

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ФУНКЦИИТЕ НА СИСТЕМАТА НА
ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ ЗА ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ*Ивелина Александрова*COMMON FEATURE OF THE EUROPEAN UNION
PHARMACOVIGILANCE SYSTEM*Ivelina Alexandrova*

Abstract: *This article provides an overview of the European Union pharmacovigilance system stemming from the rationalization and reinforcement provided through the application of the revised pharmacovigilance / drug vigilance legislation. It outlines the system goals, the basic principles and components for future changes.*

Key words: *medicinal products, license, pharmacovigilance.*

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Осъзнаването на значението на оценката на лекарствените продукти, преди да се позволи продажбата им на пазара, постигнато по различно време в различните страни. Докато Съединените щати извършват оценки през 30-те години на миналия век под ръководството на Агенцията по храните и лекарствата, повечето други страни, вкл. мнозинството от Европа, се „събуждат“ през 60-те години. През следващите няколко години се наблюдава бърз напредък в законите, регламентите и насоките за докладване и оценка на данните за безопасността, качеството и ефикасността на нови и съществуващи лекарствени продукти. Фармацевтичната индустрия по това време достига до световните пазари, но парадоксално е, че регистрацията на лекарства остава отговорност на отделните страни. Това довежда до дублиране на продължителни и скъпи процедури за тестване въпреки факта, че основните задължения на всяка страна да оценява качеството, безопасността и ефикасността на лекарствата се основават на подобни принципи. Европейският съюз (ЕС) е първата организация, която осъзнава необходимостта от коригиране на това несъответствие, за да се намали забавянето в осигуряването на безопасни и ефикасни нови лечения на разположение на пациентите.

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) е създадена през 1995 г. Тя е централизиран фармацевтичен регулаторен орган на ЕС, отговарящ за „координиране на научните ресурси, съществу-

ващи в държавите членки, с цел оценка и надзор на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба“. Агенцията отговаря основно за научната оценка на заявленията за предоставяне на европейско разрешение за търговия с лекарствени продукти. В ЕМА има 7 научни комитета и няколко работни групи. Един от тези комитети е Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC). В основата си той отговаря за оценката на всички аспекти от управлението на риска на лекарствените продукти, като по този начин гарантира, че лекарствата, одобрени за пазара на Европейския съюз, се използват оптимално, като се увеличат максимално ползите и се минимизират рисковете. Основните цели на системата са да насърчава и защитава общественото здраве, като подкрепя наличието на лекарства, вкл. такива, които отговарят на предишни неудовлетворени медицински нужди, и намалява тежестта от нежеланите лекарствени реакции. Те се постигат чрез проактивен, пропорционален на риска и съсредоточен върху пациентите подход, с високи нива на прозрачност и ангажиране на гражданското общество. В Европейския съюз фармакологичната бдителност вече е напълно интегрирана в жизнения цикъл на лекарствените продукти, като планирането на дейностите по фармакологична бдителност, започващи преди пускането на пазара на лекарствата, и насърчаването на компаниите да започнат много бързо разработването на продукти с висока иновация. След оторизиране информацията

за безопасността на лекарствата тя продължава да се получава чрез различни източници, вкл. спонтанни съобщения за нежелани лекарствени реакции или наблюдение на данни от реалния свят. Следователно засилването на участието на пациентите, увеличаването на капацитета на ЕС за използване на реални данни, разработването на нови научни методи, постигането на по-добра фармакологична бдителност за грешките при лечението и опростяването на процесите са двигатели на системата.

II. ИЗЛОЖЕНИЕ

Фармакологичната бдителност се определя като наука и дейности, свързани с откриването, оценката, разбирането и предотвратяването на нежелани ефекти или други проблеми, свързани с лекарствата. Целта е да се насърчи безопасното и ефективно използване на лекарствените продукти, като се предостави надеждна информация за оценката на профила на съотношението полза/риск на предлаганите на пазара лекарства и за свеждане до минимум на риска. Въпреки че лекарствените продукти са разрешени, след като са оценени тяхното качество, безопасност и ефикасност и тяхното съотношение полза/риск е оценено като положително, информацията, която може да се получи преди пускането на пазара на лекарството, е крайно ограничена и пълното познаване на съотношението полза/риск от едно лекарство може да бъде определено по-нататък само след одобрението му, като се вземат предвид доказателствата, които са събрани.

