

Regulamentul (CE) nr. 1085/2003 al Comisiei

din 3 iunie 2003

privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață acordată pentru produsele medicamentoase de uz uman și veterinar care intră în domeniul de aplicare al Regulamentului (CEE) al Consiliului nr. 2309/93

(Text cu relevanță pentru SEE)

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurii comunitare de autorizare și supraveghere a produselor medicamentoase de uz uman și veterinar și de instituire a Agenției europene pentru evaluarea produselor medicamentoase¹, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul (CE) nr. 649/98 al Comisiei², în special articolul 15 alineatul (4) și articolul 37 alineatul (4),

întrucât:

(1) În lumina experienței practice dobândite prin aplicarea Regulamentului (CE) nr. 542/95 al Comisiei din 10 martie 1995 privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață care face parte din domeniul de aplicare al Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului³, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1069/98⁴, este necesar să se simplifice procedura de modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață.

(2) Datorită adaptării tehnice a anexei I la Directiva Parlamentului European și Consiliului 2001/83/CE din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase de uz uman⁵, este necesară introducerea în prezentul regulament a unor dispoziții cu privire la modificările referitoare la dosarele permanente pentru plasmă și la dosarele permanente pentru antigenul vaccinabil.

(3) Unele proceduri prevăzute de Regulamentul (CE) nr. 542/95 trebuie în consecință ajustate, fără a se îndepărta însă de la principiile generale pe care se întemeiază aceste proceduri.

(4) 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 aprobată sau siguranța ori eficacitatea produsului, fără o evaluare prealabilă de către Agenția europeană pentru evaluarea produselor

medicamentoase (denumită în continuare „agenția”). Cu toate acestea, pentru alte tipuri de modificări de importanță minoră, ar trebui să fie în continuare necesară evaluarea de către agenție a documentației prezentate.

(5) Diferitele tipuri de modificări de importanță minoră trebuie clasificate în vederea stabilirii procedurii ce urmează să se respecte; în special, este necesar să se ofere o definiție clară a tipului de modificare de importanță minoră pentru care nu este necesară o evaluare prealabilă.

(6) Este necesar să se clarifice definiția conceptului de „extindere” a unei autorizații de introducere pe piață, cu toate că trebuie să fie posibil, cu toate acestea, să se prezinte o cerere separată, completă, de autorizație de introducere pe piață pentru un produs medicamentos care a fost deja autorizat, însă sub o denumire diferită și cu un sumar al caracteristicilor produsului diferit.

(7) Este necesar ca agenția să aibă posibilitatea să reducă perioada de evaluare în cazuri de urgență sau să o prelungească, în cazul unei modificări de importanță majoră care atrage după sine schimbări importante.

(8) Este necesar să se simplifice procedurile administrative pentru modificările de importanță minoră cu privire la actualizarea autorizațiilor de introducere pe piață, permițând Comisiei să reunească aceste actualizări, o dată la șase luni, într-o decizie unică.

(9) Trebuie precizat un calendar al procedurii ce trebuie urmată, în cazul în care Comisia impune restricții urgente din motive de siguranță.

(10) Ar trebui introdusă o clarificare suplimentară cu privire la revizuirea etichetării, a prospectului însoțitor sau a sumarului caracteristicilor produsului; cu toate acestea, procedurile prevăzute de prezentul regulament nu trebuie să se aplice acelor modificări aduse etichetării sau prospectului însoțitor, care nu sunt consecința unor modificări ale sumarului caracteristicilor produsului.

(11) Din motive de claritate, este necesar să se înlocuiască Regulamentul (CE) nr. 542/95.

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

¹ JO L 214, 24. 8.1993, p. 1.

² JO L 88, 24.3.1998, p. 7.

³ JO L 55, 11.3.1995, p. 15.

⁴ JO L 153, 27.5.1998, p. 11.

⁵ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

Articolul 1

Obiect

1. Prezentul regulament stabilește procedura de examinare a cererilor de modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață acordate în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

2. Prezentul regulament se aplică, de asemenea, examinării cererilor de modificare a condițiilor unui dosar permanent pentru plasmă și ale unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil, definite în anexa I la Directiva 2001/83/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. 2377/90⁶ al Consiliului.

