.1. Всички фази на клиничното изследване, включително проучване на бионаличност и биоеквивалентност, се проектират, осъществяват и докладват в съответствие с принципите на добрата клинична практика.
- 1.2. Всички клинични опити сепровеждат в съответствие с етичните принципи, установени с последната ревизия на Декларацията от Хелзинки. По същество, получава се и се документирано свободно даденото съгласие от всеки участник в опита, базирано върху информираност.



Протоколът на опита (включително и статистическият модел), техническото приложение и документацията се представят от спонсора и/или изследователя за становище от съответната етична комисия. Опитите не започват, преди да бъде получено в писмен вид становището на тази комисия.

- 1.3. Изискват се предварително установените, систематично описани процедури, засягащи организацията, провеждането, събирането на данни, документирането и потвърждаването на клиничните опити.
- 1.4. В случай на радиофармацевтици клиничните опити се провеждат под ръководството на лекар, упълномощен да използва радионуклиди за медицински цели.

## 2. Архивиране

Титулярът на разрешението за търговия организира архивиране на документацията.

а) Изследователят осигурява запазването на идентификационните кодове на пациентите в продължение на най-малко 15 години след завършване или прекъсване на опита.

б) Досиетата на пациентите, както и другите източници на данни се пазят максимално дълъг период от време, разрешен от болницата, институцията или частната практика.

в) Спонсорът или титулярът на данните съхранява останалата документация, отнасяща се до опита, докато продуктът бъде разрешен. Тези процедури включват:

- протокол, включващ цел, участници и статистическа обработка и методология на опита, условията при които се провежда, както и подробности по отношение на изпитвания продукт, референтния лекарствен продукт и/или използваното плацебо,
- стандартни технически процедури,
- всички писменни мнения относно протокола и процедурите,
- брошура на изследователя,
- бланки за съобщаване на случаите, отнасящи се до всеки участник в опита,
- окончателен доклад,
- документ(-и) от финансова ревизия, ако са в наличност.

г) Окончателният доклад се съхранява от спонсора или последващия титуляр в продължение на 5 години след последното разрешение на лекарствения продукт.

Документира се всяка една смяна на титуляра на данните.

При поискване от съответните органи, всички документи и данни се предоставят.

## В. Представяне на резултатите

1. Данните от всеки клиничен опит трябва да съдържат достатъчно данни, които да позволят вземането на обективно решение:

- протокол, включващ цел, участници и статистическа обработка и методология на опита, условията, при които се провежда, както и подробности по отношение

на изпитвания продукт, референтния лекарствен продукт и/или използваното плацебо,

- документ(-и) от финансова ревизия, ако има такива.
- списък на изследователите - всеки от тях посочва името си, адреса, длъжност, квалификация и клинични отговорности; държавата, в която е проведен опитът, както и събраната информация по отношение на всеки пациент поотделно, включително бланки за съобщаване на случаите, отнасящи се до всеки участник в опита,
- окончателен доклад, подписан от изследователя, а за мултицентричните експерименти - от всички изследователи или от главния изследовател.

2. Данните от клиничните опити, отнасящи се до по-горе изложеното, се предоставят на компетентните органи. При съгласие на компетентните органи обаче заявителят може да не представи част от тази информация. При поискване незабавно се представя пълната информация.

3. Клиничните наблюдения се обобщават за всеки опит, като отбелязват:

а) броя и пола на лекуваните пациенти;

б) начина на подбор и възрастовото разпределение на групите изследвани пациенти, както и сравнителните изпитания;

в) броя на преждевременно напусналите опита пациенти, както и причините за това;

г) в случай на проведени контролирани опити при същите, като по-горе, условия, дали контролната група:

- изобщо не е лекувана,
- е лекувана с плацебо,
- е лекувана с друг лекарствен продукт с познато действие,
- е лекувана по друг начин, без да получава лекарствени продукти;

д) честота на наблюдаваните странични реакции;

е) подробности относно пациентите с повишен риск, напр. възрастни хора, деца, бременни или жени по време на менструалния цикъл, или такива, чието физиологично или патологично състояние налага специално внимание;

ж) параметри или критерии за оценка на ефективността, както и резултатите от гледна точка на тези параметри;

з) статистическа оценка на резултатите, в случай че такава се изисква от проекта на опита и от използваните променливи фактори.