Докато лекарствата носят огромна полза за обществото, като спасяват живота и намаляват страданието, нежеланите лекарствени реакции (НЛР) представляват основна причина за заболяване и смърт. През 2010 г. се изчислява, че НЛР представляват 5% от причините за приетите в болница и за около 197 000 смъртни случая годишно в Европейския съюз (ЕС), което води до социални разходи от 79 милиарда EUR. Ето защо дейностите, насочени към намаляване на това натоварване, могат да доведат до значително положително въздействие както на индивидуално, така и на обществено равнище и са от решаващо значение за правилното функциониране на всяка здравна система.

Системата на ЕС за фармакологична бдителност е подкрепена от регулаторната мрежа, съставена от националните компетентни органи (НКО), Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), Европейската комисия (ЕК) и правната рамка, която определя ролите и отговорностите,

принципите и процедурите. Фармакологичната бдителност е основен стълб на регулирането на медицината във връзка с подкрепата за разработване на продукти, лицензиране, производствен надзор, инспекция и съответствие. В приложното поле на **Регламент (ЕО) № 726/2004** попадат т.нар. централизирано разрешени продукти. След научна оценка, извършена от ЕМА, която работи чрез своите комитети, централизирано разрешените продукти получават разрешение за употреба, валидно във всички държави членки на ЕС. Националните компетентни органи са отговорни за националните разрешени продукти, т.е. лекарства, които попадат в приложното поле на **Директива 2001/83/ЕО**. Национално разрешените продукти получават лицензи за търговия от националните компетентни органи, валидни на тяхна територия, като ЕМА участва в координирането на определени дейности, особено във връзка с фармакологичната бдителност.

Системата на ЕС за фармакологична бдителност има в основата си Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC), който включва членове, назначени от държавите членки на ЕС, независими експерти, както и представители на здравните специалисти и пациентите. Докато се насърчава предлагането на нови лекарства, за да се отговори на неудовлетворени медицински нужди без забавяне, системата на ЕС за фармакологична бдителност има отговорността за защита на пациентите, като гарантира, че безопасността на лекарствените продукти на пазара е в процес на непрекъснато преразглеждане. Почти всички иновативни продукти са разрешени чрез централизираната система, което води до разрешение, валидно във всички държави членки и следователно осигурява потенциален достъп до нови лекарства за повече от 500 милиона граждани на ЕС.

Насърчаване и опазване на общественото здраве от системата на Европейския съюз за фармакологична бдителност

С основната цел да се намали здравната тежест на нежеланите лекарствени реакции системата за фармакологична бдителност на ЕС претърпява голяма рационализация и засилване чрез въвеждането и оперативната реализация на преразгледаното законодателство за фармакологичната бдителност. Законодателството бе придружено от **Регламент за изпълнение (ЕС) № 520/2012** на Комисията, правно обвързващ акт, който предоставя подробности за оперативните аспекти. Също така има наличен набор от добри

практики в областта на фармакологичната бдителност (GVP). За провеждането на фармакологичната бдителност в ЕС е разработен от експерти от ЕМА и националните органи за защита на конкуренцията като насоки за подкрепа на прилагането и спазването на законовите изисквания, определени в законодателството. Изпълнението на горепосоченото законодателство има за цел да осигури силна система на ЕС за фармакологична бдителност, чиито основни характеристики са фокусиране върху пациента, повишаване на технологиите, пропорционалност и управление на риска, бързи решения, възможно най-бързи научни доказателства и др.

През последните 10 години се наблюдава промяна на парадигмата в областта на фармакологичната бдителност от реактивна система, реагираща на възникващи рискове, на планиран, активен и рисково пропорционален подход. Фармакологичната бдителност сега е интегрирана в жизнения цикъл на продукта като израз на планирането на дейностите по фармакологична бдителност, които се извършват преди продуктът да бъде разрешен за пазара на ЕС.

