

# REGULAMENTUL (CE) NR. 1084/2003 AL COMISIEI

din 3 iunie 2003

## privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață eliberată pentru produsele medicamentoase de uz uman și veterinar de o autoritate competentă a unui stat membru

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase de uz uman<sup>1</sup>, în special articolul 35 alineatul (1),

având în vedere Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase de veterinar<sup>2</sup>, în special articolul 39 alineatul (1),

întrucât:

- (1) În lumina experienței practice dobândite prin aplicarea Regulamentului (CE) nr. 541/95 al Comisiei din 10 martie 1995 privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață eliberată de o autoritate competentă a unui stat membru<sup>3</sup>, astfel cum a fost modificată prin Regulamentul (CE) nr. 1146/98<sup>4</sup>, este necesar să se simplifice procedura de modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață.
- (2) Câteva din procedurile prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 541/95 trebuie în consecință adaptate, fără a se îndepărta însă de la principiile generale pe care se întemeiază aceste proceduri.
- (3) Ca urmare a adoptării Directivelor 2001/82/CE și 2001/83/CE, care au codificat legislația comunitară în domeniul produselor medicamentoase veterinar, respectiv al produselor medicamentoase de uz uman, trebuie actualizate trimiterile la dispozițiile acestor texte legislative.
- (4) Prezentul regulament trebuie să se aplice în continuare examinării cererilor de modificare a unei autorizații de introducere pe piață eliberate în

temeiul Directivei 87/22/CEE<sup>5</sup> a Consiliului, abrogată de Directiva 93/41/CEE<sup>6</sup>.

- (5) Este necesar să se prevadă o procedură de notificare simplificată și rapidă, care să permită introducerea anumitor modificări de importanță minoră care să nu afecteze calitatea, siguranța sau eficacitatea aprobată a produsului, fără o evaluare prealabilă de către statul membru de referință. Cu toate acestea, pentru alte tipuri de modificări de importanță minoră, trebuie să fie în continuare necesară evaluarea de către statul membru de referință a documentației prezentate.
- (6) În cazurile în care se menține procedura de evaluare, statul membru de referință trebuie să evalueze dosarul în numele tuturor statelor membre interesate, pentru a evita suprapunerea activităților.
- (7) Diferitele tipuri de modificări de importanță minoră trebuie clasificate în conformitate cu condițiile care trebuie îndeplinite pentru stabilirea procedurii care urmează să se respecte; în special, este necesar să se definească în mod clar tipul de modificare de importanță minoră pentru care nu este necesară o evaluare prealabilă;
- (8) Este necesar să se clarifice definiția conceptului de „extindere” a unei autorizații de introducere pe piață, cu toate că trebuie să fie totuși posibil să se prezinte o cerere de autorizare separată, completă, pentru un produs medicamentos care a fost deja autorizat, însă sub o denumire diferită și cu un sumar al caracteristicilor produsului diferit.
- (9) Este necesar ca autoritățile naționale ale statelor membre de referință să aibă posibilitatea să reducă perioada de evaluare în cazuri de urgență, sau să o prelungească în cazul unei modificări de importanță majoră care implică schimbări importante.
- (10) Trebuie precizate termenii corespunzătoare procedurii ce trebuie urmată, în cazul în care autoritatea competentă impune restricții urgente din motive de siguranță.
- (11) Trebuie introdusă o clarificare suplimentară cu privire la revizuirea sumarului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului însoțitor; cu toate acestea, procedurile prevăzute în prezentul

<sup>1</sup> JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

<sup>2</sup> JO L 311, 28.11.2001, p. 1.

<sup>3</sup> JO L 55, 11.3.1995, p. 7.

<sup>4</sup> JO L 159, 3.6.1998, p. 31.

<sup>5</sup> JO L 15, 17. 1.1987, p. 38.

<sup>6</sup> JO L 214, 24.8.1993, p. 40.

regulament nu trebuie să se aplice acelor modificări aduse etichetării sau prospectului însoțitor, care nu sunt consecința unor modificări ale sumarului caracteristicilor produsului.

(12) Din motive de claritate, este necesar să se înlocuiască Regulamentul (CE) nr. 541/95.

(13) Măsurile prevăzute în prezentul regulament sunt în conformitate cu avizul Comitetului permanent pentru produsele medicamentoase de uz uman și al Comitetului permanent pentru produsele medicamentoase veterinare,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

#### *Articolul 1*

##### **Obiect**

Prezentul regulament stabilește procedura de examinare a notificărilor și a cererilor de modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață a produselor medicamentoase care au ținut de domeniul de aplicare al Directivei 87/22/CEE, a produselor medicamentoase care au beneficiat de procedurile de recunoaștere reciprocă prevăzute la articolele 17, 18 și 28 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE sau articolele 21, 22 și 32 alineatul (4) din Directiva 2001/82/CE, și a produselor medicamentoase pentru care s-a făcut trimitere la procedurile prevăzute la articolele 32, 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE sau la articolele 36, 37 și 38 din Directiva 2001/82/CE.

#### *Articolul 2*

##### **Domeniul de aplicare**

Prezentul regulament nu se aplică:

- (a) extinderilor autorizațiilor de introducere pe piață care îndeplinesc condițiile stabilite în anexa II la prezentul regulament;
- (b) transferurilor unei autorizații de introducere pe piață către un nou titular;
- (c) modificărilor limitei maxime a reziduurilor, definită la articolul 1 alineatul (1) litera (b) din Regulamentul (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului<sup>1</sup>.

Extinderile menționate la litera (a) de la primul alineat se examinează în conformitate cu procedura menționată la articolul 17 din Directiva 2001/83/CE și la articolul 21 din Directiva 2001/82/CE.

#### *Articolul 3*

##### **Definiții**

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „Modificarea condițiilor unei autorizații de introducere pe piață” înseamnă:
  - (a) pentru produsele medicamentoase de uz uman: o modificare a conținutului documentelor menționate la articolele 8 – 12 din Directiva 2001/83/CE;
  - (b) pentru produsele medicamentoase veterinare: o modificare a conținutului documentelor menționate la articolele 12 – 15 din Directiva 2001/82/CE.
2. O „modificare de importanță minoră” de tipul IA sau IB înseamnă una dintre modificările enumerate în anexa I, care îndeplinește condițiile stabilite în aceasta.
3. O „modificare de importanță majoră” de tipul II înseamnă o modificare care nu poate fi considerată de importanță minoră sau o extindere a autorizației de introducere pe piață.
4. „Stat membru de referință” înseamnă statul membru care, pentru un produs medicamentos dat, a redactat raportul de evaluare care a stat la baza procedurilor menționate la articolul 1 din prezentul regulament sau, alternativ, statul membru ales în această privință de către titularul autorizației de introducere pe piață, în vederea aplicării prezentului regulament.
5. „Restricție urgentă din motive de siguranță” înseamnă o modificare provizorie a informațiilor referitoare la produs, în special cu privire la unul sau mai multe dintre următoarele elemente din sumarul caracteristicilor produsului: indicații, posologie, contraindicații, avertismente, specii țintă și perioade de retragere, modificare datorată apariției de noi informații cu privire la utilizarea în condiții de siguranță a produsului medicamentos.

#### *Articolul 4*

##### **Procedura de notificare a modificărilor de importanță minoră de tip IA.**

1. În ceea ce privește modificările de importanță minoră de tip IA, titularul autorizației de introducere pe piață (denumit în continuare „titularul”) prezintă simultan autorităților competente ale statelor membre în care a fost autorizat produsul medicamentos o notificare însoțită de:

- (a) toate documentele necesare, inclusiv cele care au fost modificate ca urmare a modificării;

<sup>1</sup> JO L 224 18.8.1990, p. 1.

- (b) o listă a statelor membre implicate, cu precizarea statului membru de referință pentru produsul medicamentos în cauză;
- (c) taxele aferente prevăzute în reglementările interne aplicabile în statele membre implicate.