4. В своите заключения, направени въз основа на експерименталните доказателства, изследователят изразява становище по отношение на безвредността на продукта при нормални условия на употреба, поносимостта и ефективността му, както и всяка друга полезна информация, отнасяща се до показания и противопоказания, дозиране, средна продължителност на лечението, предпазните мерки, които следва да се предприемат по време на лечението, както и клиничните симптоми на

предозиране. При докладване на резултатите от мултицентрично проучване главният изследовател отразява в своите изводи становище относно безвредността и ефективността на изследвания лекарствен продукт от името на всички центрове.

5. В допълнение, изследователят винаги посочва наблюденията си върху:

а) всички симптоми на привикване, наркомания или трудност при отказ на пациентите от лекарството;

б) всички взаимодействия, наблюдавани при едновременното прилагане на продукта с други лекарствени продукти;

в) критериите, определящи изключването на определени пациенти от опитите;

г) всички смъртни случаи, настъпили по време на опита или в рамките на периода на наблюдение.

6. Данните, отнасящи се до нова комбинация от лекарствени продукти, трябва да бъдат еднакви с изискваните за нови лекарствени продукти и трябва да потвърждават безвредността и ефективността на комбинацията.

7. Цялостното или частично изпускане на данни трябва да бъде обяснено. Ако по време на опитите се появят неочаквани резултати, трябва да бъдат извършени и оценени по-нататъшни предклинични токсикологични и фармакологични изпитания.

Ако лекарственият продукт е предвиден за дълготрайно прилагане, се описват всички промени на фармакологичното действие, последващи повтарящото се прилагане, както и установяване на дълготраен дозов режим.

## **Г. Клинична фармакология**

### *1. Фармакодинамика*

Показва се фармакодинамичното действие в зависимост от ефективността, като се включва:

- отношението доза-отговор, както и промяната му във времето,
- обяснение на дозирането и условията на прилагане,
- начин на действие, ако е възможно.

Описва се и фармакодинамичното действие, несвързано с ефективността.

Доказването на фармакодинамичните ефекти при хората не бива само по себе си да бъде достатъчно условие, което да обясни изводите, отнасящи се до всеки един потенциален терапевтичен ефект.

### *2. Фармакокинетика*

Описват следните фармакокинетични характеристики:

- абсорбция (скорост и степен),

- преразпределение,
- метаболизъм,
- екскреция.

Описват се и клинично значимите особености, включващи влиянието на кинетичните данни върху дозовия режим, особено при рисковите пациенти, както и различията между хората и използваните в предклиничните проучвания, животински видове.

### 3. Взаимодействия

Ако е обичайно лекарственият продукт да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се предоставят данните от проведените изследвания върху едновременно прилагане, показващи възможна промяна на фармакологичното действие.

Ако съществуват фармакодинамични/фармакокинетични взаимодействия между веществото и други лекарствени продукти или вещества като алкохол, кофеин, цигари или никотин, които могат да се вземат едновременно с веществото, или са възможни взаимодействия, последните се описват и обсъждат; особено от гледна точка на клиничното значение и връзката с параграфа, отнасящ се до взаимодействия в обобщението на характеристиките на продукта, представено в съответствие с член 11, точка 5.6.

### Д. Бионаличност/биоеквивалентност

Във всички необходими случаи трябва да бъде извършена оценката на бионаличността, т.е. когато терапевтичната доза е близка до токсичната, или в случай, че при предишните тестове са установени аномалии, които могат да се обяснят с фармакодинамичните свойства, напр. различна абсорбция.

В допълнение, извършва се оценка на бионаличността в случай, че е необходимо да бъде показана биоеквивалентността на лекарствените продукти, за които се отнася член 10, параграф 1, буква а).

### Е. Клинична ефективност и безвредност

1. Като правило, клиничните опити се извършват като „контролирани клинични опити” и при възможност, рандомизирани; всеки друг проект се доказва. Лечението на контролните групи е различно за всеки един случай, вземат се пред вид етични съображения; така че, в някои случаи може да бъде много по-уместно да се сравни ефективността на нов лекарствен продукт с тази на познат лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност, отколкото с ефекта на плацебо.

Дотолкова, доколкото е възможно, и особено при опити, при които ефектът на продукта не може да бъде обективно определен, се вземат мерки за избягване на субективност, като се използват методите на рандомизиране и слеп опит.