Комитет за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност

Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност (PRAC) е от основно значение за проектирането и функционирането на системата на ЕС. PRAC е органът, който отговаря за оценката на всички аспекти на управлението на риска от лекарствени продукти за хуманна употреба, като надлежно отчита терапевтичния ефект на лекарствения продукт. Това включва откриването, оценката, свеждането до минимум и съобщенията, свързани с риска от нежелани реакции, като се отчита терапевтичният ефект на лекарството. Той също така носи отговорност за изготвянето и оценката на проучванията за безопасност след получаване на разрешение (PASS) и одитите за фармакологична бдителност. Решенията на PRAC относно получаването на лицензи са пряко обвързващи. PRAC се свиква всеки месец, за да оценява плановете за управление на риска, сигнали, задълбочени прегледи на проблемите на безопасността, ползите и рисковете от лекарствени продукти, и да изготвя препоръки по всички въпроси, свързани с дейностите относно фармакологичната бдителност, и системите за управление на риска, както и мониторинга на тяхната ефективност.

Планиране на фармакологичната бдителност

Лекарствените продукти получават лиценз за производство и предлагане на пазара въз основа на това, че техният профил „полза/риск“ се счита за положителен за целевата популация и за конкретната индикация. Въпреки това не всички рискове ще бъдат идентифицирани по време на първоначалното разрешение за пускане на пазара, а някои ще бъдат открити и характеризирани само във фазата след разрешаването. Планирането на дейностите, свързани с фармакологичната бдителност, започва много преди лекарството да бъде пуснато на пазара на ЕС. Компаниите се насърчават да планират от много рано жизнения цикъл на продукта, да характеризират и намалят до минимум рисковете, свързани с фазата след лицензирането. След това дружествата кандидатстват за получаване на разрешение за пускане на пазара, като представят и план за управление на риска. Той трябва да бъде актуализиран по време на целия живот на лекарството, по искане на регулаторен орган или при промяна на системата за управление на риска например, тъй като е налице нова информация, която може да промени профила на съотношението „полза/риск“ на лекарството. Целта на плана за управление на риска е да се намали несигурността по отношение профила на безопасност в различни точки от жизнения цикъл на лекарствения продукт и съответно да се планират дейностите по управление на риска. Той предоставя информация за профила на безопасност на лекарството и рисковете, които трябва да бъдат допълнително характеризирани или управлявани („спецификация за безопасност“), както и относно планирането на проучвания или други дейности за фармакологична бдителност с цел повишаване на знанията за безопасността и ефикасността на лекарствения продукт („план за фармакологична бдителност“). Освен това в „Плана за минимизиране на риска“ се обхваща планирането и прилагането на мерки за минимизиране на риска. Това включва оценката на ефективността от тези дейности през жизнения цикъл на продукта, за да се гарантира, че тежестта от нежелани лекарствени реакции е сведена до минимум и цялостното съотношение полза/риск е оптимизирано. Системата за управление на риска трябва да бъде пропорционална на установените и потенциалните рискове на лекарството, както и на необходимостта от данни след получаване на разрешение.

За да се насърчи планирането на управлението на риска още по-рано в разработването на

иновативни лекарствени продукти, през 2015 г. ЕМА разширява обхвата на научните консултации. Становището се основава на опита на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба и помага за подобряване на дизайна на проучванията, целящи събирането на допълнителна информация за безопасността на лекарствата на пазара. Научната консултация е разработена чрез работна група „Научно съвещание“ на ЕМА с одобрението на PRAC. Тази инициатива отговаря на целта за интегриране на фармакологичната бдителност в планирането през жизнения цикъл на продуктите и следователно подкрепя проактивната фармакологична бдителност.

Като мярка за прозрачност и за насърчаване на алтернативното решаване на спорове лекарствените продукти, които се наблюдават особено внимателно от регулаторните органи, са включени в списъка на лекарствата под допълнителен мониторинг, публикуван на уебсайта на ЕМА и преразглеждан ежемесечно от PRAC. Основната цел на списъка е да се насърчи събирането на допълнителна информация възможно най-рано относно продукти с нововъзникващи опасения за безопасността или чийто профил на безопасност може да се нуждае от по-нататъшно допълване. Към април 2017 г. списъкът включва над 300 продукта. Новите биологични продукти; лекарствата, съдържащи ново вещество; тези със специфични задължения; онези, които са разрешени при изключителни обстоятелства или са получили условно одобрение, също попадат в тази категория. След включването в списъка лекарствството остава под „допълнителен мониторинг“ в продължение на 5 години или докато PRAC не реши друго (особено когато са завършени конкретни изследвания).