Extinderea prevăzută la litera (a) de la primul alineat se evaluează în conformitate cu procedurile stabilite la articolele 6 – 10 și articolele 28 – 32 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 pentru produsele medicamentoase de uz uman, respectiv pentru produsele medicamentoase veterinare.

Articolul 3

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață” înseamnă o modificare a conținutului documentelor menționate la articolul 6 alineatele (1) și (2) sau articolul 28 alineatele (1) și (2) din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93, sub forma în care existau acestea în momentul în care a fost adoptată decizia privind autorizația de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 10 sau articolului 32 din regulamentul susmenționat, sau după aprobarea oricăror modificări anterioare;

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. „restricție urgentă din motive de siguranță” înseamnă o modificare provizorie a informațiilor referitoare la produs, în special cu privire la unul sau mai multe din următoarele elemente din sumarul caracteristicilor produsului, modificare datorată apariției de noi informații cu privire la utilizarea în condiții de siguranță a produsului medicamentos: indicații, posologie, contraindicații, avertismente, specie țintă și perioade de retragere.

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 agenției o notificare însoțită de:

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

(b) taxa aferentă prevăzută de Regulamentul (CE) nr 297/95⁷ al Consiliului.

2. O notificare vizează 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 în serie 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 din modificare.

5. În cazul în care notificarea îndeplinește cerințele prevăzute la alineatele (1) – (4), agenția confirmă, în termen de 14 zile de la data primirii notificării, valabilitatea acesteia și informează în consecință titularul.

După caz, agenția diseminează documentele modificate

⁶ JO L 224, 18.8.1990, p. 1.

⁷ JO L 35, 15.2.1995, p. 1.

prevăzute la articolul 3 alineatul (1).

În cazul în care acest lucru este necesar, pe baza unei propuneri elaborate de agenție, Comisia actualizează o dată la șase luni autorizația de introducere pe piață acordată în temeiul articolului 10 sau articolului 32 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

Autorizația de introducere pe piață actualizată se notifică titularului de către Comisie.

Registrul comunitar al produselor medicamentoase prevăzut la articolele 12 și 34 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 se actualizează după caz.

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 agenției o notificare însoțită de:

(a) toate documentele necesare care demonstrează respectarea, pentru modificarea solicitată, a condițiilor stabilite în anexa I, inclusiv toate documentele modificate ca urmare a depunerii cererii;

(b) taxa aferentă prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 297/95.

2. O notificare vizează o singură modificare de tip IB. În cazul în care urmează să se aducă mai multe modificări de tip IB 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. Cererea 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 din modificare.

5. În cazul în care notificarea îndeplinește cerințele prevăzute la alineatele (1) – (4), agenția confirmă primirea unei notificări valabile și inițiază procedura prevăzută la alineatele (6) – (10).

6. În cazul în care în termen de 30 de zile de la data confirmării primirii unei notificări valabile agenția nu transmite titularului avizul prevăzut la alineatul (8), modificarea pentru care s-a depus cerere se consideră acceptată.

Agenția informează titularul în consecință.

După caz, agenția diseminează documentele modificate prevăzute la articolul 3 alineatul (1).

7. În cazul în care acest lucru este necesar, pe baza unei propuneri elaborate de agenție, Comisia actualizează o dată la șase luni autorizația de introducere pe piață acordată în temeiul articolului 10 sau articolului 32 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

Autorizația de introducere pe piață actualizată se notifică de Comisie titularului.

Registrul comunitar al produselor medicamentoase prevăzut la articolele 12 și 34 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 se actualizează după caz.

8. În cazul în care agenția 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 data primirii avizului menționat la alineatul (8), titularul poate modifica notificarea astfel încât să ia în considerare în modul convenit motivele prevăzute de aviz. În acest caz, notificării modificate i se aplică dispozițiile alineatelor (6) și (7).

10. În cazul în care titularul nu modifică notificarea, aceasta se consideră respinsă. Agenția informează titularul cu privire la aceasta.

Articolul 6

Procedura de aprobare a modificărilor de importanță majoră de tip II.

1. În ceea ce privește modificările de importanță majoră de tip II, titularul prezintă agenției o cerere însoțită de:

(a) informațiile relevante și documentele doveditoare menționate la articolul 3 alineatul (1);

(b) informațiile 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/prezentare generală/sumarelor specialiștilor, luând în considerare modificarea pentru care se depune cererea;

(e) taxa aferentă prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 297/95.