2. Протоколът от опита трябва да включва пълно описание на използваните статистически методи, броя и причините за включване на пациентите (включително изчисление на значимостта на опита), използваното ниво на значимост, както и описание на статистическата единица. Документират се взетите

мерки за избягване на пристрастия, особено методите на рандомизиране. Включването на голям брой пациенти в клиничния опит не трябва да се счита за заместител на надлежно проведения контролиран опит.

3. Клиничните постановки, отнасящи се до ефективността и безвредността на лекарствения продукт при нормални условия на употреба, които не са научно потвърдени, не могат да се приемат за валидно доказателство.
4. Стойността на данните, отнасящи се до ефективността и безвредността на лекарствения продукт при нормални условия на употреба се повишава многократно, ако тези данни идват от няколко компетентни, работещи независимо един от друг, изследователи.
5. Що се отнася до ваксините и серумите, имунологичното състояние и възраст на хората, участващи в клиничния опит, както и местните епидемиологични условия, са от изключително важно значение, затова се мониторират по време на опита и подробно се описват.

Що се отнася до живите атенюирани ваксини, клиничните опити проектират така, че да откриват потенциално пренасяне на ваксиналния агент от ваксинирани на неваксинирани хора. Ако пренасянето се окаже възможно, се проучват генотипната и фенотипна стабилност на ваксиналния агент.

Що се отнася до ваксините и продуктите, съдържащи алергени, последващите проучвания включват съответни имунологични тестове, а при възможност - определяне на антитела.

6. В доклада на експертите се обсъжда степента на съответствие на различните клинични опити към оценката за безвредност, както и валидността на методите за оценка.
7. Всички странични действия, включително промяната на лабораторните показатели, се представят и обсъждат индивидуално, особено:
  - от гледна точка на обобщения опит със странични действия, и
  - като функция на естеството, важността и честотата на страничните ефекти.
8. Прави се критична оценка на относителната безвредност, имайки пред вид страничните действия, по отношение на:
  - лекуваните болести,
  - други терапевтични подходи,
  - особени характеристики на подгрупите пациенти,
  - предклинични данни за токсикологията и фармакологията.
9. Правят се препоръки относно условията на употреба с цел намаляване честотата на страничните реакции.

#### **Ж. Документация за заявленията в изключителни случаи**

В случай че по отношение на определени терапевтични показания заявителят не може да предостави подробни данни за ефективността и безвредността при нормални условия на употреба, тъй като:

- показанията, за които е предназначен въпросният продукт, се срещат толкова рядко, че естествено не може да се очаква от заявителя да предостави изчерпателни доказателства, или
- при сегашното състояние на научното познание не може да бъде предоставена изчерпателна информация, или
- би било несъвместимо с общоприетите принципи на медицинската етика да се събира такава информация,

разрешението за търговия може да се даде при следните условия:

а) заявителят завършва установена програма от проучвания в рамките на период от време, определен от компетентните органи, резултатите от която дават основата за преценка на отношението полза/риск,

б) въпросният лекарствен продукт може да бъде предоставен само при наличие на лекарска рецепта и може, в определени случаи, да се прилага само при строг медицински надзор, по възможност в болница, а за радиофармацевтиците - от оправомощено лице,

в) листовката в опаковката, както и всяка друга лекарствена информация насочва вниманието на практикуващия лекар към факта, че предоставените данни за въпросния лекарствен продукт, са все още недостатъчни в определени отношения.

### **3. Постмаркетингов опит**

1. Ако лекарственият продукт е вече разрешен в други страни, се дава информация по отношение на страничните лекарствени реакции на съответния лекарствен продукт, както и за лекарствените продукти, съдържащи същото(-ите) активно(-и) вещество(-а), по възможност отнесена към честотата на употреба. Включва се и информация от международните проучвания, отнасяща се до безвредността на лекарствения продукт.

За целта, като странична лекарствена реакция се определя реакция, която е вредна и неочаквана и която възниква при нормално употребявани дози за хората с цел профилактика, диагностика или лечение на заболяването или за промяна на физиологичната функция.

2. В случай на ваксини, вече разрешени в други страни, се предоставя, ако има такава, информация за мониторирането на ваксинираните хора с цел оценка на честотата на въпросното заболяване в сравнение с неваксинираните лица.

3. Що се отнася до алергенните продукти, се установява отговорът по време на периодите на повишена антигенна експозиция.