Данни в реалния свят

Данните в реалния свят се отнасят до данните, събрани в рутинната клинична практика. По отношение на фармакологичната бдителност, това е особено важно, тъй като те се събират извън ограниченията на конвенционалните **рандомизирани клинични изпитвания**¹, при които идват повечето данни, подкрепящи разрешението за търговия. Съществуват множество потенциални източници на данни, включително електронни здравни досиета, генерирани както в основната, така и в средната медицинска среда, в административните искове за претенции, в базите данни и в регистрите. Клиничната информация от тези

други източници може да бъде използвана за допълване на вече наличните данни и за по-ефективен мониторинг на безопасността и ефикасността на разрешените лекарства след пускането им на пазара.

Притежателите на разрешения за употреба и регулаторните органи обаче могат да се сблъскат с предизвикателства при използването на съществуващите регистри, вкл. различията между регистрите по отношение на типовете, структурата и качеството на предоставените данни и достъпността на данните. За да се рационализира използването на съществуващи източници на информация по време на оценката на безопасността на лекарствените продукти, през 2016 г. ЕМА стартира инициатива за регистрите на пациентите. Целта на тази инициатива е по-доброто използване на съществуващите регистри като източник на висококачествени данни.

Управление на сигналите

Регулаторните органи на Европейския съюз са отговорни да следят данните, за да определят дали има нови рискове или рисковете са се променили и дали тези рискове, оказват влияние върху съотношението полза/риск на разрешените в ЕС лекарствени продукти. Това се постига чрез процеса на управление на сигналите, който включва откриване на сигнала, валидиране, потвърждение, анализ и определяне на приоритети, оценка и най-накрая препоръки за регулаторни действия, включително и ново етикетирание на продуктите.

Откриването на сигнала е от ключово значение в рамките на системата на ЕС за фармакологична бдителност за насърчаване на общественото здраве чрез оптимизиране на безопасността и ефикасността на лекарствата и информиране за тяхното използване. В рамките на системата на ЕС за фармакологична бдителност сигналът се определя като: информация, която възниква от един или няколко източника (вкл. наблюдения и експерименти), което предполага нова потенциална причинно-следствена асоциация или нов аспект на известна асоциация между интервенция и събитие или съвкупност от свързани събития, неблагоприятни или полезни, за които се счита, че са с достатъчна вероятност да оправдаят действията за проверка.

Титулярите на лицензи за пускане на пазара също така извършват детектиране на сигнали за своите лекарствени продукти, използвайки всички налични за тях данни (например корпоративна

¹ Рандомизираните клинични изпитвания могат да осигурят възможност за събиране на ценна информация за нежелани лекарствени реакции.

база данни, научна литература), вкл. данни за *EudraVigilance* от ноември 2017 г.

Валидираните сигнали, потвърдени от регулаторен орган, подлежат на задълбочена оценка от PRAC, която включва строга научна оценка на всички налични данни, включително евентуално и на допълнителни данни. Това води до препоръка от страна на PRAC, която въз основа на резултатите от оценката обикновено може да има серия от варианти: **DHPC** директно съобщение до медицинските специалисти, **PASS** проучване след получаване на разрешение, **PI** информация за продукта, **ПДБ** Периодичен доклад за безопасност, **ПУР** план за управление на риска, спешни ограничителни мерки за безопасност.

През 2016 г. 30% от 94 сигнала, приоритизирани и оценени от PRAC, доведоха до препоръка за актуализация на информацията за продуктите (три от които също включваха директна комуникация с медицинските специалисти (DHPC)), четири бяха ескалирани в процедурата за препращане, оценката чрез PASS и едната доведе до актуализирането на ПУР, а за 30 сигнала текущото рутинно наблюдение на безопасността беше счтено за достатъчно.