2. O cerere privește o singură modificare de tip II.

În cazul în care urmează se aducă mai multe modificări de tip II unei singure autorizații de introducere pe piață, se prezintă câte 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 cerere unică poate cuprinde toate modificările în serie 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 la alineatele (1) – (4), agenția confirmă primirea unei notificări valabile și inițiază procedura prevăzută la alineatele (6) – (11).

6. Comitetul competent al agenției își prezintă avizul în termen de 60 de zile de la data începerii procedurii.

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

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

Termenul se prelungeste la 90 de zile pentru modificările care vizează schimbarea sau adăugarea unei specii țintă care nu produce alimente.

7. În termenele prevăzute la alineatul (6), comitetul competent poate solicita titularului să furnizeze informații suplimentare într-un termen stabilit de comitet. Procedura se suspendă până în momentul în care se furnizează aceste informații suplimentare. În acest caz, termenele stabilite la alineatul (6) se pot prelungi pe o perioadă suplimentară, care urmează să se stabilească de către comitet.

8. În cazul în care comitetul competent emite un aviz, agenția informează de îndată titularul și Comisia cu privire la aceasta și transmite Comisiei, în cazul în care este necesar, modificările care urmează să fie aduse condițiilor autorizației de introducere pe piață însoțite de documentele prevăzute la articolul 9 alineatul (3) și articolul 31 alineatul (3) din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

9. Avizului adoptat de comitetul competent i se aplică articolul 9 alineatele (1) și (2) sau articolul 31 alineatele (1) și (2) din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

10. În cazul în care acest lucru este necesar, pe baza unei propuneri elaborate de agenție, Comisia

modifică autorizația de introducere pe piață acordată în temeiul articolului 10 sau articolului 32 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

Deciziile privind modificările referitoare la aspectele de siguranță se pun în aplicare într-un termen convenit între Comisie și titular.

Autorizația de introducere pe piață modificată se notifică de Comisie titularului.

11. Registrul comunitar al produselor medicamentoase prevăzut la articolele 12 și 34 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 se actualizează după caz.

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 la alineatele (2) - (6).

2. În termen de 45 de zile de la data primirii unei cereri valabile, Agenția emite un aviz cu privire la calitatea documentelor menționate în modulul 3 din anexa I la Directiva 2001/83/CE, pe baza unui raport de evaluare.

3. În termenul prevăzut la alineatul (2), agenția îi poate solicita titularului să furnizeze informații suplimentare.

4. Agenția prezintă de îndată Comisiei avizul său.

Comisia adoptă o decizie de actualizare a autorizației de introducere pe piață acordată în temeiul articolului 10 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

Această decizie se pune în aplicare cu condiția ca avizul final al agenției, prevăzut la alineatul (5), să fie favorabil.

Autorizația de introducere pe piață actualizată se notifică titularului de către Comisie.

5. Informațiile clinice și, după caz, informațiile referitoare la stabilitatea produsului medicamentos se transmit agenției de către titular în termen de cel mult 12 zile de la data expirării termenului prevăzut la alineatul (2).

Agenția evaluează aceste informații și își dă avizul final în termen de 10 zile de la data primirii informațiilor prevăzute la primul paragraf. Agenția prezintă avizul final Comisiei și titularului autorizației de introducere pe piață în termen de 3 trei zile de la această dată.

6. Registrul comunitar al produselor medicamentoase prevăzut la articolul 12 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 se actualizează după

caz.

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 Consiliului⁸, Comisia poate, 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 informațiile 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, adoptă restricții urgente din motive de siguranță, acesta informează de îndată agenția cu privire la această situație. În cazul în care agenția nu ridică obiecții în termen de 24 de ore de la data primirii 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 agenția.

Cererea de modificare corespunzătoare care reflectă restricția urgentă din motive de siguranță se prezintă la agenție de îndată și în nici un caz mai târziu de 15 zile de la data inițierii restricției urgente din motive de siguranță în vederea aplicării procedurilor stabilite la articolul 6.

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

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

Pentru aplicarea procedurilor prevăzute la articolul 6, cererea de modificare corespunzătoare care reflectă restricția urgentă din motive de siguranță, inclusiv documentația corespunzătoare, se prezintă la agenție de îndată și în nici un caz mai târziu de 15 zile de la data inițierii restricției de urgență din motive de siguranță.