### **II. Установена медицинска употреба**

За целите на демонстрация, съгласно член 10, параграф 1, буква а), (ii), съгласно който компонентът(-ите) на лекарствения продукт има установена медицинска употреба с позната ефективност, се прилагат следните специфични правила:

а) Факторите, които следва да бъдат взети под внимание, за да се установи „установената медицинска употреба” на компонентите на лекарствените продукти, са времето, през което е използвано веществото, количествените аспекти на употребата на веществото, степента на научен интерес към употребата на веществото (отразена в публикуваната научна литература), както и еднозначността на научните оценки. Ето защо са необходими различни периоди от време, за да се установи „добре установена медицинска употреба” на различни вещества. Във всеки случай обаче периодът от време, необходим за установяване на „установена медицинска употреба” на компонент на лекарствен продукт не бива да е по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на дадено вещество като лекарствен продукт в рамките на Общността.

б) Документацията, представена от заявителя, засяга всички аспекти на оценката за ефективност и включва или препраща към обзор на съответната литература, вземайки пред вид пред- и постмаркетинговите проучвания, както и публикуваната научна литература, отнасяща се до опита под формата на епидемиологични проучвания и в частност на сравнителни епидемиологични проучвания. Представя се цялата документация, както в полза на, така и против.

в) Особено внимание трябва да се отдели на всяка липсваща информация и да се обясни защо се подкрепя демонстрирането на ефективност, въпреки че някои проучвания липсват.

г) Докладът на експертите трябва да обясни съответствието на всички представени данни, засягащи продукт, различен от продукта, предлаган за излизане на пазара. Трябва да се даде оценка дали проучваният продукт може да се счита подобен на продукта, предложен за разрешение за търговия, въпреки съществуващите различия.

д) Постмаркетинговият опит с други продукти, съдържащи същите компоненти е от особено значение, като кандидатите следва да обърнат специално внимание на тази страна на проблема.

## ПРИЛОЖЕНИЕ II

### ЧАСТ А

#### Отменени директиви и последвали изменения в тях (посочени в член 128)

Директива 65/65/ЕИО на Съвета (ОВ 22, 9.2.1965 г., стр.369/65)

Директива 66/454/ЕИО на Съвета (ОВ 144, 5.8.1966 г., стр.2658/66)

Директива 75/319/ЕИО на Съвета (ОВ L 147, 09.06.1975 г., стр. 13)

Директива 83/570/ЕИО на Съвета (ОВ L 332, 28.11.1983 г., стр. 1)

Директива 87/21/ЕИО на Съвета (ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 36)

Директива 89/341/ЕИО на Съвета (ОВ L 142, 25.5.1989, стр. 11)

Директива 92/27/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 8)

Директива 93/39/ЕИО на Съвета (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 22)

Директива 75/318/ЕИО на Съвета (ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 1)

Директива 83/570/ЕИО на Съвета

Директива 87/19/ЕИО на Съвета (ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 31)

Директива 89/341/ЕИО на Съвета

Директива 91/507/ЕИО на Комисията (ОВ L 270, 26.9.1991 г., стр. 32)

Директива 93/39/ЕИО на Съвета

Директива 1999/82/ЕО на Комисията (ОВ 243, 15.9.1999 г., стр. 7)

Директива 1999/83/ЕО на Комисията (ОВ L 243, 15.9.1999 г., стр. 9)

Директива 75/319/ЕИО на Съвета

Директива 78/420/ЕИО на Съвета (ОВ L 123, 11.5.1978 г., стр.26)

Директива 83/570/ЕИО на Съвета

Директива 89/341/ЕИО на Съвета

Директива 92/27/ЕИО на Съвета

Директива 93/39/ЕИО на Съвета

Директива 2000/38/ЕО на Комисията (ОВ L 139, 10.6.2000, стр. 28)

Директива 89/342/ЕИО на Съвета (ОВ L 142, 25.5.1989 г., стр. 14)

Директива 89/343/ЕИО на Съвета (ОВ L 142 от 25.5.1989 г., стр. 16)

Директива 89/381/ЕИО на Съвета (ОВ L 181, 28.6.1989 г., стр. 44)

Директива 92/25/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 1)

Директива 92/26/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.04.1992 г., стр. 5)

Директива 92/27/ЕИО на Съвета

Директива 92/28/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 13)

Директива 92/73/ЕИО на Съвета (ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 8)