2. O notificare privește o singură modificare de tip IA. În cazul în care urmează să se aducă mai multe modificări de tip IA condițiilor unei singure autorizații de introducere pe piață, se prezintă o notificare separată pentru fiecare modificare de tip IA; fiecare dintre aceste notificări conține, de asemenea, o trimitere la celelalte notificări.

3. Prin derogare de la alineatul (2), în cazul în care o modificare de tip IA a autorizației de introducere pe piață conduce la modificări de tip IA în serie, o singură notificare poate cuprinde toate modificările respective. Notificarea unică include o descriere a relației dintre aceste modificări de tip IA în serie.

4. În cazul în care, ca urmare a unei modificări, este necesară revizuirea sumarului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului însoțitor, se consideră că aceasta face parte integrantă din modificare.

5. În cazul în care notificarea îndeplinește cerințele prevăzute în alineatele (1) – (4), autoritatea competentă a statului membru de referință confirmă, în termen de 14 zile de la primirea notificării, valabilitatea acesteia și informează în consecință celelalte autorități competente implicate și titularul.

Fiecare autoritate competentă implicată actualizează, după caz, autorizația de introducere pe piață, eliberată în temeiul articolului 6 din Directiva 2001/83/CE sau al articolului 5 din Directiva 2001/82/CE.

#### *Articolul 5*

#### **Procedura de notificare a modificărilor de importanță minoră de tip IB.**

1. În ceea ce privește modificările de importanță minoră de tip IB, titularul prezintă simultan autorităților competente ale statelor membre în care a fost autorizat produsul medicamentos o notificare însoțită de:

- (a) toate documentele necesare, inclusiv cele care au fost modificate ca urmare a modificării;
- (b) o listă a statelor membre implicate, cu precizarea statului membru de referință pentru produsul medicamentos în cauză;
- (c) taxele aferente prevăzute în reglementările interne aplicabile în statele membre implicate.

2. O notificare privește o singură modificare de tip IB. În cazul în care urmează să se aducă mai multe modificări de tip IB condițiilor unei singure autorizații

de introducere pe piață, se prezintă o notificare separată pentru fiecare modificare de tip IB; fiecare dintre aceste notificări conține, de asemenea, o trimitere la celelalte notificări.

3. Prin derogare de la alineatul (2), în cazul în care o modificare de tip IB a autorizației de introducere pe piață conduce la modificări de tip IA sau IB în serie, o singură notificare de tip IB poate cuprinde toate modificările respective. Notificarea unică include o descriere a relației dintre aceste modificări de tip I în serie.

4. În cazul în care, ca urmare a unei modificări, este necesară revizuirea sumarului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului însoțitor, se consideră că aceasta face parte integrantă din modificare.

5. În cazul în care notificarea îndeplinește cerințele prevăzute în alineatele (1) – (4), autoritatea competentă a statului membru de referință confirmă primirea unei notificări valabile și inițiază procedura prevăzută în alineatele (6) – (11).

6. În cazul în care în termen de 30 de zile de la data confirmării primirii unei notificări valabile autoritatea competentă a statului membru de referință nu transmite titularului avizul prevăzut în alineatul (8), modificarea notificată se consideră acceptată de toate autoritățile competente ale statelor membre implicate.

Autoritatea competentă a statului membru de referință informează celelalte autorități competente ale statelor membre implicate cu privire la aceasta.

7. Fiecare autoritate competentă implicată actualizează, după caz, autorizația de introducere pe piață, eliberată în temeiul articolului 6 din Directiva 2001/83/CE sau al articolului 5 din Directiva 2001/82/CE.

8. În cazul în care autoritatea competentă a statului membru de referință consideră că notificarea nu poate fi acceptată, aceasta informează titularul care a prezentat notificarea în termenul prevăzut la alineatul (6), precizând motivele pe care se întemeiază avizul său.

9. În termen de 30 de zile de la primirea avizului menționat în alineatul (8), titularul poate modifica notificarea, astfel încât să ia în considerare în mod corespunzător motivele prevăzute în aviz. În acest caz, notificării modificate i se aplică dispozițiile de la alineatele (6) și (7).

10. În cazul în care titularul nu modifică notificarea, aceasta se consideră respinsă. Autoritățile competente ale statului membru de referință informează de îndată titularul și celelalte autorități competente implicate cu privire la aceasta.

11. În termen de 10 zile de la furnizarea informației menționate la alineatul (10), autoritățile

competente ale statelor membre implicate sau titularul pot sesiza agenția în conformitate cu dispozițiile de la articolul 35 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE sau articolul 39 alineatul (2) din Directiva 2001/82/CE.

#### Articolul 6

##### **Procedura de autorizare a modificărilor de importanță majoră de tip II.**

1. În ceea ce privește modificările de importanță majoră de tip II, titularul prezintă simultan autorităților competente ale statelor membre în care a fost autorizat produsul medicamentos o cerere însoțită de:

- (a) datele relevante și documentele doveditoare menționate la articolele 8 – 12 din Directiva 2001/83/CE sau articolele 12 - 15 din Directiva 2001/82/CE.
- (b) datele doveditoare referitoare la modificarea pentru care se depune cererea;
- (c) toate documentele modificate ca urmare a depunerii cererii;
- (d) un *addendum* sau o actualizare a rapoartelor/sumarelor detaliate/sumarelor specialiștilor, luând în considerare modificarea pentru care se depune cererea;
- (e) o listă a statelor membre implicate în cererea de modificare de importanță majoră de tip II, cu precizarea statului membru de referință pentru produsul medicamentos în cauză;
- (f) taxele aferente prevăzute în reglementările interne aplicabile în statele membre implicate.

2. O cerere privește o singură modificare de tip II. În cazul în care urmează se aducă mai multe modificări de tip II condițiilor unei singure autorizații de introducere pe piață, se prezintă o cerere separată pentru fiecare modificare; fiecare dintre aceste cereri conține de asemenea o trimitere la celelalte cereri.

3. Prin derogare de la alineatul (2), în cazul în care o modificare de tip II conduce la modificări în serie, o singură cerere poate cuprinde toate modificările respective. Cererea unică include o descriere a relației dintre aceste modificări în serie.

4. În cazul în care, ca urmare a unei modificări, este necesară revizuirea sumarului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului însoțitor, se consideră că aceasta face parte din modificare.

5. În cazul în care cererea îndeplinește cerințele prevăzute în alineatele (1) – (4), autoritățile competente ale statelor membre implicate notifică de îndată autorității competente a statelor membre de referință primirea unei cereri valabile.

6. Autoritățile competente ale statului membru de referință informează celelalte autorități competente ale statelor membre implicate și titularul cu privire la data începerii procedurii prevăzute în alineatele (7) – (13).

7. În termen de 60 de zile de la data începerii procedurii, autoritatea competentă a statului membru de referință pregătește un raport de evaluare și un proiect de decizie care se adresează celorlalte autorități competente implicate.

Acest termen se poate reduce, având în vedere urgența problemei în cauză, în special pentru aspectele legate de siguranță.

Termenul se poate prelungi la 90 de zile pentru modificările care privesc schimbarea sau adăugarea de indicații terapeutice.

Termenul se poate prelungi la 90 de zile pentru modificările care privesc schimbarea sau adăugarea unei specii țintă care nu produce alimente .

8. În termenele prevăzute la alineatul (7), autoritatea competentă a statului membru de referință poate solicita titularului să furnizeze informații suplimentare într-un termen stabilit de autoritatea competentă respectivă. Procedura se suspendă până în momentul în care se furnizează aceste informații suplimentare. În acest caz, termenele stabilite la alineatul (7) se pot prelungi pe o perioadă suplimentară, care urmează să se stabilească de către autoritatea competentă a statului membru de referință.

Autoritatea competentă a statului membru de referință informează celelalte autorități competente implicate.