Primul și al doilea paragraf nu aduc atingere articolelor 18 și 40 din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

Articolul 10

Abrogarea

Regulamentul (CE) nr. 542/95 se abrogă.

Trimiterile efectuate 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. Cu toate acestea, în ceea ce privește examinarea cererilor de modificare a condițiilor dosarelor permanente pentru plasmă și a dosarelor permanente pentru antigenul vaccinabil, prezentul regulament se aplică de la data intrării în vigoare a Directivei Comisiei de modificare a anexei I la Directiva 2001/83/CE.

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

⁸ JO L 268, 3.10.1998, p. 1.

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 autorizație 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 control.

Prin urmare, următoarele produse medicamentoase se consideră produse medicamentoase biologice: produsele medicamentoase imunologice și produsele medicamentoase derivate din sânge uman și plasmă umană, definite la articolul 1 alineatul (4), respectiv articolul 1 alineatul (10) din Directiva 2001/83/CE; produsele medicamentoase imunologice veterinare definite la articolul 1 alineatul (7) din Directiva 2001/82/CE; produsele medicamentoase care fac parte din domeniul de aplicare a părții A a anexei la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93; produsele medicamentoase de terapie avansată definite în partea IV a anexei 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 specifice⁹.

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 șase luni de la data publicării acesteia, iar în dosarul produsului medicamentos autorizat se face trimitere la „ediția curentă”.

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

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

⁹ Nu este necesar să se notifice ca modificare a condițiilor autorizației de comercializare: 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/CEE 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.

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip	
1.	Schimbarea numelui și/sau a adresei titularului autorizației de introducere pe piață	IA	
	Condiții: Titularul autorizației de introducere pe piață rămâne aceeași persoană juridică.		
2.	Schimbarea denumirii produsului medicamentos	IB	
	Condiții: 1. Nu se confundă cu denumirile unor produse medicamentoase existente sau cu denumirea internațională nebrețată . 2. Verificarea de către EMEA a acceptabilității noii denumiri de către statele membre trebuie finalizată înainte de depunerea cererii de modificare. 3. Schimbarea nu vizează adăugarea unui nume.		
3.	Schimbarea denumirii substanței active	IA	
	Condiții: Substanța activă rămâne aceeași.		
4.	Schimbarea numelui și/sau a adresei producătorului substanței active, în cazul în care nu există un certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană.	IA	
	Condiții: Spațiul de fabricație rămâne același.		
5.	Schimbarea numelui și/sau adresei unui producător al produsului finit	IA	
	Condiții: Spațiul de fabricație rămâne același.		
6.	Schimbarea codului ATC		
	(a) Produse medicamentoase de uz uman:	IA	
	Condiții: Schimbare în urma acordării codului ATC sau a modificării acestuia de către OMS.		
	(b) Produse medicamentoase veterinare	IA	
	Condiții: Schimbare în urma acordării sau modificării codului ATC Vet.		
7.	Înlocuirea sau adăugarea unui spațiu 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) Spațiul 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 din 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. Spațiul este autorizat 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 spațiu s-a efectuat cu succes în conformitate cu protocolul actual pe cel puțin 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 testelor de control al calității produsului finit.		
	(a) Înlocuirea sau adăugarea unui spațiu 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. Spațiul este autorizat în mod corespunzător. 3. Produsul nu este un produs medicamentos biologic. 4. Transferul metodelor de la vechiul la noul spațiu sau la noul laborator de testare s-a încheiat cu succes.		
9. Eliminarea oricărui spațiu de producție (inclusiv pentru o substanță activă, produs intermediar sau finit, spațiu de ambalare, producător responsabil de eliberarea loturilor, spațiul în care se desfășoară controlul loturilor).		IA
Condiții: Nu sunt specificate		
10. Schimbare de importanță minoră a procesului de fabricație a substanței active		IB
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 aceeași. În cazul produselor fitofarmaceutice, sursa geografică, producția substanței fitofarmaceutice și fluxul de fabricație rămân aceeași.		
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 oricărei 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 (asumat, de exemplu, 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, inclusiv	Condiții: 2, 3, 4, 5	IB