ЧАСТ Б

Срокове за транспониране в националното право (посочени в член 128)

Директива	Крайна дата за транспониране
Директива 65/65/ЕИО	31 декември 1966 г.
Директива 66/454/ЕИО	-
Директива 75/318/ЕИО	21 ноември 1976 г.
Директива 75/319/ЕИО	21 ноември 1976 г.
Директива 78/420/ЕИО	-
Директива 83/570/ЕИО	31 октомври 1985 г.
Директива 87/19/ЕИО	1 юли 1987 г.
Директива 87/21/ЕИО	1 юли 1987 г.
	1 януари 1992 г. <sup>(1)</sup>
Директива 89/341/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 89/342/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 89/343/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 89/381/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 91/507/ЕИО	1 януари 1992 г. <sup>(2)</sup>
	1 януари 1995 г. <sup>(3)</sup>
Директива 92/25/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/26/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/27/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/28/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/73/ЕИО	31 декември 1993 г.
Директива 93/39/ЕИО	1 януари 1995 г. <sup>(4)</sup>
	1 януари 1998 г. <sup>(5)</sup>
Директива 1999/82/ЕО	1 януари 2000 г.
Директива 1999/83/ЕО	1 март 2000 г.
Директива 2000/38/ЕО	5 декември 2001 г.
<p>(1) Срок за транспониране, приложим за Гърция, Испания и Португалия.  (2) С изключение на раздел А, точка 3.3 от част II на приложението.  (3) Срок за транспониране, приложим се до раздел А, точка 3.3. от част II на приложението.  (4) С изключение на член 1, параграф 6.  (5) Срок за транспониране, приложима за член 1, параграф 7.</p>	

*ПРИЛОЖЕНИЕ III*

ТАБЛИЦА НА СЪОТВЕТСТВИЕ

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО
Член 1, параграфи 1-3	Член 1, параграфи 1-3							
Член 1, параграф 4			Приложение	Член 1 параграфи 1 и 2				
Член 1, параграф 5								
Член 1, параграфи 6-9					Член 1 параграф 2			
Член 1, параграф 10						Член 1 параграф 1		
Член 1, параграфи 11-16			Член 29б, параграф 1					
Член 1, параграфи 17 и 18							Член 1, параграф 2	
Член 1, параграф 19								Член 1, параграф 2 второ изречение
Член 1, параграфи 20-26								
Член 1, параграф 27			Член 8, параграф 1					
Член 1, параграф 28			Член 10 параграф 1					
Член 2,	Член 2, параграф 1							
Член 3, параграфи 1 и 2	Член 1, параграфи 4 и 5  Член 2, параграф 3, първо тире							
Член 3, параграфи 3 и 4	Член 2, параграф 3 второ и трето тире							
Член 3, параграф 5					Член 1, параграф 1			
Член 3, параграф 6						Член 1, параграф 2		

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО
Член 4, параграф 1					Член 1, параграф 3			
Член 4, параграф 2						Член 1, параграф 3		
Член 4, параграф 3	Член 3, втора алинея							
Член 4, параграф 4	Член 6							
Член 5	Член 2, параграф 4							
Член 6, параграф 1	Член 3, параграф 1							
Член 6, параграф 2					Член 2, първо изречение			
Член 7					Член 2, второ изречение			
Член 8, параграфи 1 и 2	Член 4, параграф 1 и 2							
Член 8, параграф 3, букви а) - д)	Член 4, трета алинея, точки 1-5	Член 1 akapit pierwszy						
Член 8, параграф 3, букви е) - и)	Член 4, трета алинея, точки 6-8.1							
Член 8, параграф 3, букви й) - л)	Член 4, трета алинея, точки 9-11							
Член 9					Член 3			
Член 10, параграф 1	Член 4, трета алинея, точка 8.2							
Член 10, параграф 2		Член 1, параграф 2						
Член 11, (i), точки 1-5.3	Член 4а, точки 1-5.3							
Член 11, точка 5.4	Член 4а, точка 5.4			Член 3				
Член 11, точки 5.5-6.4	Член 4а, точки 5.5-6.4							
Член 11, точка 6.5	Член 4а, точка 6.6							
Член 11, точка 7	Член 4а, точка 6.5							
Член 11, точки 8-9					Член 4			
Член 12, параграф 1			Член 1					
Член 12, параграфи 2 и			Член 2					