9. În termen de 30 de zile de la data primirii proiectului de decizie și a raportului de evaluare, celelalte autorități competente ale statelor membre interesate recunosc proiectul de decizie și informează autoritatea competentă a statului membru de referință cu privire la aceasta.

Autoritatea competentă a statului membru de referință încheie procedura și informează titularul și celelalte autorități competente implicate cu privire la aceasta.

10. Fiecare autoritate competentă implicată modifică, după caz, autorizația de introducere pe piață în cauză, eliberată în temeiul articolului 6 din Directiva 2001/83/CE sau al articolului 5 din Directiva 2001/82/CE, în conformitate cu proiectul de decizie menționat la alineatul (9).

11. Deciziile privind modificările referitoare la aspectele legate de siguranță se pun în aplicare într-un termen convenit între autoritatea competentă a statului membru de referință și titular, în consultare cu alte autorități competente ale statelor membre implicate.

12. În cazul în care în termenul prevăzut la alineatul (9) nu este posibilă recunoașterea reciprocă a

proiectului de decizie a autorității competente a statului membru de referință de către una sau mai multe autorități competente se aplică procedura menționată la articolul 35 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE sau la articolul 39 alineatul (2) din Directiva 2001/82/CE.

13. În termen de 10 zile de la încheierea procedurii prevăzute la alineatul (8) și în cazul în care autoritățile competente ale statelor membre implicate în cerere consideră că modificarea nu poate fi acceptată, titularul poate sesiza agenția în conformitate cu dispozițiile de la articolul 35 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE sau articolul 39 alineatul (2) din Directiva 2001/82/CE.

#### Articolul 7

##### Vaccinurile antigripale umane

1. În ceea ce privește modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață pentru vaccinurile antigripale umane, se aplică procedura prevăzută în alineatele (2) - (5).

2. În termen de 30 de zile de la data începerii procedurii, autoritatea competentă a statului membru de referință pregătește un raport de evaluare pe baza documentelor cu privire la calitate menționate în modulul 3 al anexei I la Directiva 2001/83/CE și un proiect de decizie care se adresează celorlalte autorități competente implicate.

3. În termenul prevăzut la alineatul (2), autoritatea competentă a statului membru de referință poate solicita titularului să furnizeze informații suplimentare. Aceasta informează celelalte autorități competente ale statelor membre implicate cu privire la aceasta.

4. În termen de 12 de zile de la data primirii proiectului de decizie și a raportului de evaluare, celelalte autorități competente ale statelor membre implicate recunosc proiectul de decizie și informează autoritatea competentă a statului membru de referință cu privire la aceasta.

5. Datele clinice și, după caz, datele referitoare la stabilitatea produsului medicamentos se transmit de către titular autorității competente a statului membru de referință și celorlalte autorități competente ale statelor membre interesate, în termen de cel mult 12 zile de la expirarea termenului prevăzut în alineatul (4).

Autoritatea competentă a statului membru de referință evaluează aceste date și elaborează proiectul unei decizii finale în termen de 7 zile de la primirea datelor. Celelalte autorități competente recunosc proiectul de decizie final și, în termen de 7 zile de la primirea proiectului de decizie final, adoptă o decizie în conformitate cu acesta.

6. În cazul în care pe parcursul procedurii stabilite în alineatele (2) - (5) o autoritate competentă ridică o problemă legată de sănătatea publică, problemă pe care o consideră ca reprezentând un obstacol în calea

recunoașterii reciproce a deciziei ce urmează să fie luată, se aplică procedura menționată la articolul 35 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE.

#### Articolul 8

##### Pandemia bolilor umane

În cazul unei pandemii de virus gripal uman, recunoscută în mod corespunzător de Organizația Mondială a Sănătății sau de Comunitate în cadrul Deciziei nr. 2119/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului<sup>1</sup>, autoritățile competente pot, în mod excepțional și provizoriu, să considere acceptată modificarea termenilor autorizației de introducere pe piață pentru vaccinurile umane după primirea unei cereri și înainte de încheierea procedurii prevăzute la articolul 7. Cu toate acestea, pe parcursul acestei proceduri se pot furniza datele clinice complete referitoare la siguranță și eficacitate.

În caz de pandemie a unor boli umane altele decât virusul gripal uman, se pot aplica *mutatis mutandis* primul alineat și articolul 7.

#### Articolul 9

##### Restricții urgente din motive de siguranță

1. În cazul în care titularul, în caz de risc pentru sănătatea publică sau animală, aplică restricții urgente din motive de siguranță, acesta informează de îndată autoritățile competente. În cazul în care autoritățile competente nu formulează obiecții în termen de 24 de ore de la primirea acestei informații, restricțiile urgente din motive de siguranță se consideră acceptate.

Restricțiile urgente din motive de siguranță se pun în aplicare într-un termen convenit cu autoritățile competente.

Cererea de modificare corespunzătoare care reflectă restricția urgentă din motive de siguranță se prezintă autorităților competente imediat și în nici un caz mai târziu de 15 zile de la inițierea restricției urgente din motive de siguranță, în vederea aplicării procedurilor stabilite la articolul 6.

2. În cazul în care autoritățile competente impun titularului restricții urgente din motive de siguranță, titularul are obligația de a prezenta o cerere de modificare luând în considerare restricțiile urgente din motive de siguranță impuse de autoritățile competente.

Restricțiile urgente din motive de siguranță se pun în aplicare într-un termen convenit cu autoritățile competente.

Cererea de modificare corespunzătoare care reflectă restricția urgentă din motive de siguranță se prezintă

<sup>1</sup> JO L 268, 3.10.1998, p. 1.

autorităților competente imediat și în nici un caz mai târziu de 15 zile de la inițierea restricției urgente din motive de siguranță, în vederea aplicării procedurilor stabilite la articolul 6.

Prezentul alineat nu aduce atingere articolului 36 din Directiva 2001/83/CE și articolului 40 din Directiva 2001/82/CE.

#### *Articolul 10*

#### **Abrogare**

Regulamentul (CE) nr. 541/95 se abrogă.

Trimiterile la regulamentul abrogat se consideră trimiteri la prezentul regulament.

#### *Articolul 11*

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării sale în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Se aplică de la 1 octombrie 2003.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 3 iunie 2003

*Pentru Comisie*  
Erkki LIIKANEN  
*Membru al Comisiei*

## ANEXA I

### LISTA ȘI CONDIȚIILE APLICABILE MODIFICĂRILOR DE IMPORTANTĂ MINORĂ (TIPUL IA ȘI IB) LA AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ÎN CONFORMITATE CU ARTICOLELE 3 - 5

#### Indicații preliminare

Titlurile modificărilor se numerotează, iar subcategoriile se indică prin litere și cifre cu caractere de dimensiuni mai mici. Condițiile necesare ca o modificare să urmeze fie procedura IA, fie procedura IB sunt prezentate pentru fiecare subcategorie și enumerate sub fiecare modificare.

Pentru a reglementa orice alte schimbări, este necesar să se prezinte simultan cereri pentru orice modificări în serie sau paralele care ar putea avea legătură cu schimbarea pentru care se depune cerere și să se descrie relația dintre aceste modificări.

Pentru notificările care includ un certificat de conformitate din Farmacopeea Europeană și în cazul în care modificarea privește dosarul prezentat pentru certificat, documentația necesară pentru schimbarea respectivă trebuie prezentată Direcției europene pentru calitatea produselor medicamentoase (EDQM). În cazul în care certificatul se revizuieste ca urmare a evaluării acestei modificări, orice de introducere pe piață corespunzătoare trebuie actualizată. În multe cazuri, acest lucru se poate face printr-o notificare de tip IA.

Un produs medicamentos biologic este un produs medicamentos a cărui substanță activă este o substanță biologică. O substanță biologică este o substanță produsă de o sursă biologică sau extrasă din aceasta și pentru care este necesar, în scopul caracterizării și determinării calităților sale, să se recurgă la o combinație de teste fizico-chimice-biologice și de informații privind procesul de producție și de control.