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
înlocuirea sau adăugarea unei proceduri de testare		
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> 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. 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. Substanța activă, materia primă, produsul intermediar sau reactivul nu este o substanță biologică. 		
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 spațiului 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
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Specificațiile (inclusiv controalele pe parcursul fabricației, metodele de analiză a tuturor materialelor), metoda de preparare (inclusiv mărimea lotului) și metoda de sinteză detaliată sunt identice cu cele aprobate deja. 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 securității virale sau a conformității cu <i>Nota orientativă privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul produselor medicamentoase umane și veterinare</i> în vigoare. 3. Producătorul curent sau noul producător al substanței active nu utilizează un dosar permanent pentru produse medicamentoase. 4. Modificarea nu vizează un produs medicamentos ce conține o substanță activă biologică. 		
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 produsul medicamentos veterinar destinat utilizării la speciile de animale susceptibile să contracteze EST.	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Specificațiile cu privire la eliberarea produsului finit și termenul de valabilitate a acestuia rămân aceleași. 2. Specificații suplimentare neschimbate (în plus față de Farmacopeea Europeană) pentru impurități și cerințele specifice produsului (de ex. profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă), după caz. 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 de confirmare a perioadei de retestare. 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 o evaluare a informațiilor de siguranță virală. 		
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 produsul medicamentos veterinar destinat utilizării la speciile de animale susceptibile să contracteze EST.	Condiții: Nu sunt specificate.	IB
(b) Alte substanțe	Condiții: Nu sunt specificate.	IA
17. Schimbare survenită în:		
(a) termenul de retestare a substanței active:	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IB

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
(b) condițiile de depozitare pentru substanța activă	Condiții: 1, 2	IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> S-au realizat studii de stabilitate în conformitate cu protocolul aprobat în vigoare. Studiile trebuie să arate că specificațiile relevante convenite sunt încă respectate. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza îngrijorărilor legate de stabilitate. Substanța activă nu este o substanță biologică. 		
18. Înlocuirea unui excipient cu un excipient comparabil		IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> Aceleași caracteristici funcționale ale excipientului. 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 luate în considerare, cu toate acestea, 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. Nici un excipient nou nu include utilizarea materialelor de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea informațiilor de siguranță virală. Pentru excipienții dintr-un produs medicamentos veterinar destinat utilizării la specii susceptibile să contracteze EST, s-a realizat o evaluare a riscurilor de către autoritatea competentă. Modificarea nu vizează un produs medicamentos ce conține o substanță activă biologică. 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 informații 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). 		
19. Schimbarea specificației unui excipient		
(a) Restrângerea limitelor specificațiilor	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
	Conditions: 2, 3	IB
b) Adăugarea unui nou parametru de testare la specificație	Condiții: 2, 4, 5	IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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). Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou. Schimbarea nu vizează un adjuvant pentru vaccinuri sau un excipient biologic. 		
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 de testare aprobate cu una nouă	Condiții: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante. Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou. Substanța nu este un excipient biologic. 		

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
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 din produsul 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 informațiilor 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 din produsul medicamentos veterinar destinat utilizării la speciile de animale 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 a acestora 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
(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

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (asumat, de exemplu, pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II). Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare. 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
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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). S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante. Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură. 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
<p>Condiții:</p> <p>Schimbarea nu vizează o parte fundamentală a ambalajului, care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit.</p>		
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
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> Produsul în cauză nu este un produs biologic sau steril. Modificarea vizează numai același tip de ambalaj și material (de ex. fiolă – fiolă). Ambalajul propus trebuie să fie cel puțin echivalent cu materialul aprobat în ceea ce privește proprietățile sale relevante. 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 informații de stabilitate pentru cel puțin trei luni. Se oferă garanția că aceste studii se vor finaliza și se transmit 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). 		
30. Schimbarea (înlocuirea, adăugarea sau ștergerea) furnizorului componentelor ambalajului sau dispozitivelor (în cazul în care se menționează în dosar), cu excepția camerelor de inhalare pentru aerosoli		
(a) Ștergerea furnizorului	Condiții: 1 (a se vedea mai jos)	IA
(b) Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor	Condiții: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> Nu se elimină nici o componentă sau dispozitiv al ambalajului Compoziția calitativă și cantitativă a componentelor/dispozitivului ambalajului rămâne aceeași. Specificațiile și metoda de control al calității sunt cel puțin echivalente. Metoda și condițiile de sterilizare rămân aceleași, după caz. 		
31. Schimbarea testelor de pe parcursul fabricării produsului sau a limitelor aplicate în timpul acesteia		
(a) Restrângerea limitelor din timpul procesului de fabricație	Condiții: 1, 2, 3 (a se vedea mai jos)	IA
	Condiții: 2, 3	IB

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
(b) Adăugarea unor noi teste și limite	Condiții: 2, 4	IB
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> 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). Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza preocupărilor legate de stabilitate. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare. 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:		
<ol style="list-style-type: none"> Schimbarea nu afectează reproductibilitatea și/sau constanța produsului. Schimbarea vizează numai formele farmaceutice standard cu eliberare imediată și formele lichide nesterile. Orice schimbare a metodei 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. Există o metodă de validare sau validarea fabricației s-a efectuat cu succes în conformitate cu protocolul actual pe cel puțin trei loturi la noua mărime propusă pentru loturi, în conformitate cu indicațiile relevante. Modificarea nu vizează un produs medicamentos ce conține o substanță activă biologică. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza preocupărilor legate de stabilitate. 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 informații de stabilitate pentru cel puțin la trei luni. Se oferă garanția că aceste studii se vor finaliza și se transmit 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). 		
33. Schimbare de importanță minoră a fabricației produsului finit		IB
Condiții:		
<ol style="list-style-type: none"> Principiul general de fabricație rămâne același. Noul proces trebuie să aibă ca rezultat un produs identic în ceea ce privește toate aspectele de calitate, siguranță și eficacitate. Produsul medicamentos nu conține o substanță activă biologică. În cazul unei schimbări a procesului de sterilizare, schimbarea se aduce numai unui ciclu farmaceutic standard. 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 solicitantul are la dispoziție informații de stabilitate pentru cel puțin la trei luni. Se oferă garanția că aceste studii se vor finaliza și se transmit 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). 		
34. Schimbarea sistemului de colorare sau a sistemului de aromatizare utilizat în vigoare în produsul finit		
(a) Reducerea sau eliminarea uneia sau mai multor componente ale		
1. sistemului de colorare	Condiții: 1, 2, 3, 4, 7 (a se vedea mai jos)	IA
2. sistemului de aromatizare	Condiții: 1, 2, 3, 4, 7	IA
(b) Creșterea, eliminarea sau înlocuirea uneia sau mai multor componente ale		
1. sistemului de colorare	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
2. sistemului de aromatizare	Condiții: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nici o schimbare a caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, de ex. timpul de dezintegrare, profilul disoluției. 2. Orice ajustare de importanță minoră în vederea menținerii greutateii totale trebuie să se facă printr-un excipient care în mod curent reprezintă o parte semnificativă din formula produsului finit. 3. Specificația produsului finit s-a actualizat numai cu privire la aspect/miros/gust și, după caz, eliminarea sau adăugarea unui test de identificare. 		
<ol style="list-style-type: none"> 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 iar solicitantul are la dispoziție informații de stabilitate satisfăcătoare pentru cel puțin la trei luni și garanția că aceste studii vor fi finalizate. Se transmit 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). Pe lângă aceasta, în cazul în care este necesar, se realizează teste de fotostabilitate. 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]. 6. Componentele noi nu includ utilizarea materialelor de origine umană sau animală pentru care este necesară o evaluare a securității 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. 7. Sunt excluse produsele medicamentoase veterinare biologice destinate utilizării orale, la care agentul colorant sau aromatizant este important pentru absorbția de către specia țintă. 		
35. Schimbarea greutății învelișului tabletelor sau schimbarea greutății 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
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Profilul disoluției noului produs determinat cel puțin pe 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 informații de stabilitate satisfăcătoare pentru cel puțin trei luni și garanția că aceste studii vor fi finalizate. Se transmit 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). 		
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
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 informații de stabilitate pentru cel puțin trei luni (șase luni pentru produsele medicamentoase biologice). Se oferă garanția că aceste studii se vor finaliza și se transmit 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). 		