Препоръките на PRAC се публикуват на уебсайта на ЕМА в рамките на един месец от съответното пленарно заседание. Когато се включва актуализация на информацията за продукта, преводите на съответния текст са на всички официални езици на ЕС.

Официално преразглеждане на важни проблеми на безопасността чрез препратки

За най-важните прегледи на фармакологичната бдителност независимо дали става въпрос за нови въпроси, свързани с безопасността, прегледи за ефективността на минимизирането на риска, или за цялостна преоценка на съотношението „полза/риск“ въз основа на опасения във връзка с фармакологичната бдителност, системата на ЕС за фармакологична бдителност упълномощава държавите членки да започнат процедура за препращане. Това означава, че лекарство или клас лекарства е „поверено“ на ЕМА и от Комитета (PRAC) се изисква да извърши научна оценка и да направи препоръка по въпроса за безопасността или рисковете, в светлината на всички налични доказателства. Съответната информация от литературата, включваща фармакоепидемиологични изследвания и анализи, от неклинични проучвания, спонтанни доклади и клинични изпитвания, както и от всички налични академични изследвания, се вписват в оценката. Препратките

предлагат възможности за включване на научни консултативни групи и ангажиране на пациенти и изследователи, които могат да допринесат за оценката от техния специфичен ъгъл.

Препращане може да бъде задействано за продукти, принадлежащи към всеки терапевтичен клас, вкл. както за установени, така и за иновативни лекарства. Резултатите от процедурите за препращане допринасят за оптимизираното използване на лекарствените продукти.

Информацията за началото на сезирането, графикът и списъкът на засегнатите продукти се публикуват своевременно на уебсайта на ЕМА, което позволява прозрачност в реално време. След приключването на оценката докладът за оценка на Комитета (PRAC), който описва резултатите от процедурата за препращане, също се публикува на уебсайта на ЕМА.

Препоръките относно безопасността са много ефективен инструмент за фармакологична бдителност, който координира задълбочен и своевременно преглед на безопасността на продуктите, вкл. онези, разрешени чрез различни процедури. Препращанията водят до хармонизирано положение в целия ЕС, ратифицирано с решение, което е незабавно изпълнимо и правно обвързващо за всички държави членки.

Прозрачност, участие, комуникация и международно сътрудничество

През последните години се наблюдава безпрецедентно нарастване степента на прозрачност на системата на ЕС за фармакологична бдителност. Тя е подкрепена от засилено участие на гражданското общество в работата на научните комитети, като представителите на пациентите, на Комитета по педиатрия, на Комитета за разширени терапии и др. Това обогатява научната дискусия с ценен принос от потребителската общност и клиничния свят. Освен това с насърчването на докладването от страна на пациентите на предполагаеми нежелани лекарствени реакции и публикуването на списъка на лекарствата под допълнително наблюдение пациентите са по-овластени, защото им е дадена допълнителна възможност да се ангажират и да допринесат за безопасността на лекарствата.

През последните няколко години ЕМА значително увеличи нивото на сътрудничество и обмен на информация с международните регулаторни органи, за да постигне напредък по отношение на регулаторните постижения в световен мащаб. От 2013 г. насам редовно се споделят информация за оценките на риска, очакваните

регулаторни действия и констатациите от инспекциите, както и становищата относно въздействието, приоритетите и целите на дейностите в областта на фармакологичната бдителност чрез конференции между Американската администрация по храните и лекарствата и Европейската агенция по лекарствата. Това подпомага регионалната оценка на риска, обогатява фазата на вземане на решения и улеснява международната координация на регулаторните действия, вкл. времето за публично общуване.

Освен това, за да се увеличи допълнително сътрудничеството между заинтересованите страни в областта на фармакологичната бдителност и да се насърчи ефикасността, е установен режим на поверителност между ЕМА, ЕО и Световната здравна организация от 1 септември 2015 г. Според него данните за фармакологичната бдителност след издаването на лиценз, както и опасенията, свързани с безопасността, произтичащи от периодичните актуализирани доклади за безопасност, задълженията и ангажиментите след получаване на разрешение, информация в заявления за научни консултации, данните, свързани с инспекциите, могат да бъдат споделени между тези организации.