În consecință, următoarele produse medicamentoase se consideră produse medicamentoase biologice: produsele medicamentoase imunologice și produsele medicamentoase derivate din sânge uman și plasmă umană, în conformitate cu definițiile de la articolul 1 alineatul (4), respectiv articolul 1 alineatul (10) din Directiva 2001/83/CE; produse medicamentoase veterinare imunologice, în conformitate cu definiția de la articolul 1 alineatul (7) din Directiva 2001/82/CE; produsele medicamentoase care fac parte din domeniul de aplicare a părții A din anexa la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului<sup>1</sup>; produsele medicamentoase de terapie avansată definite în partea IV din anexa I la Directiva 2001/83/CE.

O modificare a procesului de fabricație a unei componente neproteice datorată introducerii ulterioare a unei etape biotehnologice se poate face în conformitate cu dispozițiile referitoare la modificările de tipul I nr. 15 sau nr. 21, după caz. Această modificare specifică nu aduce atingere altor modificări enumerate în prezenta anexă care se pot aplica în acest context special. Introducerea într-un produs medicamentos a unei componente proteice obținute printr-un proces biotehnologic inclus în partea A a anexei la Regulamentul (CE) 2309/93 al Consiliului face parte din domeniul de aplicare al regulamentului susmenționat. Se respectă legislația comunitară aplicabilă grupurilor de produse specifice<sup>2</sup>.

Nu este necesar să se notifice autorităților competente o monografie actualizată din Farmacopeea Europeană sau dintr-o farmacopee națională a unui stat membru, în cazul în care respectarea monografiei actualizate este pusă în aplicare în termen de 6 luni de la publicarea acesteia iar în dosarul produsului medicamentos autorizat se face trimitere la „ediția curentă”.

În sensul prezentului document, procedura de testare are același înțeles ca procedura analitică, iar limitele au același înțeles pe care îl au criteriile de acceptare.

---

<sup>1</sup> JO L 214, 24.8.1993, p. 1.

<sup>2</sup> Nu este necesar să se notifice ca modificare a condițiilor autorizației de punere pe piață: alimentele și ingredientele alimentare în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 258/97 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 43, 14.2.1997, p. 1), coloranții destinați utilizării în alimentele care fac parte din domeniul de aplicare al Directivei 94/36/CE a Consiliului (JO L 237, 10.9.1994, p. 13), aditivii alimentari care fac parte din domeniul de aplicare al Directivei 88/388/CEE a Consiliului (JO L 184, 15.7.1988, p. 61), solvenții de extracție în sensul Directivei 88/344/CEE a Consiliului (JO L 157, 24.6.1988, p. 28), astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 92/115/CEE (JO L 409, 31.12.1992, p. 31) și alimentele sau ingredientele alimentare derivate dintr-o etapă biotehnologică introdusă în procesul de fabricație/producție.

Comisia, în consultare cu statele membre, cu agenția și părțile interesate, elaborează și publică orientări detaliate cu privire la documentația care trebuie prezentată.

	Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite	Tip
1.	Schimbarea numelui și/sau a adresei titularului autorizației de introducere pe piață Condiții: Titularul autorizației de introducere pe piață rămâne aceeași persoană juridică.	IA
2.	Schimbarea denumirii produsului medicamentos Condiții: Nu se confundă cu denumirile unor produse medicamentoase existente sau cu denumirea internațională nebrețată .	IB
3.	Schimbarea denumirii substanței active Condiții: Substanța activă rămâne aceeași.	IA
4.	Schimbarea numelui și/sau a adresei producătorului substanței active, în cazul în care nu există un certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană. Condiții: Locul de producție rămâne același.	IA
5.	Schimbarea numelui și/sau adresei unui producător al produsului finit Condiții: Locul de producție rămâne același.	IA
6.	Schimbarea codului ATC (a) produse medicamentoase de uz uman: Condiții: Schimbare în urma acordării codului ATC sau a modificării acestuia de către OMS.	IA
	(b) produse medicamentoase veterinare Condiții: Schimbare în urma acordării sau modificării codului ATC Vet.	IA
7.	Înlocuirea sau adăugarea unui loc de producție pentru o parte a procesului de fabricație sau pentru întregul proces de fabricație a produsului finit.	
	(a) Ambalări secundare pentru toate tipurile de forme farmaceutice Condiții: 1, 2 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) Locul ambalării primare	
	1. Forme farmaceutice solide, de ex. tablete și capsule Condiții: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Forme farmaceutice semisolide sau lichide Condiții: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Forme farmaceutice lichide (suspensii, emulsii) Condiții: 1, 2, 3, 4, 5	IB
	(c) Toate celelalte operații de fabricație, cu excepția eliberării loturilor Condiții: 1, 2, 4, 5	IB
	Condiții: 1. Inspecție satisfăcătoare în ultimii trei ani, realizată de către un serviciu de inspecție al unuia dintre statele membre ale SEE sau al unei țări cu care UE a încheiat un acord de recunoaștere reciprocă (ARR) a bunei practici de fabricație (BPF). 2. Locul este autorizat în mod corespunzător (pentru a fabrica forma farmaceutică sau produsul în cauză). 3. Produsul în cauză nu este un produs steril. 4. Este disponibil un program de validare sau validarea fabricației la noul loc s-a efectuat cu succes în conformitate cu protocolul actual cel puțin pe trei loturi la scara de producție. 5. Produsul în cauză nu este un produs medicamentos biologic.	
8.	Schimbarea dispozițiilor de eliberare a loturilor și a testelelor de control al calității produsului finit.	
	(a) Înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se desfășoară controlul/testarea loturilor Condiții: 2, 3, 4 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil de eliberarea loturilor	
	1. Exclusiv controlul/testarea loturilor Condiții: 1, 2	IA
	2. Inclusiv controlul/testarea loturilor Condiții: 1, 2, 3, 4	IA
	Condiții: 1. Producătorul responsabil de eliberarea loturilor trebuie să-și aibă sediul în SEE.	



	Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite	Tip	
	2. Locul este autorizat în mod corespunzător. 3. Produsul nu este un produs medicamentos biologic. 4. Transferul metodelor de la vechiul la noul loc sau la noul laborator de testare s-a încheiat cu succes.		
9.	Eliminarea oricărui loc de producție (inclusiv pentru o substanță activă, produs intermediar sau finit, loc de ambalare, producător responsabil de eliberarea loturilor, locul în care are loc controlul loturilor). Condiții: Nu sunt specificate	IA	
10.	Schimbare de importanță minoră a procesului de fabricație a substanței active Condiții: 1. Nu are loc nici o schimbare calitativă sau cantitativă a profilului impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. 2. Substanța activă nu este o substanță biologică. 3. Metoda de sinteză rămâne aceeași, adică produsele intermediare rămân aceleași. În cazul produselor fitofarmaceutice, sursa geografică, producția substanței fitofarmaceutice și fluxul de fabricație rămân aceleași.	IB	
11.	Schimbarea mărimii loturilor de substanță activă sau produs intermediar		
	(a) Până la de 10 ori mai mare față de mărimea inițială a loturilor, aprobată la acordarea autorizației de introducere pe piață.	Condiții: 1, 2, 3, 4 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) Reducerea mărimii loturilor	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5	IA
	(c) De peste 10 ori mai mare față de mărimea inițială a loturilor, aprobată la acordarea autorizației de introducere pe piață.	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
	Condiții: 1. Orice schimbare a metodelor de fabricație trebuie să rezulte numai din trecerea la o scară mai mare, de ex. utilizarea unui echipament de dimensiuni diferite. 2. Pentru mărimea propusă a loturilor, trebuie să fie disponibile rezultatele testelor realizate pe cel puțin două loturi, în conformitate cu specificațiile. 3. Substanța activă nu este o substanță biologică. 4. Schimbarea nu afectează reproductibilitatea procesului. 5. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza preocupărilor legate de stabilitate.		
12.	Schimbarea specificației unei substanțe active sau a unei materii prime/unui produs intermediar/unui reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active.		
	(a) Restrângerea limitelor specificațiilor	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
		Condiții: 2, 3	IB
	(b) Adăugarea unui nou parametru de testare la specificația pentru:		
	1. O substanță activă	Condiții: 2, 4, 5	IB
	2. O materie primă/un produs intermediar/un reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Condiții: 2, 4	IB
	Condiții: 1. Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de ex. asumat pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II). 2. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație. 3. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare. 4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou. 5. Substanța activă nu este o substanță biologică.		
13.	Schimbarea procedurii de testare pentru o substanță activă sau o materie primă, un produs intermediar sau un reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active.		
	(a) Schimbare de importanță minoră a unei proceduri de testare aprobate	Condiții: 1, 2, 3, 5 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) Alte schimbări ale unei proceduri de testare,	Condiții: 2, 3, 4, 5	IB