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО
3								
Член 13								
Член 14, параграфи 1 и 2								
Член 14, параграф 3								
Член 15								
Член 16								
Член 17	Член 7							
Член 18	Член 7а							
Член 19			Член 4					
Член 20			Член 5					
Член 21	Член 4б							
Член 22	Член 10, параграф 2							
Член 23	Член 9а							
Член 24	Член 10, параграф 1							
Член 25	Член 9							
Член 26	Член 5							
Член 27			Член 8					
Член 28, параграф 1			Член 9, параграф 3					
Член 28, параграф 2			Член 9, параграф 1					
Член 28, параграф 3			Член 9, параграф 2					
Член 28, параграф 4			Член 9, параграф 4					
Член 29			Член 10					
Член 30			Член 11					
Член 31			Член 12					
Член 32			Член 13					
Член 33			Член 14, параграф 1					
Член 34			Член 14, параграфи 2-4					
Член 35			Член 15					
Член 36			Член 15а					

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО
Член 37			Член 15б					
Член 38			Член 15в					
Член 39			Член 14, параграф 5					
Член 40			Член 16					
Член 41			Член 17					
Член 42			Член 18					
Член 43			Член 20, параграф 1					
Член 44			Член 20, параграф 2					
Член 45			Член 20, параграф 3					
Член 46			Член 19					
Член 47			Член 19а					
Член 48			Член 21					
Член 49			Член 23					
Член 50			Член 24					
Член 51, параграфи 1 и 2			Член 22, параграф 1					
Член 51, параграф 3			Член 22, параграф 2					
Член 52			Член 25					
Член 53								
Член 54								
Член 55								
Член 56								
Член 57								
Член 58								
Член 59								
Член 60								
Член 61								
Член 62								

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО
Член 63, параграф 1								
Член 63, параграф 2								
Член 63, параграф 3								
Член 64								
Член 65								
Член 66					Член 5			
Член 67					Член 6, параграф 1			
Член 68								
Член 69								
Член 70								Член 2
Член 71								Член 3
Член 72								Член 4
Член 73								Член 5, параграф 1
Член 74								Член 5, параграф 2
Член 75								Член 6, параграф 2
Член 76							Член 2	
Член 77							Член 3	
Член 78							Член 4, параграф 1	
Член 79							Член 5	
Член 80							Член 6	
Член 81							Член 7	
Член 82							Член 8	
Член 83							Член 9	
Член 84							Член 10	
Член 85								
Член 86								
Член 87								
Член 88								

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО
Член 89								
Член 90								
Член 91								
Член 92								
Член 93								
Член 94								
Член 95								
Член 96								
Член 97, параграфи 1-4								
Член 97, параграф 5								
Член 98								
Член 99								
Член 100								
Член 101			Член 29д					
Член 102			Член 29а					
Член 103			Член 29в					
Член 104			Член 29г					
Член 105			Член 29е					
Член 106, параграф 1			Член 29ж					
Член 106, параграф 2			Член 29б, втора алинея					
Член 107			Член 29з					
Член 108			Член 29і					
Член 109						Член 3, параграфи 1-3		
Член 110						Член 3, параграф 4		
Член 111, параграф 1			Член 26 първа и втора алинея					
Член 111, параграф 2				Член 4, параграф 1				
Член 111, параграф 3			Член 26, трета алинея					
Член 112	Член 8		Член 27					

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО
Член 113				Член 4, параграф 2		Член 4, параграф 2		
Член 114, параграф 1				Член 4, параграф 3				
Член 114, параграф 2						Член 4, параграф 3		
Член 115						Член 4, параграф 1		
Член 116	Член 11							
Член 117			Член 28					
Член 118			Член 29					
Член 119								
Член 120		Член 2а, първа алинея						
Член 121		Член 2б	Член 37а					
Член 122			Член 30					
Член 123			Член 33					
Член 124								
Член 125	Член 12		Член 31				Член 4, параграф 2	
Член 126, първа алинея	Член 21							
Член 126, втора алинея			Член 32					
Член 127			Член 28а					
Член 128	-	-	-	-	-	-	-	-
Член 129	-	-	-	-	-	-	-	-
Член 130	-	-	-	-	-	-	-	-
Приложение I		Приложение						
Приложение II	-	-	-	-	-	-	-	-
Приложение III	-	-	-	-	-	-	-	-