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
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 (asumat, de exemplu, 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 produsul 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 înlocuirea sau adăugarea unei proceduri de testare	Condiții: 2, 3, 4, 5	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.		
5. Procedura de testare nu se aplică unei substanțe active biologice sau unui excipient biologic din produsul medicamentos.		
39. Schimbarea sau adăugarea de gravuri, în adâncime sau în relief, alte marcaje (cu excepția barelor de divizare de pe comprimate divizabile) de pe tablete sau a imprimării capsulelor, inclusiv înlocuirea sau adăugarea de tușuri utilizate pentru marcarea produselor		
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 tablete 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 greutateii de umplere/volumului de umplere a produselor cu doze multiple, cu administrare neparenterală	Condiții: 1, 2	IB

Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite		Tip
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> Noua dimensiune a pachetului trebuie să fie în conformitate cu posologia și durata tratamentului aprobate în sumarul caracteristicilor produsului. 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
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> S-au realizat studii de stabilitate în conformitate cu protocolul aprobat în vigoare. Studiile trebuie să arate că specificațiile relevante convenite sunt încă respectate. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație sau din cauza preocupărilor legate de stabilitate. Termenul de valabilitate nu depășește cinci ani. Produsul nu este un produs medicamentos biologic. 		
43. Adăugarea, înlocuirea sau ștergerea unui dispozitiv de măsurare sau administrare care nu face parte integrantă din ambalajul primar (cu excepția camerelor de inhalare pentru aerosoli).		
(a) Produse medicamentose de uz uman:		
1. Adăugare sau înlocuire	Condiții: 1, 2 (a se vedea mai jos)	IA
2. Eliminare	Condiții: 3	IB
(b) Produse medicamentose e veterinare	Condiții: 1, 2	IB
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. Noul dispozitiv este compatibil cu produsul medicamentos. Produsul medicamentos se poate livra corect în continuare. 		
44. Schimbarea specificației unui dispozitiv de măsurare sau a unui dispozitiv de administrare pentru produsele medicamentose 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
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> Schimbarea nu este consecința unui angajament din evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (asumat, de exemplu, pe parcursul procedurii pentru cererea de autorizație de introducere pe piață sau al procedurii pentru o modificare de tip II). Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate care au survenit pe parcursul procesului de fabricație. Orice schimbare trebuie să se încadreze în limitele aprobate în vigoare. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou. 		
45. Schimbarea procedurii de testare a unui dispozitiv de măsurare sau a unui dispozitiv de administrare pentru produsele medicamentose 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
<p>Condiții:</p> <ol style="list-style-type: none"> Procedura de testare nouă sau actualizată este cel puțin echivalentă cu vechea procedură de testare. S-au realizat studii corespunzătoare de (re)validare în conformitate cu indicațiile relevante. Rezultatele metodei de validare arată că noua procedură de testare este cel puțin echivalentă cu vechea procedură. Nici o metodă de testare nouă nu vizează o tehnică nouă, nestandardizată, sau o tehnică standard utilizată într-un mod nou. 		
46. Schimbarea sumarului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului însoțitor, ca urmare a unui aviz final în contextul procedurii de sesizare în conformitate cu articolele 31 și 32		IB

	Tip
Titlul modificării/condiții care trebuie îndeplinite	
din Directiva 2001/83/CE sau articolele 35 și 36 din Directiva 2001/82/CE.	
Condiții:	
Schimbarea vizează numai introducerea de schimbări la sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul însoțitor pentru a lua în considerare un aviz științific emis în contextul sesizării în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE sau articolele 35 și 36 din Directiva 2001/82/CE.	
47. Eliminarea:	
(a) unei forme farmaceutice	IA
(b) unei dozări	IA
(c) dimensiunii (dimensiunilor) pachetului(pachetelor)	IA
Condiții:	
Restul prezentării(prezentărilor) produsului trebuie să fie suficient pentru instrucțiunile privind dozarea și durata tratamentului menționate în sumarul caracteristicilor produsului.	

ANEXA II

MODIFICĂRILE UNEI AUTORIZAȚII 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 acordată de către Comunitate.

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

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

Modificări care necesită o cerere de extindere

1. *Modificări ale substanței(lor) active:*

- (i) înlocuirea substanței(lor) active cu 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, a unui amestec cu un izomer izolat (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 structuri 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 pentru un produs medicamentos radiofarmaceutic;
- (v) schimbarea solventului de extracție sau a raportului dintre produsul medicamentos pe bază de plante și preparatul medicamentos pe bază de plante, 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 noi¹⁰.

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

Schimbarea sau adăugarea speciilor țință.

¹⁰ 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.