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip	
inclusiv înlocuirea sau adăugarea unei proceduri de testare			
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metoda de analiză trebuie să rămână aceeași (de ex. o schimbare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un tip nou de coloană sau metodă); nu se depistează impurități.</li> <li>2. S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante.</li> <li>3. Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură.</li> <li>4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.</li> <li>5. Substanța activă, materia primă, produsul intermediar sau reactivul nu este o substanță biologică.</li> </ol>			
14.	Schimbarea producătorului substanței active sau a materiei prime/produsului intermediar/reactivului utilizat în procesul de fabricație a substanței active, în cazul în care nu există un certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană.		
	(a) Schimbarea locului producătorului deja aprobat (înlocuire sau adăugare)	Condiții: 1, 2, 4 (a se vedea mai jos)	IB
	(b) Producător nou (înlocuire sau adăugare)	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Specificațiile (inclusiv controalele pe parcursul fabricației, metodele de analiză a tuturor materialelor), metoda de preparare (inclusiv mărimea lotului) și calea detaliată de sinteză sunt identice cu cele aprobate deja.</li> <li>2. În cazul în care în procesul de fabricație nu se utilizează materiale de origine umană sau animală, iar producătorul nu utilizează un furnizor nou pentru care este necesară o evaluare a siguranței virale sau a conformității cu „Nota orientativă privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase umane și veterinare” în vigoare.</li> <li>3. Producătorul curent sau producătorul nou al substanței active nu utilizează un dosar permanent pentru produse medicamentoase.</li> <li>4. Modificarea nu vizează un produs medicamentos ce conține o substanță activă biologică.</li> </ol>			
15.	Furnizarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană nou sau actualizat pentru o substanță activă sau o materie primă/un produs intermediar/un reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active.		
	(a) De la un producător cu autorizație în vigoare	Condiții: 1, 2, 4 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) De la un producător nou (înlocuire sau adăugare)		
	1. Substanță sterilă	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
	2. Alte substanțe	Condiții: 1, 2, 3, 4	IA
	(c) Substanță în produs medicamentos veterinar destinat utilizării la speciile de animale susceptibile să contracteze EST.	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Specificațiile cu privire la eliberarea și termenul de valabilitate al produsului rămân aceleași.</li> <li>2. Specificații suplimentare (în plus față de Farmacopeea Europeană) neschimbate pentru impurități și cerințele specifice produsului (de ex. profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă), după caz.</li> <li>3. Substanța activă se testează imediat înaintea utilizării, în cazul în care în certificatul de conformitate cu Farmacopeea Europeană nu se specifică o perioadă de retestare sau în cazul în care nu sunt furnizate informațiile care să confirme necesitatea unei perioade de retestare.</li> <li>4. Procesul de fabricație a substanței active, materiei prime/reactivului/produsului intermediar nu include utilizarea unor materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea datelor de siguranță virală.</li> </ol>			
16.	Furnizarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană nou sau actualizat cu privire la riscul de EST pentru o substanță activă sau o materie primă un produs intermediar/un reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active pentru un producător cu autorizație în vigoare și procesul de fabricație aprobat în vigoare.		
	(a) Substanță în produs medicamentos veterinar destinat utilizării la speciile de animale	Condiții: Nu sunt specificate	IB

	Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
	susceptibile să contracteze EST.		
	(b) Alte substanțe	Condiții: Nu sunt specificate	IA
17.	Schimbare survenită în:		
	(a) Perioada de retestare a substanței active:	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IB
	(b) Condițiile de depozitare pentru substanța activă	Condiții: 1, 2	IB
	Condiții:		
	<ol style="list-style-type: none"> <li>S-au realizat studii de stabilitate în conformitate cu protocolul aprobat în vigoare. Studiile trebuie să arate că specificațiile relevante convenite sunt încă respectate.</li> <li>Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza îngrijorărilor legate de stabilitate.</li> <li>Substanța activă nu este o substanță biologică.</li> </ol>		
18.	Înlocuirea unui excipient cu un excipient comparabil		IB
	Condiții:		
	<ol style="list-style-type: none"> <li>Aceleași caracteristici funcționale ale excipientului.</li> <li>Profilul disoluției pentru noul produs medicamentos determinat pe minim două loturi la scară pilot este comparabil cu cel vechi (fără diferențe semnificative cu privire la compatibilitate, a se vedea Nota orientativă privind biodisponibilitatea și bioechivalența, anexa II; principiile cuprinse în această Notă orientativă pentru produsele medicamentoase de uz uman trebuie totuși luate în considerare pentru produsele medicamentoase veterinare, după caz). Pentru produsele fitofarmaceutice, în cazul în care s-ar putea ca testul disoluției să nu fie fezabil, timpul de dezintegrare a noului produs este comparabil cu cel vechi.</li> <li>Nici un excipient nou nu include utilizarea materialelor de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea datelor de siguranță virală. Pentru excipienții dintr-un produs medicamentos veterinar destinat utilizării la specii animale susceptibile de EST, s-a realizat o evaluare a riscurilor de către autoritatea competentă.</li> <li>Modificarea nu vizează un produs medicamentos ce conține o substanță activă biologică.</li> <li>S-au inițiat studii de stabilitate în conformitate cu indicațiile relevante pe cel puțin două loturi la scară pilot sau la scară industrială iar la dispoziția solicitantului există date de stabilitate satisfăcătoare pentru cel puțin trei luni și garanția că aceste studii vor fi finalizate. Se prezintă imediat autorităților competente informațiile care nu corespund specificațiilor sau sunt susceptibile să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate propus (cu propuneri de măsuri).</li> </ol>		
19.	Schimbarea specificației unui excipient		
	(a) Restrângerea limitelor specificațiilor	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
		Condiții: 2, 3	IB
	(b) Adăugarea unui nou parametru de testare la specificație	Condiții: 2, 4, 5	IB
	Condiții:		
	<ol style="list-style-type: none"> <li>Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare (de ex. asumat pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II).</li> <li>Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație.</li> <li>Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare.</li> <li>Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.</li> <li>Schimbarea nu vizează un adjuvant pentru vaccinuri sau un excipient biologic.</li> </ol>		
20.	Schimbarea procedurii de testare a unui excipient		
	(a) Schimbare de importanță minoră a unei proceduri de testare aprobate	Condiții: 1, 2, 3, 5 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) Schimbare de importanță minoră a unei proceduri de testare aprobate pentru un excipient biologic	Condiții: 1, 2, 3	IB
	(c) Alte schimbări ale unei proceduri de testare, inclusiv înlocuirea unei proceduri aprobate de testare cu una nouă	Condiții: 2, 3, 4, 5	IB
	Condiții:		

	Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite	Tip	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metoda de analiză trebuie să rămână aceeași (de ex. o schimbare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un tip nou de coloană sau metodă); nu se depistează impurități noi.</li> <li>2. S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante.</li> <li>3. Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură.</li> <li>4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.</li> <li>5. Substanța nu este un excipient biologic.</li> </ol>		
21.	Prezentarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană, nou sau actualizat, pentru un excipient		
	(a) De la un producător cu autorizație în vigoare	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) De la un producător nou (înlocuire sau adăugare)		
	1. Substanță sterilă	Condiții: 1, 2, 3	IB
	2. Alte substanțe	Condiții: 1, 2, 3	IA
	(c) Substanță în produs medicamentos veterinar destinat utilizării la speciile de animale susceptibile să contracteze EST.	Condiții: 1, 2, 3	IB
	Condiții:		
	1. Specificațiile cu privire la eliberarea și termenul de valabilitate al produsului finit rămân aceleași.		
	2. Specificații suplimentare (în plus față de Farmacopeea Europeană) neschimbate pentru cerințele specifice produsului (de ex. profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă), după caz.		
	3. Procesul de fabricație a excipientului nu include utilizarea materialelor de origine umană sau animală pentru care este necesară o evaluare a datelor de siguranță virală.		
22.	Prezentarea unui certificat de conformitate EST cu Farmacopeea Europeană, nou sau actualizat, pentru un excipient		
	(a) De la un producător cu autorizație în vigoare sau un producător nou (înlocuire sau adăugare)	Condiții: Nu sunt specificate.	IA
	(b) Excipient în produs medicamentos veterinar destinat utilizării la speciile de susceptibile să contracteze EST.	Condiții: Nu sunt specificate.	IB
23.	Schimbarea sursei unui excipient sau reactiv, de la un material ce prezintă risc de EST, la o substanță vegetală sau de sinteză		
	(a) Excipient sau reactiv utilizat la fabricarea substanței active biologice sau la fabricarea unui produs finit care conține o substanță biologică activă	Condiții: (a se vedea mai jos)	IB
	(b) Alte cazuri	Condiții: (a se vedea mai jos)	IA
	Condiții:		
	Specificațiile cu privire la eliberarea excipientului și a produsului finit și termenul de valabilitate rămân aceleași.		
24.	Schimbarea sintezei sau recuperării unui excipient nefarmacopeic (în cazul în care este descris în dosar)		IB
	Condiții:		
	1. Specificațiile nu sunt afectate în mod negativ; nu are loc nici o schimbare calitativă sau cantitativă a profilului impurităților sau proprietăților fizico-chimice.		
	2. Excipientul nu este o substanță biologică.		
25.	Schimbare în vederea respectării Farmacopeii Europene sau a farmacopeii naționale a unui stat membru		
	(a) Schimbarea specificației (specificațiilor) unei substanțe care nu a fost inclusă în Farmacopeea Europeană, în vederea respectării Farmacopeii Europene sau a farmacopeii naționale a unui stat membru		
	1. Substanță activă:	Condiții: 1, 2 (a se vedea mai jos)	IB
	2. Excipient	Condiții: 1, 2	IB

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
(b) Schimbare în vederea respectării unei actualizări a monografiei relevante din Farmacopeea Europeană sau a farmacopeii naționale a unui stat membru		
1. Substanță activă:	Condiții: 1, 2	IA
2. Excipient	Condiții: 1, 2	IA
Condiții:		
1. Schimbarea se face exclusiv în vederea respectării farmacopeii.		
2. Specificații neschimbate (în plus față de farmacopee ) pentru proprietățile specifice produsului (de ex. profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă), după caz.		
26.	Schimbarea specificațiilor ambalajului direct al produsului finit	
(a) Restrângerea limitelor specificațiilor	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
	Condiții: 2, 3	IB
(b) Adăugarea unui nou parametru de testare	Condiții: 2, 4	IB
Condiții:		
1. Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de ex. asumat pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II).		
2. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație.		
3. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare.		
4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.		
27.	Schimbarea unei proceduri de testare a ambalajului direct al produsului finit	
(a) Schimbare de importanță minoră a unei proceduri de testare aprobate	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
(b) Alte schimbări ale unei proceduri de testare, inclusiv înlocuirea sau adăugarea unei proceduri de testare	Condiții: 2, 3, 4	IB
Condiții:		
1. Metoda de analiză trebuie să rămână aceeași (de ex. o schimbare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un tip nou de coloană sau metodă).		
2. S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante.		
3. Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură.		
4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.		
28.	Schimbarea oricărei părți a ambalajului (primar) care nu vine în contact cu formula produsului finit [cum ar fi culoarea capacelor detașabile, inelele de cod colorat de pe fiole, schimbarea tecii acului (utilizarea altui material plastic)]	IA
Condiții:		
Schimbarea nu vizează o parte fundamentală a ambalajului, care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit.		
29.	Schimbarea compoziției calitative și/sau cantitative a ambalajului direct	
(a) Forme farmaceutice semisolide și lichide	Condiții: 1, 2, 3, 4 (a se vedea mai jos)	IB
(b) Toate celelalte forme farmaceutice	Condiții: 1, 2, 3, 4	IA
	Condiții: 1, 3, 4	IB
Condiții:		
1. Produsul în cauză nu este un produs biologic sau steril.		
2. Modificarea privește numai același tip de ambalaj și material (de ex. fiolă – fiolă).		
3. Ambalajul propus trebuie să fie cel puțin echivalent cu materialul aprobat în ceea ce privește proprietățile sale relevante.		
4. S-au inițiat studii corespunzătoare de stabilitate în conformitate cu indicațiile corespunzătoare pe cel puțin două loturi la scară pilot sau la scară industrială iar la dispoziția solicitantului există date de stabilitate pentru cel puțin trei luni. Se oferă garanția		

	Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite	Tip
	că aceste studii se vor finaliza și se transmit imediat autorităților competente datele care nu corespund specificațiilor sau sunt susceptibile să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate propus (cu propuneri de măsuri).	
30.	Schimbarea (înlocuirea, adăugarea sau eliminarea) furnizorului componentelor ambalajului sau dispozitivelor (în cazul în care se menționează în dosar), cu excepția camerelor de inhalare pentru aerosoli	
	(a) Eliminarea furnizorului	Condiții: 1 (a se vedea mai jos) IA
	(b) Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor	Condiții: 1, 2, 3, 4 IB
	Condiții: 1. Nu se șterge nici o componentă sau dispozitiv al ambalajului 2. Compoziția calitativă și cantitativă a componentelor/dispozitivului ambalajului rămâne aceeași. 3. Specificațiile și metoda de control al calității sunt cel puțin echivalente. 4. Metoda și condițiile de sterilizare rămân aceleași, după caz.	
31.	Schimbarea testelor de pe parcursul fabricării produsului sau a limitelor aplicate în timpul acestuia	
	(a) Restrângerea limitelor din timpul procesului de fabricație	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos) IA Condiții: 2, 3 IB
	(b) Adăugarea unor noi teste și limite	Condiții: 2, 4 IB
	Condiții: 1. Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare (de ex. asumat pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II). 2. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza preocupărilor legate de stabilitate. 3. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare. 4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.	
32.	Schimbarea mărimii lotului de produs finit	
	(a) Până la de 10 ori mai mare față de mărimea inițială a loturilor aprobată la acordarea autorizației de introducere pe piață.	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5 (a se vedea mai jos) IA
	(b) Reducere de 10 ori față de mărimea inițială	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5, 6 IA
	(c) Alte situații	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB
	Condiții: 1. Schimbarea nu afectează reproductibilitatea și/sau consecvența produsului. 2. Schimbarea vizează numai formele farmaceutice standard cu eliberare imediată și formele lichide nesterile. 3. Orice schimbare a metodelor de fabricație și/sau a controalelor de pe parcursul procesului de fabricație trebuie să rezulte numai din schimbarea mărimii lotului, de ex. utilizarea unui echipament de dimensiuni diferite. 4. Este disponibil un program de validare sau validarea fabricației s-a efectuat cu succes în	

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite	Tip
<p>conformitate cu protocolul actual pe cel puțin trei loturi la noua mărime propusă pentru loturi, în conformitate cu indicațiile relevante.</p> <p>5. Modificarea nu vizează un produs medicamentos ce conține o substanță activă biologică.</p> <p>6. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza preocupărilor legate de stabilitate.</p> <p>7. S-au inițiat studii corespunzătoare de stabilitate în conformitate cu indicațiile corespunzătoare pe cel puțin un lot la scară pilot sau la scară industrială iar la dispoziția solicitantului există date de stabilitate pentru cel puțin trei luni. Se oferă garanția că aceste studii se vor finaliza, și se transmit imediat autorităților competente datele care nu corespund specificațiilor sau sunt susceptibile să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate propus (cu propuneri de măsuri).</p>	
<p>33. Schimbare de importanță minoră a fabricației produsului finit</p> <p>Condiții:</p> <p>1. Principiul general de fabricație rămâne același.</p> <p>2. Noul proces trebuie să conducă la un produs identic în ceea ce privește toate aspectele de calitate, siguranță și eficacitate.</p> <p>3. Produsul medicamentos nu conține o substanță activă biologică.</p> <p>4. În cazul unei modificări a procesului de sterilizare, schimbarea se aduce numai ciclului farmaceutic standard.</p> <p>5. S-au inițiat studii corespunzătoare de stabilitate în conformitate cu indicațiile corespunzătoare pe cel puțin un lot la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului există date de stabilitate pentru cel puțin trei luni. Se oferă garanția că aceste studii se vor finaliza și se transmit imediat autorităților competente datele care nu corespund specificațiilor sau sunt susceptibile să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate propus (cu propuneri de măsuri).</p>	IB
<p>34. Schimbarea sistemului de colorare sau a sistemului de aromatizare utilizat în vigoare în produsul finit</p>	
<p>(a) Reducerea sau eliminarea uneia sau mai multor componente ale</p>	
<p>1. Sistemului de colorare</p>	Condiții: 1, 2, 3, 4, 7 (a se vedea mai jos)
<p>2. Sistemului de aromatizare</p>	Condiții: 1, 2, 3, 4, 7
<p>(b) Creșterea, eliminarea sau înlocuirea uneia sau a mai multor componente ale</p>	
<p>1. Sistemului de colorare</p>	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
<p>2. Sistemului de aromatizare</p>	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
<p>Condiții:</p> <p>1. Nici o schimbare a caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, de ex. timpul de dezintegrare, profilul disoluției</p> <p>2. Orice ajustare de importanță minoră în vederea menținerii greutății totale trebuie să se facă printr-un excipient care în mod curent reprezintă o parte semnificativă din formula produsului finit.</p> <p>3. Specificația produsului finit s-a actualizat numai cu privire la aspect/miros/gust și, după caz, eliminarea sau adăugarea unui test de identificare.</p>	
<p>4. S-au inițiat studii de stabilitate (pe termen lung și accelerate) în conformitate cu indicațiile corespunzătoare pe cel puțin două loturi la scară pilot sau la scară industrială și la dispoziția solicitantului există date de stabilitate satisfăcătoare pentru cel puțin trei luni și garanția că aceste studii vor fi finalizate. Se transmit imediat autorităților competente datele care nu corespund specificațiilor sau sunt susceptibile să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate propus (cu propuneri de măsuri). În plus, în cazul în care este necesar, se realizează teste de fotostabilitate.</p> <p>5. Toate componentele noi trebuie să respecte directivele relevante [de ex. Directiva 78/25/CEE a Consiliului (OJ L 229, 15.8.1978, p. 63) modificată pentru coloranți și Directiva 88/388/CEE pentru aromatizanți].</p> <p>6. Componentele noi nu includ utilizarea materialelor de origine umană sau animală pentru care este necesară o evaluare a siguranței virale sau a conformității cu Nota orientativă privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul produselor medicamentoase umane și veterinare, aflată în vigoare.</p> <p>7. Sunt excluse produsele medicamentoase veterinare biologice destinate utilizării orale, la</p>	

	Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite	Tip	
	care agentul colorant sau aromatizant este important pentru absorbția de către specia țintă.		
35.	Schimbarea greutateii învelișului tabletelor sau schimbarea greutateii capsulelor vide		
	(a) Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată	Condiții: 1, 3, 4 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
	Condiții:		
	1. Profilul disoluției noului produs determinat pe cel puțin două loturi la scară pilot este comparabil cu cel vechi. Pentru produsele fitofarmaceutice, în cazul în care s-ar putea ca testul disoluției să nu fie fezabil, timpul de dezintegrare a noului produs este comparabil cu cel vechi.		
	2. Învelișul nu este un factor critic pentru mecanismul de eliberare.		
	3. Specificația produsului finit a fost actualizată numai în ceea ce privește greutatea și dimensiunile, după caz.		
	4. S-au inițiat studii de stabilitate în conformitate cu indicațiile corespunzătoare pe cel puțin două loturi la scară pilot sau la scară industrială iar la dispoziția solicitantului există date de stabilitate satisfăcătoare pentru cel puțin trei luni și garanția că aceste studii vor fi finalizate. Se transmit imediat autorităților competente datele care nu corespund specificațiilor sau sunt susceptibile să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate propus (cu propuneri de măsuri).		
36.	Schimbarea formei sau dimensiunilor recipientului sau dispozitivului de închidere		
	(a) Forme farmaceutice sterile și produse medicamentoase biologice	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IB
	(b) Alte forme farmaceutice	Condiții: 1, 2, 3	IA
	Condiții:		
	1. Nici o schimbare a compoziției calitative sau cantitative a recipientului.		
	2. Schimbarea nu vizează o parte fundamentală a ambalajului, care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit.		
	3. În cazul unei schimbări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, s-au inițiat studii de stabilitate în conformitate cu indicațiile corespunzătoare pe cel puțin două loturi la scară pilot (trei pentru produsele medicamentoase biologice) sau la scară industrială iar la dispoziția solicitantului există date de stabilitate pentru cel puțin trei luni (șase luni pentru produse medicamentoase biologice). Se oferă garanția că aceste studii se vor finaliza și se transmit imediat autorităților competente datele care nu corespund specificațiilor sau sunt susceptibile să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate propus (cu propuneri de măsuri).		
37.	Schimbarea specificației produsului finit		
	(a) Restrângerea limitelor specificațiilor	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
		Condiții: 2, 3	IB
	(b) Adăugarea unui nou parametru de testare	Condiții: 2, 4, 5	IB
	Condiții:		
	1. Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de ex. asumat pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II).		
	2. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație.		
	3. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare.		
	4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.		
	5. Procedura de testare nu se aplică unei substanțe active biologice sau unui excipient biologic din produs medicamentos.		
38.	Schimbarea procedurii de testare a produsului finit		
	(a) Schimbare de importanță minoră a unei proceduri de testare aprobate	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5 (a se vedea mai jos)	IA
	(b) Schimbare de importanță minoră a unei proceduri de testare aprobate pentru o substanță activă biologică sau un excipient biologic	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
	(c) Alte schimbări ale unei proceduri de testare, inclusiv	Condiții: 2, 3, 4, 5	IB



Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip	
înlocuirea sau adăugarea unei proceduri de testare			
Condiții: 1. Metoda de analiză trebuie să rămână aceeași (de ex. o schimbare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un tip nou de coloană sau metodă). 2. S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante. 3. Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură. 4. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou. 5. Procedura de testare nu se aplică unei substanțe active biologice sau unui excipient biologic din produs medicamentos.			
39.	Schimbarea sau adăugarea de gravuri, în adâncime sau în relief, alte marcaje (cu excepția barelor de divizare de pe comprimatele divizabile) de pe tablete sau a imprimării capsulelor, inclusiv înlocuirea sau adăugarea de tușuri utilizate pentru marcarea produselor	IA	
Condiții: 1. Specificațiile cu privire la eliberarea și termenul de valabilitate a produsului finit nu s-au schimbat (cu excepția aspectului). 2. Orice tuș nou trebuie să respecte legislația farmaceutică relevantă.			
40.	Schimbarea dimensiunilor tabletelor, capsulelor, supozitoarelor sau ovulelor fără schimbarea compoziției calitative sau cantitative și a masei medii		
(a)	Forme farmaceutice gastro-rezistente, cu eliberare modificată sau prelungită și comprimate divizabile	Condiții: 1, 2 (a se vedea mai jos)	IB
(b)	Toate celelalte tablete, capsule, supozitoare și ovule	Condiții: 1, 2	IA
Condiții: 1. Profilul disoluției pentru produsul reformulat este comparabil cu cel vechi. Pentru produsele fitofarmaceutice, în cazul în care s-ar putea ca testul disoluției să nu fie fezabil, timpul de dezintegrare a noului produs este comparabil cu cel vechi. 2. Specificațiile cu privire la eliberarea și termenul de valabilitate a produsului finit nu s-au schimbat (cu excepția dimensiunilor).			
41.	Schimbarea dimensiunii pachetelor de produse finite		
(a)	Schimbarea numărului de unități (ex. tablete, fiole etc.) dintr-un pachet		
1.	Schimbare în limitele aprobate în vigoare ale dimensiunilor pachetelor.	Condiții: 1, 2 (a se vedea mai jos)	IA
2.	Schimbare în afara limitelor aprobate în vigoare ale dimensiunilor pachetelor.	Condiții: 1, 2	IB
(b)	Schimbarea greutatea de umplere/volumului de umplere a produselor cu doze multiple, cu administrare neparenterală	Condiții: 1, 2	IB
Condiții: 1. Noua dimensiune a pachetului trebuie să fie în conformitate cu posologia și durata tratamentului aprobate în sumarul caracteristicilor produsului. 2. Ambalajul primar rămâne același.			
42.	Schimbarea:		
(a)	termenului de valabilitate a produsului finit		
1.	Ambalat în vederea vânzării	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IB
2.	După prima deschidere	Condiții: 1, 2	IB
3.	După diluție sau reconstituire	Condiții: 1, 2	IB
(b)	condițiilor de depozitare a produsului finit sau a produsului diluat sau reconstituit	Condiții: 1, 2, 4	IB
Condiții: 1. S-au realizat studii de stabilitate în conformitate cu protocolul aprobat în vigoare. Studiile trebuie să arate că specificațiile relevante convenite sunt încă respectate. 2. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza preocupărilor legate de stabilitate. 3. Termenul de valabilitate nu depășește cinci ani. 4. Produsul nu este un produs medicamentos biologic.			
43.	Adăugarea, înlocuirea sau eliminarea unui dispozitiv de măsurare sau administrare care nu face		

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
parte integrantă din ambalajul primar (cu excepția camerelor de inhalare pentru aerosoli).		
(a) Produse medicamentoase de uz uman:		
1. Adăugare sau înlocuire	Condiții: 1, 2 (a se vedea mai jos)	IA
2. Eliminare	Condiții: 3	IB
(b) Produse medicamentoase veterinare	Condiții: 1, 2	IB
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Dispozitivul de măsurare propus trebuie să furnizeze cu acuratețe doza necesară pentru produsul respectiv, în conformitate cu posologia aprobată, și trebuie să fie disponibile rezultatele studiilor corespunzătoare.</li> <li>Noul dispozitiv este compatibil cu produsul medicamentos.</li> <li>Produsul medicamentos poate fi livrat corect în continuare.</li> </ol>		
44.	Schimbarea specificației unui dispozitiv de măsurare sau a unui dispozitiv de administrare pentru produsele medicamentoase veterinare	
(a) Restrângerea limitelor specificațiilor	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
	Condiții: 2, 3	IB
(b) Adăugarea unui nou parametru de testare	Condiții: 2, 4	IB
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de ex. asumat pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II).</li> <li>Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație.</li> <li>Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare.</li> <li>Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.</li> </ol>		
45.	Schimbarea procedurii de testare a unui dispozitiv de măsurare sau a unui dispozitiv de administrare pentru produsele medicamentoase veterinare	
(a) Schimbare de importanță minoră a unei proceduri de testare aprobate	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
(b) Alte schimbări ale unei proceduri de testare, inclusiv înlocuirea unei proceduri de testare aprobate cu una nouă	Condiții: 2, 3, 4	IB
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Procedura de testare nouă sau actualizată este cel puțin echivalentă cu vechea procedură de testare.</li> <li>S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante.</li> <li>Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură.</li> <li>Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou.</li> </ol>		
46.	Schimbarea sumarului caracteristicilor produsului unui produs medicamentos similar în esență, ca urmare a unei decizii a Comisiei privind trimiterea la un produs medicamentos original, în conformitate cu articolul 30 din Directiva 2001/83/CE sau articolul 34 din Directiva 2001/82/CE	IB
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> <li>Sumarul caracteristicilor produsului propus este identic, în ceea ce privește secțiunile în cauză, cu cel anexat la decizia Comisiei privind procedura de trimitere la produsul medicamentos original.</li> <li>Cererea se prezintă în termen de 90 de zile de la publicarea deciziei Comisiei.</li> </ol>		

## ANEXA II

### MODIFICĂRI ALE UNEI AUTORIZAȚII DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ CARE CONDUC LA O CERERE DE EXTINDERE ÎN CONFORMITATE CU ARTICOLUL 2

Aceste modificări, enumerate mai jos, se consideră drept o cerere de „extindere” în conformitate cu articolul 2.

O extindere sau o modificare a autorizației de introducere pe piață existente trebuie eliberată de autoritățile competente.

Denumirea produsului medicamentos va fi aceeași pentru „extindere” ca și pentru autorizația de introducere pe piață a produsului medicamentos deja existentă.

Comisia, în consultare cu statele membre, cu agenția și cu părțile interesate, elaborează și publică orientări detaliate cu privire la documentația care trebuie prezentată.

#### Modificări care necesită o cerere de extindere

##### 1. Modificări ale substanței(substanțelor) active:

- (i) modificare substanței(substanțelor) active printr-o sare/un complex de esteruri/un derivat diferit (cu aceeași fracțiune terapeutică) în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;
- (ii) înlocuirea cu un izomer diferit, cu un amestec de izomeri diferit sau a unui amestec cu un izomer diferit (de ex. înlocuirea unui racemic cu un enantiomer unic) în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;
- (iii) înlocuirea unei substanțe biologice sau a unui produs biotehnologic cu unul cu o structură moleculară ușor diferită. Modificarea vectorului utilizat pentru producerea antigenului/materialului sursă, inclusiv a unei bănci de celule mamă noi, dintr-o sursă diferită, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;
- (iv) un nou ligand sau mecanism de cuplare într-un produs medicamentoase radiofarmaceutic;
- (v) schimbarea solventului de extracție sau a raportului dintre produsul medicamentos fitofarmaceutic și preparatul medicamentos fitofarmaceutic, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ.

##### 2. Schimbări ale dozării, ale formei farmaceutice și ale căii de administrare:

- (i) schimbarea biodisponibilității;
- (ii) schimbarea farmacocineticii, de ex. a vitezei de eliberare;
- (iii) modificarea unei doze/activități sau adăugarea uneia noi;
- (iv) modificarea unei forme farmaceutice sau adăugarea uneia noi;
- (v) modificarea unei căi de administrare sau adăugarea uneia noi.<sup>1</sup>

##### 3. Alte schimbări aduse produselor medicamentoase veterinare destinate administrării la animalele producătoare de alimente:

modificarea sau adăugarea de specii țintă.

---

<sup>1</sup> Pentru administrarea pe cale parenterală, este necesar să precizeze distincția dintre calea intraarterială, intravenoasă, intramusculară, subcutanată și alte căi. Pentru administrarea la păsări, calea respiratorie, cea orală și cea oculară (nebulizare) utilizate pentru vaccinare se consideră căi de administrare echivalente.