Система за управление на качеството

Системата за качество обхваща създаването на структури и процеси, изпълнението на задачи и отговорности в съответствие с изискванията за качество, наблюдението и оценката на ефективността на структурите и процесите и коригирането, когато е необходимо. Цялостните цели за качество на системата за фармакологична бдителност са: да изпълняват задачите и отговорностите, установени в законодателството; да предотвратява нежелани лекарствени реакции; и да насърчава безопасното и ефективно използване на лекарствените продукти, като по този начин допринася за общественото здраве.

ЕМА и държавите членки трябва да си сътрудничат и да увеличат максимално своите ресурси за непрекъснато разработване на системи за фармакологична бдителност, способни да постигнат високи стандарти за опазване на общественото здраве за всички лекарствени продукти независимо от начините за получаване на разрешение за пускане на пазара.

Оценката на мерките за минимизиране на риска е съществен аспект от непрекъснатата фармакологична бдителност както по отношение на тяхното действително прилагане, така и по отношение на тяхната ефективност при постигането

на желанния резултат. За извършването на тези оценки могат да се използват различни методологии. Чрез измерване въздействието на дейностите, свързани с фармакологичната бдителност, регулаторите могат да определят какви дейности са успешни и да идентифицират възможностите и бариерите за генериране на положителни въздействия, които допринасят за развитието на проактивна система на фармакологична бдителност на ЕС.

За постигането на тази цел Комитетът за регулиране на съобщенията приема през 2016 г. стратегия, която се основава на съществуващите дейности в държавите членки и ЕМА, и разчита на подход на сътрудничество със заинтересованите страни. Тази стратегия се съсредоточава върху четири области и се допълва от специфични дейности и резултати за следващите 3 години. Четирите области са – нежелана лекарствена реакция, фармакологична бдителност, управление на сигналите, управление на риска.

Проверката и инспекциите на системите за фармакологична бдителност се извършват както рутинно, така и когато има съмнение, че изискванията на системата за фармакологична бдителност не са изпълнени. Националните компетентни органи носят правната отговорност на надзорници да гарантират спазването на фармакологична бдителност и извършват инспекции на своите системи. ЕМА изпълнява координираща и улесняваща функция, като предоставя подкрепа за хармонизация. Това гарантира последователен подход в целия ЕС и улеснява последващото предприемане на съгласувани действия.

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Откакто е въведена за първи път, фармакологичната бдителност непрекъснато се развива. Първоначално, основавайки се предимно на анализа на докладите за случаи, ефективни при откриването на сериозни и редки нежелани лекарствени реакции, фармакологичната бдителност се превърща в научна дисциплина и в набор от дейности, основани на системите за качество, които включват целия спектър от доказателства, свързани с мониторинга на лекарствата на пазара. Системата на ЕС за фармакологична бдителност обхваща това широко поле и се основава на проактивен, пропорционален на риска подход и преди всичко на пациентски подход за насърчване и защита на общественото здраве. Тази система, ориентирана към общественото здраве, се характеризира с отзивчивост към нова и нововъз-

никваща информация за безопасността и постоянен мониторинг на ефективността в среда на прозрачност и откритост. В бъдеще системата на ЕС в областта на фармакологичната бдителност ще се съсредоточи върху по-нататъшно разширяване на участието на пациентите и увеличаване на капацитета на ЕС за реални доказателства. Измерването на ефективността на мерките за минимизиране на риска ще е рутинно включено в практиките за фармакологична бдителност. Това заедно с разработването и внедряването на нови научни методи и по-нататъшно опростяване на процесите ще осигури на системата на ЕС по-рационализирани подходи за наблюдение на безопасността на лекарствените продукти и ще разгледа специфични области на интерес.

БИБЛИОГРАФИЯ

Laporte, J. R. Fifty years of pharmacovigilance: medicines safety and public health.

Prieto, L., Spooner, A., Hidalgo-Simon, A. et al. Evaluation of the effectiveness of risk minimization measures.

European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp (2017).

European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp (2017).

РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 726/2004 НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата.

РЕГЛАМЕНТ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ (ЕС) № 520/2012 НА КОМИСИЯТА от 19 юни 2012 г. относно извършването на дейностите в областта на фармакологичната бдителност, предвидени в Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета и в Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета.