

ROMÂNIA

Buletin informativ

An. 15, Nr. 3 (59), trim. III 2013

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Hotărâri ale Consiliului științific

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2013

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. II 2013

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. II 2013

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care s-a stabilit un preț de comercializare în România în trim. II 2013

- Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Întregul conținut al prezentei publicații se află sub protecția legislativă integrală a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Orice valorificare a conținutului prezentei publicații în scopul obținerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă și pasibilă de pedeapsă fără acordul excepțional al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

CUPRINS

Hotărâri ale Consiliului științific

- **Hotărârea nr. 18/08.08.2013** referitoare la aprobarea versiunii revizuite a Ghidului privind evaluarea publicității medicamentelor de uz uman 4
- **Hotărârea nr. 19/12.08.2013** referitoare la aprobarea Ghidului referitor la detaliile privind diferitele tipuri de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață și la modalitatea de gestionare a acestora de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în cadrul procedurii pur naționale de autorizare a medicamentelor de uz uman, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, modificat prin Regulamentul (UE) nr. 712/2012 37
- **Hotărârea nr. 22/12.08.2013** referitoare la aprobarea Termenilor standard prescurtați românești, utilizați pentru etichetarea preparatelor parenterale, oftalmice, auriculare și nazale, în concordanță cu cei aprobați de Comisia Farmacopeii Europene 147
- **Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2013** 152
- **Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. II 2013** 155
 - **Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. II 2013** 157
- **Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care s-a stabilit un preț de comercializare în România în trim. II 2013** 165

HOTĂRÂREA**Nr. 18/08.08.2013****referitoare la aprobarea versiunii revizuite a
Ghidului privind evaluarea publicității medicamentelor de uz uman**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 158/18.02.2013, în conformitate cu Regulamentul de organizare și funcționare al Consiliului științific al ANMDM art. 8, alin. (1), adoptă prin procedura scrisă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă versiunea revizuită a Ghidului privind evaluarea publicității medicamentelor de uz uman, conform Anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri, se abrogă Hotărârea Consiliului științific al ANMDM nr. 21/08.09.2011 referitoare la aprobarea Ghidului privind evaluarea publicității medicamentelor de uz uman.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**

GHID
PENTRU EVALUAREA PUBLICITĂȚII MEDICAMENTELOR DE UZ UMAN

CAPITOLUL I
Introducere, definiții,
domeniu de aplicare, prevederi

SECȚIUNEA 1
Introducere

Art. 1. - Misiunea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (în continuare, ANMDM) este aceea de a contribui la protejarea și promovarea sănătății publice. ANMDM este autoritatea competentă în ceea ce privește aprobarea materialelor publicitare și a oricărei alte forme de publicitate pentru medicamentele de uz uman, în conformitate cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății cu modificările și completările ulterioare, titlul XVII – Medicamentul.

Art. 2. – (1) În toate activitățile legate de publicitatea medicamentelor trebuie definite și respectate standarde și norme care să ordoneze și să reglementeze această activitate.

(2) Întreaga activitate de publicitate și promovare a medicamentelor trebuie să se facă în mod responsabil, etic și la cel mai înalt standard pentru a asigura utilizarea în siguranță a medicamentelor, indiferent de modul lor de eliberare (cu sau fără prescripție medicală).

Art. 3. – (1) Publicitatea medicamentelor de uz uman este acceptată cu condiția să fie în conformitate cu legislația în vigoare.

(2) Prezentul ghid urmărește facilitarea aplicării normelor în vigoare prin clarificarea anumitor aspecte de detaliu, astfel încât publicitatea pentru orice medicament, indiferent sub ce formă se realizează aceasta (pentru a fi de interes pentru utilizatori) să fie la un standard ridicat și să respecte prevederile legale.

(3) Publicitatea medicamentelor nu trebuie să includă nimic care ar putea fi ofensator sau înșelător pentru utilizator.

SECȚIUNEA a 2-a
Definiții

Art. 4. - În înțelesul prezentului ghid, termenii și noțiunile folosite au următoarele semnificații:

1. *Autoritate competentă* – Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale;

2. *Agent/agenție de publicitate* – orice persoană (fizică sau juridică) desemnată de către o companie farmaceutică să presteze servicii de publicitate de orice fel în folosul acesteia, în baza unui contract;

3. *Companie farmaceutică* – orice persoană juridică care întreprinde și desfășoară orice fel de activități în industria farmaceutică, indiferent dacă aceasta este o societate-mamă (de

exemplu birou principal, o filială a companiei, reprezentanță sau orice altă formă de întreprindere sau organizare;

4. *Concentrația medicamentului* – conținutul în substanțe active, exprimat în cantitate pe unitatea dozată, pe unitatea de volum sau de greutate, în funcție de forma farmaceutică;

5. *Denumirea comună* – denumirea comună internațională recomandată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) sau, dacă o astfel de denumire nu există, denumirea comună uzuală;

6. *Denumirea medicamentului* – denumirea atribuită unui medicament, care poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună ori o denumire comună sau științifică, însoțită de marca sau numele deținătorului autorizației de punere pe piață;

7. *Manifestări medicale* - manifestări (evenimente) planificate, cu caracter științific, adresate profesioniștilor din domeniul sănătății, inițiate și organizate la nivel local, regional, național sau internațional de tipul: congrese, simpozioane, mese rotunde, workshopuri, cursuri, Advisory Board (întâlniri ale experților);

8. *Material publicitar* - orice mijloc utilizat în scopuri publicitare, așa cum sunt definite de conceptul de „promovare”;

9. *Material educațional*

a) material adresat publicului larg și/sau profesioniștilor în domeniul sănătății care are ca obiectiv informarea publicului țintă asupra unei patologii sau a unui medicament, utilizat în scopuri științifice/educaționale și care nu încurajează prescrierea, distribuirea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau utilizarea medicamentului;

b) nu constituie materiale educationale acele materiale parte a acțiunilor consolidate de management al riscului și nu intră sub incidența acestui ghid (cu excepția modalității de depunere a cererii și a tarifării);

10. *Medicament*

a) orice substanță sau combinație de substanțe prezentate ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om; sau

b) orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi folosită sau administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical;

11. *Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală* – orice medicament pentru a cărui eliberare pacientul trebuie să prezinte o prescripție medicală;

12. *Medicament generic* – medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în ceea ce privește substanțele active și aceeași formă farmaceutică ca medicamentul de referință și a cărui bioechivalență cu medicamentul de referință a fost demonstrată prin studii de biodisponibilitate corespunzătoare. Diferitele săruri, ester, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați ai unei substanțe active sunt considerați aceeași substanță activă, dacă nu prezintă proprietăți semnificativ diferite în ceea ce privește siguranța și/sau eficacitatea. Solicitantul nu trebuie să furnizeze studii de biodisponibilitate, dacă el poate demonstra că medicamentul generic îndeplinește criteriile relevante așa cum sunt ele definite în ghidurile detaliate corespunzătoare;

13. *Medicament homeopat* – orice medicament obținut din substanțe numite sușe homeopate în acord cu un procedeu de fabricație homeopat descris de Farmacopeea Europeană, sau în lipsa acesteia, de farmacopeile utilizate în prezent în România și în statele membre ale Uniunii Europene; un medicament homeopat poate conține mai multe principii active;

14. *Medicament de referință* – un medicament autorizat conform art. 700 și 702 din Legea nr. 95/2006 sau un medicament autorizat în unul din statele membre ale Uniunii Europene sau în Uniunea Europeană prin procedură centralizată;

15. *Medicament OTC* – orice medicament care se poate elibera fără prescripție medicală;

16. *Mostră* - medicament furnizat gratuit profesioniștilor din domeniul sănătății astfel încât aceștia să se poată familiariza cu produsul și să dobândească experiență cu el;

17. *Personal administrativ* – personalul de decizie din instituțiile publice și private de sănătate precum și membrii sau președinții comisiilor terapeutice medicamentoase;

18. *Prescripție medicală* – orice prescripție de medicamente emisă de o persoană calificată în acest sens;

19. *Profesioniști din domeniul sănătății* - medici, medici dentiști, farmaciști și asistenți medicali sau de farmacie;

20. *Promovare* - orice activitate organizată care încurajează prescrierea, distribuirea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau utilizarea de medicamente;

21. *Publicitate pentru medicamente (reclamă)* - orice mod de informare prin contact direct (sistemul door-to-door), precum și orice formă de promovare destinată să stimuleze prescrierea, distribuirea, vânzarea sau utilizarea de medicamente; publicitatea pentru medicamente va include în special:

a) publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg;

b) publicitatea pentru medicamente destinată persoanelor calificate să prescrie sau să distribuie medicamente;

c) vizite ale reprezentanților medicali la persoane calificate să prescrie medicamente;

d) furnizarea de mostre;

e) sponsorizarea întâlnirilor promoționale la care participă persoane calificate să prescrie sau să distribuie medicamente;

f) sponsorizarea congreselor științifice la care participă persoane calificate să prescrie sau să distribuie medicamente și, în special, plata cheltuielilor de transport și cazare ocazionate de acestea;

22. *Reminder* – reclamă prescurtată adresată publicului țintă, care poate să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internațională, dacă aceasta există, ori marca medicamentului, sau denumirea companiei sau imaginea medicamentului. Reminder-ul poate fi utilizat doar în cadrul unei campanii și pe același canal de comunicare în care este prezent materialul publicitar integral în conformitate cu legislația în vigoare;

23. *Informațiile esențiale din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)*: informațiile minime din RCP necesare pentru o utilizare corectă a medicamentului. Acestea vor include informațiile importante din secțiunile 1-4 și 6-7 ale RCP: indicații, doze și mod de administrare, contraindicații, atenționări și precauții, precum și reacții adverse. Abrevierea sau eliminarea informațiilor care pot fi considerate neesențiale din aceste secțiuni poate fi acceptabilă;

24. *Publicitate comparativă* – orice formă de publicitate care identifică explicit sau implicit un produs concurent și/sau descrierea comparativă;

25. *Publicitate înșelătoare* – orice formă de publicitate care, în orice fel, inclusiv prin modul de prezentare, induce sau poate induce în eroare orice persoană căreia îi este adresată sau care ia contact cu aceasta;

26. *Publicitate subliminală* – publicitate care utilizează mesaje publicitare de care receptorul nu este conștient, de exemplu exprimate cu o intensitate sonoră foarte mică sau care sunt afișate pe un ecran pentru o perioadă foarte scurtă de timp, mai mică decât o secundă;

27. *Reacție adversă* – un răspuns nociv și nedorit, care apare la utilizarea unui medicament în doze întrebuintate în mod normal la om pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratamentul unor boli sau pentru restabilirea, corectarea ori modificarea unor funcții fiziologice;

28. *Reacție adversă gravă* – o reacție adversă care cauzează moartea, pune în pericol viața, necesită spitalizarea sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap sau o incapacitate durabilă sau importantă ori provoacă anomalii/malformații congenitale;

29. *Reacție adversă neașteptată* – o reacție adversă a cărei natură, severitate sau evoluție nu corespunde informațiilor din RCP;

30. *Reprezentant al deținătorului autorizației de punere pe piață* – persoană, cunoscută în mod obișnuit sub denumirea de „reprezentant local”, desemnată de către deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) să îl reprezinte în România;

31. *Reprezentant medical* - o persoană care face vizite unor profesioniști din domeniul sănătății și/sau personalului administrativ corespunzător în legătură cu promovarea medicamentelor, așa cum sunt denumiți, în mod nelimitativ, directorii de vânzări, directorii de produs, directorii de marketing etc.;

32. *Riscuri legate de utilizarea medicamentului*:

a) orice risc pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului; sau/și

b) orice risc de efecte indezirabile asupra mediului;

33. *Servicii de sănătate* - totalitatea serviciilor de natură medicală sau farmaceutică realizate de profesioniștii din domeniul sănătății în vederea tratării sau prevenirii apariției bolilor la om.

SECȚIUNEA a 3-a

Domeniu de aplicare

Art. 5. – (1) Prezentul ghid reglementează activitatea de publicitate a medicamentelor de uz uman (indiferent dacă este vorba de medicamente originale sau generice, medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală sau medicamente OTC).

(2) Prin „activitate de publicitate” sau „promovare” se înțelege orice activitate desfășurată, organizată sau sponsorizată de către o companie farmaceutică (sau cu autorizarea acesteia) care are drept rezultat încurajarea prescripției, eliberării, vânzării, administrării sau utilizării unui medicament.

(3) Prezentul ghid se referă la activitățile de promovare și de publicitate destinate nu numai medicilor, ci și tuturor celorlalți profesioniști din domeniul sănătății care, în cadrul activităților profesionale pe care le desfășoară, pot prescrie, furniza, administra un medicament sau pot încuraja cumpărarea, distribuirea sau utilizarea acestora.

Art. 6. - Prezentul ghid include toate metodele de promovare, respectiv cele descrise la art. 4 pct. 21, precum și vizitele reprezentanților medicali însoțite de înmânarea de materiale publicitare, publicitatea din jurnale sau reviste, publicații științifice, publicitatea directă prin email și alte modalități de comunicare electronică (site-uri, pagini web, bloguri, forum-uri), utilizarea de produse audio-vizuale cum ar fi filmele, înregistrările video, serviciile de stocare a datelor.

Art. 7. - Prezentul ghid nu intenționează să limiteze sau să îngreuească furnizarea de informații medicale sau științifice către profesioniștii din domeniul sănătății sau publicul larg.

Art. 8. - Prezentul ghid nu acoperă următoarele domenii:

a) RCP, așa cum sunt prevăzute de legislația relevantă, etichetarea și prospectele medicamentelor, în măsura în care nu sunt de natură promoțională;

b) corespondența, posibil însoțită de materiale de natură nepublicitară, trimisă ca răspuns la întrebări individuale din partea profesioniștilor din domeniul sănătății, dar numai dacă aceasta se referă exclusiv la subiectul scrisorii sau al întrebării și nu este de natură promoțională;

c) informațiile generale, non-promoționale despre companii (cum ar fi informațiile adresate investitorilor sau salariaților actuali/potențiali), incluzând date financiare, descrieri ale programelor de cercetare și dezvoltare și discuții asupra reglementărilor care afectează compania și produsele ei.

Art. 9. - Prezentul ghid este elaborat având în vedere dispozițiile:

(1) Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII – Medicamentul, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 372 din 28/04/2006, cu modificările și completările ulterioare, care transpune Directiva 2001/83/CE de instituire a unui cod comunitar al medicamentelor de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Comunităților Europene (JOCE) nr. L 311 din 28 noiembrie 2001, cu modificările și completările ulterioare;

(2) Legii nr. 148/2000 privind publicitatea, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 359/2000, cu modificările și completările ulterioare;

(3) Legii nr. 158/2008 privind publicitatea înșelătoare și publicitatea comparativă, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 559/2008;

(4) Legii audiovizualului nr. 504/2002, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 534/2002, cu modificările și completările ulterioare;

(5) Deciziei Consiliului Național al Audiovizualului (CNA) nr. 220/2011 privind Codul de reglementare a conținutului audiovizual, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 174/2011, completată prin Decizia CNA nr. 459/2011, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 534/2011;

(6) Codului Federației Europene a Industriei și Asociațiilor Farmaceutice privind practica de promovare a medicamentelor eliberate numai pe bază de prescripție medicală, destinați profesioniștilor din domeniul sănătății și interacțiunile cu aceștia [European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) Code of Practice on promotion of prescription-only medicines to, and interactions with healthcare professionals], adoptat în iulie 2007 și actualizat în iunie 2011.

Art. 10. - Prezentul ghid se aplică nu doar companiilor farmaceutice în sine, subsidiarelor sau reprezentanțelor acestora, ci și oricăror alți parteneri (agenți, agenții, reprezentanți ai DAPP) cu care există o relație contractuală în vederea desfășurării oricărui tip de publicitate a medicamentelor.

Art. 11. – (1) Companiile farmaceutice și reprezentanții acestora sunt responsabile în ceea ce privește respectarea obligațiilor reglementate de prezentul ghid, chiar și în cazul concesiunii către terțe părți (de ex. contractori de forță de vânzări, consultanți, companii de cercetare de piață, agenții de publicitate) a unor activități de promovare, publicitate sau implementare sau al angajării acestora, în numele lor, în acțiuni de publicitate reglementate de prezentul ghid.

(2) Companiile farmaceutice trebuie să se asigure că oricare dintre părțile terțe către care au concesiionat activitățile de publicitate a medicamentelor respectă prevederile prezentului ghid.

(3) Pentru activitățile de promovare inițiate de către terți fără existența unui contract cu DAPP/reprezentantul acestuia, al cărui obiect să fie expres menționat ca fiind activitatea de promovare, companiile farmaceutice și reprezentanții acestora nu sunt considerați responsabili.

SECȚIUNEA a 4-a

Prevederi

Art. 12. - Se consideră drept publicitate pentru medicamente (reclamă) orice formă de activitate organizată care are drept scop informarea prin metode directe sau indirecte, precum și orice formă de promovare destinată să încurajeze prescrierea, distribuirea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau utilizarea unui sau mai multor medicamente de uz uman.

Publicitatea medicamentelor poate fi destinată profesioniștilor din domeniul sănătății sau publicului larg.

Art. 13. – (1) Publicitatea pentru un medicament:

a) trebuie să fie exactă, echilibrată, echitabilă, obiectivă și suficient de completă pentru a da posibilitatea celor cărora le este adresată să își formeze propria opinie cu privire la valoarea terapeutică a medicamentului în cauză;

b) trebuie să se bazeze pe evaluarea actualizată a tuturor dovezilor relevante și să reflecte clar aceste dovezi;

c) trebuie să încurajeze utilizarea rațională a medicamentului, prin prezentarea obiectivă a acestuia, fără a-i exagera proprietățile, calitățile terapeutice;

d) nu trebuie să încurajeze automedicația sau utilizarea nerațională a medicamentului;

e) nu trebuie să fie înșelătoare, subliminală sau să inducă în eroare prin distorsionare, exagerare, accentuare nejustificată, omisiune sau în orice alt mod;

f) nu trebuie să sugereze că un medicament sau un ingredient activ are vreun merit, calitate sau proprietate specială, dacă acest lucru nu poate fi documentat științific;

g) nu trebuie să prejudicieze respectul pentru demnitatea umană și morala publică;

h) nu trebuie să includă discriminări bazate pe rasă, sex, limbă, origine, origine socială, identitate etnică sau naționalitate;

i) nu trebuie să aducă prejudicii imaginii, onoarei, demnității și vieții particulare a persoanelor.

(2) Toate informațiile conținute în materialul publicitar pentru un medicament trebuie să corespundă cu informațiile enumerate în RCP.

Art. 14. – (1) Ca regulă generală, se interzice publicitatea către publicul larg, pentru următoarele categorii de medicamente:

a) medicamente care nu au autorizație de punere pe piață valabilă în România;

b) medicamente care se eliberează numai pe bază de prescripție medicală.

(2) a) În mod excepțional, companiile producătoare sau firmele reprezentante ale acestora pe teritoriul României pot disemina către persoane din cadrul autorităților din domeniul asistenței medicale sau din Consiliul de Administrație al Instituțiilor de Asistență Medicală, ca de exemplu, persoane cu atribuții de stabilire a bugetelor instituționale, informații bine specificate, cum sunt cele referitoare la medicamente noi sau modalități noi de administrare a medicamentelor deja autorizate în vederea punerii pe piață, a căror utilizare poate avea un impact semnificativ asupra costurilor asociate, în scopul planificării pe termen mediu și lung a cheltuielilor estimate ale activității de asistență medicală.

Distribuirea acestor materiale trebuie să se facă direcționat în mod specific către personalul cu putere de decizie bugetară.

b) De asemenea, companiile producătoare sau firmele reprezentante ale acestora pe teritoriul României pot să distribuie informații relevante în cazul în care acestea fac obiectul unor solicitări specifice din partea unor autorități din domeniul asistenței medicale.

Art. 15. – Părți responsabile:

(1) DAPP sau reprezentantul acestuia este responsabil pentru conținutul materialelor publicitare/promoționale elaborate de către acesta pentru un anumit medicament.

(2) DAPP poartă, de asemenea, și responsabilitatea pentru instruirea și conduita reprezentanților medicali referitor la utilizarea și distribuirea materialelor publicitare/promoționale.

(3) În afara unui contract existent cu un tert, DAPP nu își asumă responsabilitatea pentru modul de distribuire și utilizare a materialelor promoționale de către acesta.

(4) Companiile farmaceutice instituie, intern, sisteme de instruire cu privire la modul în care materialele promoționale sunt utilizate de către reprezentanții săi în cadrul campaniilor de promovare.

(5) În cadrul unei companii, aprobarea finală a tuturor materialelor publicitare/promoționale este delegată unei persoane responsabile. De asemenea, ANMDM poate solicita DAPP sau reprezentanților acestuia să comunice numele persoanelor delegate pentru aprobarea finală a materialelor publicitare/promoționale, precum și numele locuitorilor acestora.

(6) Deși responsabilitatea principală pentru complianța cu reglementările în vigoare a tuturor materialelor publicitare pentru un medicament aparține DAPP, pot fi responsabile și alte părți terțe implicate în etapele proceselor de producere și distribuire a materialelor promoționale incriminate. Această prevedere face posibilă luarea de măsuri de sancționare și a părților terțe implicate în procesul de producere și distribuire a materialelor publicitare incriminate.

Art. 16. Notificarea, depunerea spre avizare, evaluarea și păstrarea materialelor:

(1) DAPP are obligația de a depune la ANMDM spre avizare toate materialele publicitare destinate publicului larg/pacienților și să le pună pe piață numai după obținerea vizei de publicitate.

(2) Sub incidența art. 16 alin. (1) intră materialele publicitare pentru medicamentele OTC, precum și materialele educaționale destinate publicului larg/pacienților.

(3) Materialele publicitare se depun împreună cu formularul de cerere pentru evaluarea materialului și cu formularul de plată.

(4) Tarifarea evaluării se face pentru fiecare medicament care apare în materialul publicitar și pentru fiecare canal de comunicare a publicității respective.

(5) Evaluarea materialelor publicitare la ANMDM se începe numai după confirmarea plății tarifului respectiv; activitatea de evaluare poate avea ca rezultat fie avizarea materialelor publicitare depuse, fie formularea de solicitări de modificare a acestora.

(6) Solicitățile de modificare sau eventualele neconformități se transmit DAPP, respectiv reprezentanților desemnați de acesta, prin poșta electronică.

(7) În cazul în care viza ANMDM se obține pentru o variantă modificată față de cea depusă inițial, DAPP are obligația de a depune un exemplar de material în forma finală aprobată, în format tipărit (variante care iese efectiv pe piață) și un exemplar în format electronic nedisponibil pentru verificarea conformității.

(8) Materialele publicitare destinate profesioniștilor din domeniul sănătății, pentru medicamentele care se eliberează cu sau fără prescripție medicală, sunt evaluate de ANMDM ulterior diseminării, prin sondaj, sau ca urmare a unor sesizări.

(9) Participarea DAPP la manifestările medicale se notifică la ANMDM înaintea desfășurării evenimentului.

(10) Pentru verificarea conformității, ANMDM stabilește ca durată minimă obligatorie de păstrare a materialelor publicitare de către DAPP, o perioadă de 3 ani, atât pentru materialele tipărite, cât și pentru cele în format electronic.

(11) Perioada de timp menționată la art. 16 alin. (10) se calculează din momentul începerii utilizării materialului publicitar.

Art. 17. – Principalele forme de publicitate utilizate în industria farmaceutică sunt reprezentate de:

(1) Materiale tipărite (tipărituri):

Aceste materiale sunt definite în anexa nr. 1 la prezentul ghid.

a) materiale cu caracter științific/promoțional destinate profesioniștilor din domeniul sănătății;

b) materiale publicitare destinate publicului larg;

c) materiale educaționale destinate pacienților și organizațiilor/asociațiilor acestora;

d) afișe (postere), invitații;

e) materiale cu caracter de reamintire (reminder-e).

(2) Publicitatea din domeniul audio-vizual (radio, televiziune);

(3) Panouri publicitare sau orice altă formă de publicitate out-door sau orice formă de publicitate prezentată pe alt tip de canal de comunicare decât farmacii, cabinete medicale, audiovizual, presa scrisă, internet;

(4) Publicitatea prin internet (pagini web, e-mail, forumuri, bloguri, sau orice altă formă de suport electronic);

(5) Oferirea de mostre;

(6) Obiecte promoționale (relevante pentru practica medicală).

CAPITOLUL II

Publicitatea înșelătoare și publicitatea comparativă, încurajarea utilizării raționale, conformitatea cu conținutul RCP

SECȚIUNEA 1

Publicitatea înșelătoare

Art. 18. - (1) Publicitatea înșelătoare presupune orice formă de publicitate care, în orice fel, inclusiv prin modul de prezentare, induce sau poate induce în eroare orice persoană căreia îi este adresată sau care ia contact cu aceasta.

(2) Nici o formă de publicitate nu trebuie să sugereze că un medicament sau un ingredient activ are vreun merit, calitate sau proprietate specială, dacă acest lucru nu poate fi documentat științific. Această prevedere are caracter general.

(3) Pentru determinarea caracterului înșelător al publicității se iau în considerare toate caracteristicile acestuia și, în mod deosebit, elementele componente referitoare la:

a) caracteristicile medicamentului (indiferent care sunt acestea), măsura în care acestea corespund scopului destinat și rezultatele care se așteaptă ca urmare a utilizării acestuia;

b) omiterea unor informații esențiale cu privire la identificarea și caracterizarea medicamentului cu scopul de a induce în eroare persoanele cărora le este adresată publicitatea;

c) informații prezentate cu acuratețe, care pot induce în eroare prin impresia generală creată de faptul că ele contravin indicațiilor terapeutice. În această categorie se poate include un material publicitar care prezintă imagini referitoare la conducerea autovehiculelor în cazul în care medicamentul prezentat poate să afecteze capacitatea de a conduce autovehicule.

SECȚIUNEA a 2-a

Publicitatea comparativă

Art. 19. - (1) Prin publicitate comparativă se înțelege orice formă de publicitate care identifică explicit sau implicit un produs prin descrierea comparativă. Orice comparație între medicamente diferite trebuie să se bazeze pe aspecte relevante și comparabile.

(2) Publicitatea comparativă pentru publicul larg este interzisă.

(3) Publicitatea comparativă care se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății este interzisă dacă:

- a) comparația este înșelătoare, potrivit referirilor mai sus menționate;
- b) se utilizează numele de marcă al unui competitor; este permisă numai menționarea denumirilor comune internaționale;
- c) se compară medicamente care au indicații terapeutice diferite sau forme farmaceutice diferite;
- d) nu se compară, în mod obiectiv, una sau mai multe caracteristici esențiale, relevante, verificabile și reprezentative ale unor medicamente, între care poate fi inclus și prețul;
- e) se creează confuzie pe piață între cel care își face publicitate și un concurent sau între diferitele mărci din comerț, denumiri comune internaționale sau alte însemne distinctive ale celui care își face publicitate și cele aparținând unui concurent;
- f) se discreditează sau se denigrează marca de comerț, denumirea comună internațională, alte semne distinctive, activități sau orice alte caracteristici ale unui concurent;
- g) se profită în mod incorect de renumele unei mărci de comerț, de denumirea comună internațională, de semnele distinctive ale unui concurent sau orice alte caracteristici ale unui concurent fără a avea dovezi în sprijinul celor afirmate.

SECȚIUNEA a 3-a ***Încurajarea utilizării raționale***

Art. 20. - (1) Orice material publicitar trebuie să încurajeze utilizarea corectă și adecvată a medicamentului. De aceea, este obligatorie prezența în cadrul oricărui material publicitar a informațiilor referitoare la:

- a) doza recomandată/schema de administrare/instrucțiuni specifice de administrare dacă acestea există;
- b) indicațiile exacte ale medicamentului conform RCP;
- c) atenționări și precauții speciale conform RCP;
- d) contraindicațiile medicamentului, conform RCP.

(2) Orice informație conținută într-un material publicitar trebuie să fie susținută de referințe științifice clare, fără exagerări sau extrapolări nefundamentate științific (de exemplu:

- a) un material publicitar pentru un medicament care ameliorează simptomatologia unei boli nu trebuie să sugereze că medicamentul respectiv vindecă boala sau
- b) un material publicitar în care date sau rezultate ale studiilor clinice nu sunt prezentate cu acuratețe sau în context va fi considerat că exagerează proprietățile medicamentului respectiv).

SECȚIUNEA a 4-a ***Conformitatea cu conținutul RCP***

Art. 21. - (1) Nici un material publicitar nu trebuie să promoveze utilizarea unui medicament în afara indicațiilor terapeutice enumerate în RCP-ul aprobat pentru acel medicament.

- (2) Nici un material publicitar nu trebuie să promoveze utilizarea unui medicament de către anumite categorii de pacienți pentru care nu există indicație în RCP (de exemplu: prezența imaginii unui sugar în cadrul unui material publicitar pentru un medicament care nu este recomandat la sugari reprezintă încălcarea acestei prevederi).

CAPITOLUL III

Publicitatea destinată profesioniștilor în domeniul sănătății**Considerente generale, forme de publicitate**

SECȚIUNEA 1

Considerente generale

Art. 22. – (1) Este interzisă promovarea unui medicament înainte de acordarea autorizației de punere pe piață care permite comercializarea sau distribuirea sa.

(2) Este interzisă promovarea unui medicament în afara indicațiilor terapeutice aprobate.

Art. 23. – (1) Orice formă de publicitate trebuie să fie în conformitate cu prevederile RCP aprobat al medicamentului, precum și cu termenii autorizației de punere pe piață emisă de ANMDM sau, după caz, în conformitate cu Decizia Comisiei Europene.

(2) Este interzisă orice formă de publicitate a medicamentelor care nu este în conformitate cu termenii autorizației de punere pe piață.

(3) **a)** Informații cu privire la unele indicații ale unui medicament care nu sunt specificate în autorizația de punere pe piață (APP) („indicații în afara etichetării”=„off-label”) pot fi furnizate doar ca răspuns la o solicitare documentată corespunzător din partea unui profesionist din domeniul sănătății.

b) Este interzisă folosirea unor astfel de informații în vederea promovării medicamentului pentru indicații neautorizate sau pentru utilizarea acestuia în alte condiții decât cele înscrise în RCP aprobat.

c) DAPP se asigură, în acest caz, ca materialul furnizat are un caracter informativ, nonpromoțional, menționand clar ca informațiile respective reprezintă “indicații în afara etichetării”.

Art. 24. – (1) Orice formă de publicitate pentru un medicament destinată persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze astfel de produse trebuie să includă:

a) informații esențiale compatibile cu RCP aprobat;

b) clasificarea medicamentului din punctul de vedere al modului de eliberare;

c) precizări referitoare la data la care a fost întocmită, sau revizuită ultima oară, documentația folosită pentru realizarea materialului publicitar sau a oricărei alte forme de publicitate.

(2) Toate informațiile cuprinse în documentația menționată la art. 24 alin. (1) trebuie să fie exacte, actualizate, verificabile și suficient de complete pentru a permite destinatarului să își formeze propria opinie cu privire la calitatea terapeutică a medicamentului în cauză.

(3) Citatele, precum și tabelele și alte materiale ilustrative preluate din publicații medicale sau din alte lucrări științifice, în scopul de a fi utilizate în documentația menționată anterior, trebuie să fie reproduse cu fidelitate și cu indicarea exactă a sursei (referințe).

(4) Toate ilustrațiile din materialele de promovare, incluzând grafice, diferite imagini, fotografii și tabele, luate din studii publicate trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

a) să indice clar sursa/ele exactă/e a/ale ilustrațiilor;

b) să fie reproduse fidel, cu excepția cazului în care este necesară adaptarea sau modificarea (de ex. pentru a respecta orice cod/coduri aplicabil/e), caz în care trebuie menționat clar că ilustrațiile au fost adaptate și/sau modificate;

c) să nu inducă în eroare în legătură cu natura medicamentului (de exemplu, cu faptul de a fi sau nu adecvat pentru utilizarea la copii), sau în legătură cu o afirmație sau cu o comparație (de exemplu, prin utilizarea unor informații incomplete, irelevante statistic sau a unor comparații nepotrivite).

Art. 25. - Cuvintele „sigur” sau „lipsit de riscuri” nu trebuie utilizate niciodată pentru a descrie un medicament fără argumentele științifice corespunzătoare.

Art. 26. - Cuvântul „nou” nu trebuie utilizat pentru a descrie un produs sau o formă de prezentare care a fost general disponibilă sau o indicație terapeutică general promovată timp de peste un an (în România).

Art. 27. - Nu trebuie să se afirme că un medicament nu are reacții adverse, riscuri de toxicitate sau riscuri de dependență, cu excepția situațiilor documentate în RCP.

Art. 28. - Designul și modul de prezentare trebuie să permită ca orice formă de publicitate să fie clară și ușor de înțeles. Dacă se folosesc note de subsol, acestea trebuie să fie evidente, să aibă o mărime suficientă pentru a fi ușor lizibile.

Art. 29. - Publicitatea adresată persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze medicamente, nu trebuie să promită cadouri, avantaje în bani sau în natură.

SECȚIUNEA a 2-a *Forme de publicitate*

Art. 30. - Materiale publicitare tipărite destinate profesioniștilor în domeniul sănătății

(1) Materialele publicitare pentru medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

a) Este interzis ca astfel de materiale promoționale să fie lăsate în locuri accesibile publicului larg, așa cum sunt, dar nu limitat la, farmaciile, sălile de așteptare ale cabinetelor medicale, coridoarele spitalelor și ale clinicilor etc.

b) În cazul în care astfel de materiale publicitare sunt expuse publicului larg, se prezumă că răspunderea este a companiei farmaceutice, care poate dovedi, cu documente, contrariul.

(2) Orice material publicitar tipărit destinat profesioniștilor în domeniul sănătății trebuie să includă cel puțin următoarele informații:

a) denumirea medicamentului și substanța activă (DCI = denumirea comună internațională);

b) forma farmaceutică și concentrația;

c) dozele pentru fiecare mod/cale de administrare și pentru fiecare indicație terapeutică, după caz;

d) data primei autorizații de punere pe piață sau a reînnoirii autorizației;

e) celelalte informații esențiale din RCP;

f) data revizuirii textului (pentru RCP);

g) mențiunea: “Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.”;

h) modul de eliberare a medicamentului și tipul de prescripție pe baza căreia se eliberează;

i) informațiile din RCP se imprimă folosind dimensiunea fontului 10, indiferent de fontul folosit.

(3) Este interzisă prezența în cadrul materialelor publicitare tipărite a unor mesaje care să afirme sau doar să sugereze că utilizarea medicamentului respectiv este lipsită de orice riscuri, cu excepția cazurilor documentate în RCP.

(4) Trebuie luate toate măsurile astfel încât profesioniștii în domeniul sănătății să nu fie induși în eroare de afirmații care susțin că un medicament este mai bun sau mai sigur decât altul, decât dacă există o susținere științifică pentru această afirmație.

Art. 31. - Afișe (postere), invitații la manifestări medicale

(1) Invitațiile la manifestările medicale destinate profesioniștilor din domeniul sănătății, dacă nu fac referire la efectele terapeutice ale unui medicament, pot să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internațională, dacă aceasta există, ori marca și eventual o declarație simplă a indicațiilor pentru a desemna categoria terapeutică a medicamentului sau calea de administrare. În caz contrar, acestea se vor supune reglementărilor prevăzute la art. 30 "Materiale publicitare tipărite destinate profesioniștilor în domeniul sănătății".

(2) Afișele (posterele) precum și invitațiile care au drept scop promovarea unor acțiuni, activități, manifestări medicale științifice, programe educaționale, sau care urmăresc creșterea notorietății unei patologii și care sunt expuse în locuri publice trebuie să respecte reglementările prevăzute la art. 51 "Materiale publicitare tipărite destinate publicului larg".

Art. 32. - Reclame prescurtate (reminder-e)

În cazul unei reclame prescurtate, cu caracter de reamintire (reminder), publicitatea pentru un medicament, destinată profesioniștilor din domeniul sănătății, poate, prin excepție de la prevederile art. 30 "Materiale publicitare tipărite destinate profesioniștilor în domeniul sănătății", să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internațională, dacă aceasta există, ori marca.

Art. 33. - Publicații internaționale pentru profesioniștii în domeniul sănătății

Materialele promoționale incluse în publicații internaționale care sunt distribuite de DAPP sau reprezentanții acestora pe teritoriul României trebuie să fie în conformitate cu reglementările în vigoare.

Art. 34. - Publicitatea prin internet

(1) Deoarece publicitatea prin intermediul internetului poate fi accesibilă, în mod normal, publicul larg, pentru medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală este permisă această formă de publicitate numai dacă este în conformitate cu reglementările în vigoare.

a) În acest sens, DAPP trebuie să facă dovada restricționării accesului la aceste informații a altor persoane în afara profesioniștilor în domeniul sănătății, printr-un sistem valid și verificabil de parolare. Informațiile furnizate trebuie să conțină în mod obligatoriu RCP complet.

b) De asemenea, furnizorii de site-uri trebuie să se asigure că materialele publicate pe site nu conțin informații care contravin reglementărilor naționale și internaționale în vigoare. Ca și în cazul celorlalte forme de publicitate, este interzisă promovarea pe această cale, către publicul larg, a medicamentelor care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

(2) Informațiile cu caracter medical trebuie să fie susținute, ca și în cazul celorlalte forme de publicitate, de referințe științifice compatibile cu RCP aprobat.

(3) În cazul în care în anumite website-uri sunt incluse link-uri destinate utilizatorilor din alte țări, utilizatorii din România trebuie să fie specific informați despre acest lucru.

(4) Reprezintă reguli de bună practică în domeniul publicității medicamentelor de uz uman următoarele aspecte:

a) utilizatorii din România trebuie să poată accesa direct, pentru orice pagină web, informațiile privind medicamentul (RCP – în cazul site-urilor destinate profesioniștilor, prospect - în cazul site-urilor destinate publicului larg);

b) pagina web trebuie să specifice categoria de utilizatori căreia i se adresează;

c) orice informații conținute de site-urile web adresate profesioniștilor din domeniul sănătății și care constituie o formă de promovare trebuie să se conformeze prevederilor legislative care reglementează conținutul, formatul reclamelor, precum și modul de promovare a medicamentelor.

Art. 35. – Ospitalitatea

Este permisă ospitalitatea adresată profesioniștilor în domeniul sănătății în cadrul manifestărilor cu caracter științific/profesional doar în condițiile prevăzute de reglementările legislative în vigoare. Aceasta înseamnă că ospitalitatea să fie limitată la obiectivul principal al întâlnirii, fără a putea fi extinsă și la alte persoane care nu fac parte din categoria profesioniștilor în domeniul sănătății sau pentru care domeniul științific care face obiectul întâlnirii nu are relevanță profesională.

Art. 36. - Sponsorizarea

(1) Orice fel de sponsorizare a profesioniștilor din domeniul sănătății nu trebuie să fie legată de numele unui medicament, indiferent de statutul sau la eliberare, respectiv cu sau fără prescripție medicală.

(2) Acțiunile de sponsorizare nu trebuie să implice mesaje promoționale directe sau indirecte pentru medicamente, indiferent de statutul lor la eliberare, cu sau fără prescripție medicală.

Art. 37. - Facilitarea accesului la programe educaționale, materiale științifice, bunuri sau servicii medicale

(1) Programele inițiate de către DAPP sau reprezentanții legali ai acestora cu scopul de a oferi sponsorizare pentru activități de cercetare științifică, vizite de studiu etc. sunt permise cu condiția ca acestea:

- a) să nu implice elemente cu caracter promoțional legate de un medicament;
- b) să nu fie condiționate de prescrierea unui medicament sau stimularea prescrierii unui medicament.

(2) Furnizarea de bunuri și servicii către spitale sau alte instituții din domeniul de asistență medicală:

- a) trebuie să vizeze beneficiul pacienților;
- b) nu trebuie să fie condiționată de prescrierea, stimularea prescrierii, sau distribuirea unui medicament;
- c) nu trebuie să facă, în general, referire la un medicament.

Art. 38. - Publicitatea în cadrul manifestărilor medicale

(1) Sub incidența acestei prevederi intră manifestările medicale cu caracter local, regional, național sau internațional. Acestea sunt forme de publicitate adresate doar profesioniștilor în domeniul sănătății și prin urmare DAPP sau reprezentanții acestora trebuie să notifice ANMDM înainte ca manifestarea medicală să aibă loc, cu privire la următoarele aspecte:

- a) tipul de eveniment la care participă DAPP;
- b) materialele care vor fi distribuite în cadrul manifestării (se enumeră, nu se prezintă materialul în sine);
- c) informațiile medicale furnizate în cadrul acestor manifestări – setul de slide-uri care fac referire la caracteristicile produsului și nu întreaga prezentare;
- d) specialiștii români care participă și prezintă informații medicale care fac referire la caracteristicile unui produs, în cadrul manifestărilor internaționale, trebuie să notifice setul de slide-uri care fac referire la caracteristicile produsului și nu întreaga prezentare;
- e) obiectele promoționale distribuite (se enumeră);
- f) specialitățile profesioniștilor în domeniul sănătății cărora le sunt adresate informațiile.

(2) Indiferent de suportul informațiilor, toate materialele publicitare folosite în acest context trebuie să fie conforme cu reglementările în vigoare. DAPP sau reprezentanții acestora trebuie să se asigure ca materialele publicitare conțin toate informațiile recomandate.

(3) Dacă în cadrul unei campanii publicitare a unui medicament se folosește un set de studii este suficientă notificarea unică, la începutul campaniei, însoțită de un plan al tuturor manifestărilor din cadrul campaniei.

(4) În cazul în care în cadrul acestor manifestări se oferă premii, acestea trebuie să aibă o valoare mică și să nu fie condiționate de prescrierea unui medicament.

(5) Notificarea se face cu 10 zile înainte desfășurării evenimentului.

Art. 39. - Mostre

Mostrele gratuite se oferă, în mod excepțional, numai persoanelor calificate să prescrie sau să distribuie astfel de produse, cu respectarea condițiilor impuse de legislație și reglementările în vigoare.

Art. 40. - Obiecte promoționale

(1) Profesioniștilor din domeniul sănătății nu li se poate furniza, oferi sau promite nici un cadou, avantaj pecuniar sau beneficiu în natură ca stimulent pentru a prescrie, achiziționa, furniza, vinde sau administra un medicament.

(2) a) Dacă promovarea medicamentelor este adresată profesioniștilor în domeniul sănătății, se pot furniza sau oferi obiecte promoționale numai dacă acestea au o valoare mică (maximum 150 RON inclusiv TVA înainte de personalizare) și sunt relevante pentru practicarea medicinei sau farmaciei.

b) Obiectele de utilitate generală, folosite ca și obiecte promoționale, pot include pixuri, agende, calendare, ceasuri de masă sau alte articole similare de papetărie (sunt excluse din aceasta categorie umbrelele, prosoapele de baie etc.).

(3) Obiectele promoționale pot fi inscripționate numai cu:

a) numele și logo-ul companiei farmaceutice;

b) denumirea medicamentului, sau denumirea sa comună internațională, dacă există, sau marca comercială;

c) concentrația, forma farmaceutică și eventual, o declarație simplă a indicațiilor pentru a desemna categoria terapeutică a medicamentului.

(4) Este interzisă inscripționarea denumirii comerciale a medicamentelor promovate pe halatele oferite profesioniștilor din domeniul sănătății ca obiecte promoționale.

CAPITOLUL IV

Publicitatea destinată publicului larg

Considerente generale, recomandări privind afirmațiile conținute de materialele publicitare destinate publicului larg, forme de publicitate

SECȚIUNEA 1

Considerente generale

Art. 41. - Este permisă publicitatea destinată publicului larg doar pentru acele medicamente care, prin compoziție și indicații, pot fi utilizate fără intervenția unui medic, în scopul stabilirii diagnosticului, a prescrierii acestora sau pentru monitorizarea tratamentului, fiind suficiente, la nevoie, sfaturile farmaciștilor.

Este permis, farmaciilor, să prezinte publicului larg cataloage comerciale, liste de prețuri, cu condiția ca acestea să nu cuprindă nici un element cu caracter promoțional, iar prezentarea acestora să fie făcută doar în spațiul farmaciilor sau cabinetelor medicale.

Art. 42. – (1) Este interzisă publicitatea destinată publicului larg pentru medicamente care:

a) se eliberează numai pe bază de prescripție medicală;

b) conțin substanțe definite ca stupefiante (narcotice) sau psihotrope în sensul stabilit de Convențiile Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971 și legislația națională.

(2) Este interzisă pe teritoriul României publicitatea destinată publicului larg pentru medicamentele care se eliberează pe bază de prescripție medicală, indiferent dacă acestea se eliberează sau nu în sistemul asigurărilor sociale de sănătate. Interdicția nu se aplică campaniilor de vaccinare efectuate de industria farmaceutică și aprobate de Ministerul Sănătății.

(3) Este interzisă distribuția directă a medicamentelor către populație de către fabricanți în scopuri promoționale.

Art. 43. – Este interzis ca DAPP și părți terțe care acționează în numele acestora pe baza unui contract să facă publicitate la medicamente către publicul larg care să conțină oferte promoționale (de ex: „la o cutie cumpărată, primești”, sau „X + Y și beneficiezi de un cadou/discount” etc.) sau referiri la discount-uri, reduceri de preț, prețuri speciale.

Este interzis, de asemenea, societăților cu obiect de activitate comercial (farmacii autorizate sau părți terțe) să facă acest tip de publicitate adresat publicului larg.

Art. 44. - Orice formă de publicitate destinată publicului larg:

(1) trebuie să fie concepută astfel încât să reiasă în mod evident caracterul publicitar al mesajului și produsul să poată fi clar identificat ca medicament;

(2) trebuie să includă cel puțin următoarele informații:

a) denumirea medicamentului, precum și denumirea comună internațională, în cazul în care medicamentul conține o singură substanță activă;

b) informațiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului (indicația/indicațiile terapeutică/terapeutice, doza recomandată în concordanță cu indicația/indicațiile terapeutice la care se face referire);

c) o invitație explicită și lizibilă de a citi cu atenție instrucțiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, formulată după cum urmează: *"Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului."*

d) materialele de tip „reminder” trebuie să includă denumirea medicamentului și invitația de a citi instrucțiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, după caz.

3) se supune avizării ANMDM care eliberează o viză valabilă pentru o perioadă de 6 luni/1 an în funcție de cererea solicitantului; materialele publicitare trebuie să prezinte, inscripționat, numărul vizei cu data acordării acesteia. Nu este necesară modificarea inscripționării numărului vizei, ulterior primirii acceptului de prelungire a acesteia.

Fac excepție de la obligativitatea inscripționării numărului vizei materialele publicitare mici, de tipul restieră, wobblers etc. (aceste materiale sunt detaliate în anexa nr. 1 la prezentul ghid);

4) nu trebuie să conțină nici un element, material, dată ori informație care:

a) să dea impresia că o consultație, intervenție medicală sau chirurgicală nu este necesară, în special prin oferirea unor sugestii de diagnostic sau de tratament la distanță;

b) să sugereze că efectul tratamentului cu medicamentul respectiv este *garantat* sau nu produce reacții adverse (de ex.: *te scapă de*);

- c) să sugereze că efectul este mai bun ori echivalent cu cel al altui tratament sau al altei substanțe active, dacă nu există o susținere științifică pentru această afirmație;
- d) să sugereze că starea de sănătate a pacientului nu poate fi îmbunătățită decât prin utilizarea medicamentului respectiv;
- e) să sugereze că starea de sănătate a pacientului poate fi afectată dacă nu se utilizează medicamentul respectiv; această interdicție nu se aplică campaniilor de vaccinare;
- f) să se adreseze exclusiv sau în special copiilor;
- g) să facă referire la o recomandare a oamenilor de știință, profesioniștilor din domeniul sănătății sau a unor persoane care nu fac parte din aceste categorii, dar a căror celebritate poate încuraja consumul de medicamente;
- h) să sugereze că medicamentul este un aliment, produs cosmetic sau alt produs de consum;
- i) să sugereze că siguranța sau eficacitatea medicamentului este datorată faptului că acesta este natural;
- j) să poată constitui, printr-o descriere sau reprezentare detaliată a unui caz, un îndemn la o autodiagnosticare eronată;
- k) să ofere, în termeni inadecvați sau înșelători, asigurări privind vindecarea;
- l) să folosească, într-un mod inadecvat, alarmant sau înșelător, reprezentări vizuale ale schimbărilor cauzate de boli sau leziuni, ori de acțiuni ale medicamentelor asupra organismului uman sau a unei părți a acestuia;
- m) să menționeze, în fals, că pentru un anumit produs există o autorizație de punere pe piață în vigoare;
- n) să exprime violența (chiar stilizat);
- o) să folosească diminutive sau alte cuvinte (exprimări) menite să declanșeze un răspuns emoțional din partea utilizatorilor;
- p) să reprezinte mesaje, imagini din campanii ale altor tipuri de produse (cosmetice, suplimente alimentare, dispozitive medicale etc.).

SECȚIUNEA a 2-a

Recomandări privind afirmațiile conținute de materialele publicitare destinate publicului larg

Art. 45. - Afirmațiile care sugerează că produsul este cel mai eficace, precum cele de genul „*Nici un alt medicament nu acționează mai repede ca*” sunt interzise deoarece pot induce în eroare utilizatorii în ceea ce privește beneficiile terapeutice ale medicamentului, în comparație cu cele asociate altor medicamente din aceeași categorie.

Art. 46. – (1) Cuvintele „sigur” sau „lipsit de riscuri” nu trebuie folosite niciodată fără argumente științifice corespunzătoare.

(2) Cuvântul „nou” nu trebuie utilizat pentru a descrie un produs sau o formă de prezentare care a fost în general disponibilă timp de mai mult de 1 an pe piața din România.

Art. 47. – (1) Materialele publicitare nu trebuie să sugereze că medicamentul nu are nici o reacție adversă.

(2) Afirmații referitoare la faptul că medicamentul a fost produs în așa fel încât să aibă un conținut mai mic de reziduuri, sau că este de calitate superioară față de un produs similar nu trebuie să inducă în eroare în ceea ce privește beneficiile terapeutice.

Art. 48. - Rapiditatea acțiunii, rapiditatea absorbției, sunt caracteristici care rezultă din RCP-ul medicamentului (ex: instalarea acțiunii în mai puțin de 30 minute).

Art. 49. - ANMDM nu încurajează folosirea materialelor publicitare în cadrul cărora este promovată utilizarea unor medicamente alături de altele cu denumiri comerciale similare, comercializate de aceeași companie, atunci când astfel de referințe către alte produse în cadrul materialelor publicitare pot să inducă în eroare.

Art. 50. - Companiile producătoare sau reprezentanții acestora în România nu trebuie să transmită, direct sau indirect, ideea că produsul lor este mai bun decât altele pentru că a primit APP.

SECȚIUNEA a 3-a

Forme de publicitate

Art. 51. - Materiale publicitare tipărite destinate publicului larg

Materialele publicitare tipărite destinate publicului larg:

(1) pot conține numele companiei farmaceutice care a sprijinit realizarea materialului, fără nici o altă referire în afara datelor de identificare ale acesteia;

(2) pot conține informații nepromoționale legate de sănătatea sau bolile oamenilor, cu condiția să nu existe referințe directe sau indirecte la medicamente specifice (materiale educaționale);

(3) pot să conțină sfaturi (recomandări) pentru creșterea calității vieții pacienților, dar fără a face referire la vreun medicament (materiale educaționale);

(4) nu trebuie să încurajeze automedicația sau utilizarea nerațională a medicamentelor;

(5) dacă prezintă medicamente, prezentarea trebuie să fie obiectivă, realistă, argumentată, fără a exagera proprietățile, respectiv efectele curative ale acestora;

(6) trebuie să aibă un design și o formă de prezentare care să permită să fie clar și ușor de înțeles; dacă se folosesc note de subsol, acestea trebuie să fie evidente, să aibă o mărime suficientă, pentru a fi ușor lizibile;

(7) se supun avizării ANMDM;

(8) trebuie să conțină numărul vizei și data eliberării acesteia, sub forma: „viza de publicitate nr. /data....”.

Art. 52. - Afișe (postere), invitații, cataloage comerciale

(1) Afișele (posterele), invitațiile, se supun recomandărilor privind materialele tipărite destinate publicului larg, inclusiv celei de a avea inscripționat numărul vizei și data eliberării acesteia, sub forma: „viza de publicitate nr. /data....”.

(2) Cataloagele comerciale din farmacii:

a) pot prezenta doar medicamente care se pot elibera fără prescripție medicală;

b) pot include prețul de raft al acestora fără a conține oferte promoționale (de ex: „la o cutie cumpărată, primești”, sau „X + Y și beneficiezi de un cadou, discount” etc.), sau referiri la discount-uri, reduceri de preț, prețuri speciale;

c) se supun avizării ANMDM;

d) trebuie să conțină numărul vizei și data eliberării acesteia, sub forma: „viza de publicitate nr. /data....”.

Art. 53. - Publicitatea din domeniul audiovizual

(1) Publicitatea medicamentelor difuzată în cadrul programelor de radiodifuziune și televiziune, transmise pe cale radioelectrică sau prin cablu ori printr-un alt sistem tehnic asimilat acestuia, se supune prevederilor legale referitoare la publicitatea în domeniul audiovizualului.

(2) Prin publicitate audiovizuală pentru medicamente și tratamente medicale se înțelege orice formă de promovare, efectuată în cadrul serviciilor de programe, destinată stimulării distribuirii, vânzării sau utilizării acestora.

(3) Este permisă numai în cazul medicamentelor care se pot elibera fără prescripție medicală.

(4) Publicitatea pentru medicamente din domeniul audiovizual trebuie să încurajeze folosirea rațională a acestora, să le prezinte în mod obiectiv, fără a le exagera calitățile terapeutice.

(5) Promovarea medicamentelor în serviciile de programe audiovizuale trebuie să includă în mod obligatoriu:

- a) denumirea medicamentului;
- b) denumirea comună, dacă medicamentul conține un singur ingredient activ;
- c) indicația terapeutică (pentru ce afecțiuni se folosește medicamentul);
- d) o invitație expresă, lizibilă, de a citi cu atenție instrucțiunile din prospect sau de pe ambalaj;
- e) avertizarea sonoră: „*Acesta este un medicament. Citiți cu atenție prospectul*”;
- f) numărul vizei și data eliberării acesteia, sub forma: „*viza de publicitate nr. /data....*”.

(6) Prin derogare de la prevederile alineatului 5, lit. e), publicitatea pentru medicamente difuzată într-o formă prescurtată (reminder) trebuie să includă avertizarea: „*Se recomandă citirea cu atenție a prospectului.*”

(7) Avertizările menționate la alin. (5) lit. e) și la alin. (6) trebuie să se difuzeze în următoarele condiții:

- a) în cazul spotului principal, avertizarea se prezintă la sfârșitul spotului publicitar, vizual, un timp suficient pentru a se asigura o percepție clară;
- b) în cazul reminder-ului, avertizarea se prezintă pe parcursul difuzării spotului publicitar, vizual, în condiții care să asigure o percepție clară a mesajului.

(8) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare pentru medicamente, sau tratamente, prezentate sau recomandate de profesioniști în domeniul sănătății, organizații academice, științifice, fundații, de personalități ale vieții publice, culturale, științifice, sportive sau de alte persoane, care, datorită celebrității lor, pot încuraja consumul acestor medicamente sau folosirea tratamentelor respective.

(9) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare și teleshopping care înfățișează medici, farmaciști sau asistente medicale care recomandă sau avizează medical medicamente.

(10) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare pentru medicamente, în emisiuni pentru copii sau în pauzele publicitare care preced ori urmează unor astfel de emisiuni.

(11) Producătorii și distribuitorii de medicamente nu pot sponsoriza programele sau emisiunile destinate copiilor.

(12) Este interzisă difuzarea de materiale publicitare pentru medicamente în care se sugerează că este necesar ca oricine să își suplimenteze dieta cu vitamine și minerale sau că astfel de medicamente pot să îmbunătățească funcții fizice ori mentale care în mod normal sunt bune.

(13) Publicitatea pentru orice fel de medicament sau tratament pentru slăbit ori pentru menținerea greutății corporale trebuie să respecte următoarele condiții:

- a) nu se adresează persoanelor sub 18 ani și avertizează publicul asupra acestui aspect printr-un insert scris și/sau sonor;
- b) nu poate fi difuzată în emisiunile pentru copii sau în pauzele publicitare care preced ori urmează unor astfel de emisiuni;
- c) nu trebuie să includă exemple de cazuri în care se vorbește despre sau apar persoane care ar fi fost obeze înainte de a utiliza produsele sau tratamentul cărui i se face publicitate;
- d) nu trebuie să sugereze sau să afirme că a fi subponderal este adecvat sau de dorit.

(14) Designul și prezentarea publicității trebuie să permită ca aceasta să fie clar și ușor de înțeles, cu transpunerea, pe înțelesul pacienților/consumatorilor finali, a indicațiilor din RCP în materialele publicitare (de ex.: sindrom varicos versus varice, durere, umflături, senzație de greutate etc, dacă se demonstrează că acestea sunt simptomele afecțiunii-referințe).

Art. 54. - Panouri publicitare sau orice altă formă de publicitate out-door, sau orice formă de publicitate prezentată pe alte canale de comunicare decât farmaciile, cabinetele medicale, domeniul audiovizual, presa scrisă, internet:

(1) În cazul acestor forme de publicitate o atenție deosebită trebuie acordată modului de prezentare și poziționare a acestora în vederea evitării publicității înșelătoare ca urmare a inducerii în eroare prin diverse asocieri cu alte elemente promoționale înconjurătoare.

(2) Evaluarea acestui tip de materiale publicitare se efectuează în cadrul Consiliului științific al ANMDM.

(3) ANMDM nu încurajează publicitatea out-door sau orice formă de publicitate prezentată pe alte canale de comunicare decât farmaciile, cabinetele medicale, domeniul audiovizual, presa scrisă, internet.

Art. 55. – Reclame prescurtate (reminder-e)

(1) Materialele de tip reminder trebuie să includă:

a) denumirea medicamentului;
b) o invitație expresă, lizibilă, de a citi cu atenție instrucțiunile din prospectul medicamentului sau de pe ambalaj, formulată după cum urmează: „*Se recomandă citirea cu atenție a prospectului*”.

(2) În cazul spoturilor TV, prin reminder se înțelege clipul publicitar care îndeplinește cumulativ următoarele condiții:

a) este o parte, o continuare și/sau o completare a aceleiași campanii publicitare pentru un anumit medicament, realizată în același timp și în cadrul aceluiași serviciu media audiovizual;

b) reamintește publicului elemente din mesajul difuzat în spotul principal al campaniei publicitare;

c) are o durată care nu depășește 10 secunde;

d) trebuie să transmită aceleași informații și mesaje ca și spotul integral;

e) conține numărul vizei și data eliberării acesteia, sub forma: „*viza de publicitate nr. /data....*”.

Art. 56. - Publicitatea prin internet

Publicitatea prin internet (la fel ca orice altă formă de publicitate) indiferent de forma sub care se realizează, trebuie supusă evaluării și aprobării ANMDM.

(1) Paginile web

a) Orice pagină web trebuie să identifice clar:

- identitatea și adresa fizică și electronică a sponsorului (sponsorilor) paginii web;
- referințe complete privitoare la sursa/sursele tuturor informațiilor medicale incluse pe pagina web;

- audiența țintă a paginii web (de ex., pacienți și publicul larg, sau o combinație a acestora);

- numărul vizei și data eliberării acesteia, sub forma: „*viza de publicitate nr. /data....*”

b) Conținutul paginilor web:

- Informațiile incluse pe pagina web trebuie actualizate ori de câte ori apar modificări semnificative ale APP și/sau de practica medicală, și supuse avizării ANMDM; trebuie să se afișeze clar, pentru fiecare pagină și/sau subiect, după cum este aplicabil, data cea mai recentă la care a fost actualizată informația respectivă.

- Informațiile care pot fi incluse într-un singur site web sau în site-uri multiple sunt:

1. Informații generale despre companie

- Paginile web pot conține informații de interes pentru investitori, pentru mediile de știri și pentru publicul larg, incluzând date financiare, descrieri ale unor programe de cercetare

și dezvoltare, discuții despre dezvoltările reglementative care afectează compania și produsele sale, informații pentru posibili viitori angajați etc.

- Conținutul acestor informații nu este reglementat de prezentul ghid sau de prevederile legislative referitoare la publicitatea medicamentelor.

2. Informații legate de educația pentru sănătate

- Paginile web pot conține informații nepromoționale legate de educația pentru sănătate, despre caracteristicile bolilor, metodele de prevenție, de screening și de tratament precum și alte informații cu intenția de a promova sănătatea publică. Acestea se pot referi la opțiunile terapeutice medicamentoase existente, cu condiția ca discuția să fie echilibrată și exactă.

- Se pot oferi informații relevante despre alternative terapeutice, incluzând, dacă este cazul, intervențiile chirurgicale, dieta, modificarea comportamentală și alte intervenții care nu necesită utilizarea medicamentelor.

- Paginile web care conțin informații legate de educația pentru sănătate trebuie să recomande întotdeauna vizitatorilor să consulte un profesionist din domeniul sănătății pentru mai multe informații

3. Informații promoționale destinate pacienților și marelui public

- Orice informații de pe site-urile web destinate pacienților și marelui public și care constituie o formă de promovare trebuie să se conformeze recomandărilor acestui ghid, în special celor menționate la art. 53 – „Publicitatea din domeniul audiovizual”, prevederilor legislației în vigoare și oricăror altor coduri de practică ale industriei care reglementează conținutul și formatul reclamelor și modul de promovare a medicamentelor.

- Informațiile de acest fel trebuie identificate clar ca informații de natură publicitară destinate publicului larg.

- Aceste informații de natură promoțională trebuie să recomande întotdeauna vizitatorilor să consulte un profesionist din domeniul sănătății pentru mai multe informații și să conțină o invitație expresă, lizibilă, de a citi cu atenție instrucțiunile din prospect sau de pe ambalaj, formulată după cum urmează: *„Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.”*

4. Informații nepromoționale pentru pacienți și pentru publicul larg

- În conformitate cu legile și reglementările românești în vigoare, site-urile web pot să includă informații nepromoționale pentru pacienți și pentru publicul larg, cu privire la medicamentele din portofoliul OTC al companiei farmaceutice (inclusiv informații asupra indicațiilor, efectelor secundare, interacțiunilor cu alte medicamente, utilizării corecte, rapoartelor de cercetare clinică etc.), cu condiția ca informațiile respective să fie echilibrate, exacte și conforme cu RCP aprobat.

- Pentru fiecare medicament discutat, pagina web trebuie să conțină exemplare complete, nemodificate, ale RCP aprobat și prospectului. Aceste documente trebuie postate în conjuncție cu alte informații despre produse sau trebuie conectate cu discuția respectivă printr-un „link” vizibil care să recomande cititorilor să le consulte.

- Adicional, pagina web poate să furnizeze un „link” către un exemplar complet, nemodificat, al oricărui raport public de evaluare emis de către Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) sau de către o autoritate națională relevantă competentă.

- Numele de marcă trebuie însoțite de denumirile comune internaționale.

- Pagina web poate să includă „link-uri” către alte pagini web care conțin informații fiabile despre medicamente, inclusiv pagini web menținute de autoritățile guvernamentale, entități de cercetare medicală, organizații ale pacienților etc.

- Pagina web trebuie să recomande întotdeauna vizitorilor să consulte un profesionist din domeniul sănătății pentru mai multe informații.

(2) Publicitatea prin poșta electronică (e-mail) sau telefonie mobilă (SMS)

Nu se recomandă realizarea de publicitate la medicamentele de uz uman prin e-mail sau telefonie mobilă (SMS).

(3) Link-uri de la alte website-uri

- Se pot crea „link-uri” către un website sponsorizat de o companie farmaceutică de la website-uri sponsorizate de alte persoane, dar companiile farmaceutice nu trebuie să creeze „link-uri” de la website-uri destinate marelui public către website-uri sponsorizate de companie și destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

- În același mod, se pot crea „link-uri” către website-uri separate, inclusiv website-uri sponsorizate de companiile farmaceutice sau de alte persoane.

- „Link-urile” trebuie să țină seama de pagina inițială (de intrare) a paginii web sau să fie tratate în așa fel încât cititorul să aibă cunoștință de identitatea sponsorului paginii web.

(4) Revizuirea informației științifice

- Companiile farmaceutice și/sau reprezentanții acestora trebuie să asigure revizuirea informațiilor științifice și medicale postate pe website, respectând prevederile prezentului ghid.

- Această funcție trebuie îndeplinită de serviciul științific responsabil cu informațiile despre medicamentele puse pe piață de către DAPP, serviciu înființat în companie ca urmare a prevederilor legale.

(5) Confidențialitatea

Website-urile trebuie să se conformeze legislației și codurilor de conduită aplicabile care reglementează caracterul privat, securitatea și confidențialitatea informațiilor de uz personal.

Art. 57. - Campaniile de conștientizare/prevenire a unor boli

(1) Sunt încurajate campaniile care fac parte din categoria educației medicale (campanii destinate educării populației, conștientizării sau prevenirii unei boli).

(2) DAPP trebuie să se asigure că materialele din respectiva campanie nu conțin mesaje publicitare pentru un medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală și că nu încurajează folosirea abuzivă sau excesivă a medicamentelor.

(3) Este interzisă promovarea unor mesaje care restrâng gama terapeutică a bolii respective.

(4) DAPP trebuie de asemenea să se asigure că pentru pacienți sau publicul larg este foarte clar că decizia terapeutică aparține medicului.

Art. 58. - Sponsorizarea

(1) Sponsorizarea de orice fel care vizează publicul larg nu poate fi legată de numele unui medicament care se poate elibera fără prescripție medicală.

(2) Acțiunile de sponsorizare nu trebuie să conțină mesaje promoționale directe sau indirecte pentru medicamentele eliberate fără prescripție medicală.

(3) Programele de înțajutorare sau de caritate nu se pot face în numele unui medicament.

Art. 59. - Oferirea de mostre

(1) Este interzisă furnizarea de mostre în scop publicitar, publicului larg, de către DAPP, precum și de către orice entități sau persoane care îi reprezintă sau care acționează în numele acestora pe baza unui contract.

(2) Este interzisă furnizarea de mostre în scop publicitar publicului larg, de către societățile cu obiect de activitate comercial (farmacii autorizate sau părți terțe).

(3) Este interzisă furnizarea de mostre direct către pacient prin intermediul publicațiilor transmise direct sau prin poștă sau adăugarea de mostre în ambalajul

publicațiilor, precum și distribuirea de vouchere, cupoane valorice, sau tichete care să permită obținerea unor medicamente gratuite sau cu preț redus.

Art. 60. - Obiecte promoționale

(1) Obiectele promoționale oferite publicului larg trebuie să fie asociate cu promovarea sănătății și a stării de bine și să fie necostisitoare.

(2) Pot fi oferite numai în legătură cu promovarea medicamentelor care se pot elibera fără prescripție medicală.

Art. 61. - Promovarea serviciilor medicale și farmaceutice

(1) Clinicile, cabinetele medicale, farmaciile sau alte organizații care furnizează servicii de sănătate trebuie să se limiteze strict la acestea și nu pot include în această activitate publicitatea pentru medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală. Abordarea terapeutică adecvată a unei afecțiuni este rezultatul colaborării între medic și pacient.

(2) Un exemplu în sensul art. 61 alin. (1) îl reprezintă clinicile de cosmetică și înfrumusețare care pot să promoveze „tratamentul împotriva ridurilor” care este o indicație nespecifică, neutră, dar nu trebuie să facă referire la un produs anume – botox sau toxină botulinică.

Art. 61¹. - Programe de reduceri de coplată. Toate programele de reduceri de coplată vor respecta principiile menționate în anexa 2 la prezentul ghid .

Cardurile vor fi inscripționate cu informații legate de modalitatea de raportare a reacțiilor adverse către ANMDM.

CAPITOLUL V

Supraveghere și sancțiuni

Considerente generale, sesizarea și sancționarea eventualelor încălcări ale normelor privind publicitatea medicamentelor

SECȚIUNEA 1

Considerente generale

Art. 62. - ANMDM este forul avizat să ia măsuri adecvate și eficiente pentru evaluarea și monitorizarea tuturor formelor de publicitate a medicamentelor, după cum urmează:

(1) a) **Materialele publicitare destinate publicului larg**, care promovează medicamentele care se pot elibera fără prescripție medicală, se supun aprobării prealabile a ANMDM;

b) **Materialele educaționale destinate pacienților** se supun aprobării prealabile a ANMDM.

(2) a) **Materialele publicitare destinate profesioniștilor din domeniul sănătății**, care promovează atât medicamentele care se eliberează cu, cât și fără prescripție medicală, sunt analizate de ANMDM ulterior diseminării, prin sondaj sau ca urmare a unor sesizări.

b) **Materialele educaționale destinate profesioniștilor din domeniul sănătății** se supun aprobării prealabile a ANMDM.

(3) ANMDM, la solicitarea applicantului, poate elibera viza de publicitate cu valabilitate de 6 luni/1 an pentru materialele publicitare/educaționale destinate publicului larg și pentru materialele educaționale destinate profesioniștilor din domeniul sănătății, cu tariful corespunzător a cererii.

Art. 63. – (1) Perioada de verificare a tuturor formelor de publicitate pentru medicamente, depuse la ANMDM pentru aprobare conform art. 62 alin. (1) și (2) lit. b) sau

solicitate de ANMDM conform art. 62 alin. (2) lit. a) este, în general, de 30 de zile de la data confirmării plății/depunerii la ANMDM (se exclude perioada de timp în care DAPP răspunde eventualelor solicitări formulate de ANMDM).

DAPP este avertizat cu privire la cerințele de evaluare.

(2) Termenul de 30 de zile poate fi devansat sau depășit în funcție de calitatea și/sau complexitatea materialului publicitar prezentat inițial pentru evaluare.

În cazul în care datele transmise în vederea evaluării diferitelor forme de publicitate sunt substanțiale și evaluarea nu este posibil de efectuat în intervalul de timp amintit, ANMDM prezintă o estimare a timpului necesar pentru finalizarea evaluării, dar nu mai mult de 60 zile.

(3) În cazul materialelor publicitare supuse reavizării, dacă răspunsul/aprobarea ANMDM nu se primește în 30 de zile, se presupune aprobarea lor tacită, acestea menținându-se pe piață.

(4) După reavizare, nu este necesară retipărirea materialelor publicitare tipărite în vederea includerii numărului vizei și a datei, verificarea conformității făcându-se în baza noii aprobări emise de ANMDM.

(5) În cazul materialelor publicitare la care se solicită reavizare, cererea și plata se vor efectua cu minimum 30 zile anterior expirării vizei.

Art. 64. - Pe lângă forma de publicitate depusă spre evaluare, DAPP trebuie să indice publicul țintă căruii aceasta îi este adresată.

Art. 65. - Toate formele de publicitate trebuie să fi fost supuse deja spre evaluare serviciului științific intern însărcinat cu monitorizarea informațiilor privind medicamentele puse pe piață de DAPP.

Art. 66. - Toate unitățile implicate în distribuția de medicamente au obligația ca la primirea oricărui material publicitar să se asigure că acesta deține viza de publicitate acordată de ANMDM sau a fost notificat la ANMDM.

Art. 67. - ANMDM poate solicita altor organisme cu responsabilități în evaluarea diferitelor forme de publicitate, consiliere în privința tipului sau formei de publicitate, a publicului țintă, precum și a datei preconizate și a duratei de prezentare/difuzare/emisiune pentru fiecare formă de publicitate supusă evaluării.

Art. 68. - Persoanele fizice sau juridice care au un interes legitim în interzicerea oricărei forme de publicitate a medicamentelor care contravine prevederilor legale și ale reglementărilor în vigoare pot sesiza ANMDM în acest sens, care va răspunde sesizărilor în termen de 60 de zile.

SECȚIUNEA a 2-a

Sesizarea și sancționarea eventualelor încălcări ale normelor privind publicitatea medicamentelor

Art. 69. - Pentru asigurarea practicării unei publicități veridice, corecte, fără exagerări, pentru medicamentele de uz uman puse pe piață în România, în acord cu prevederile legislative și reglementările în vigoare, destinată atât publicului larg cât și profesioniștilor în domeniul sănătății, ANMDM ia toate măsurile care se impun în vederea respectării cadrului legal de desfășurare al acestei activități. În acest scop:

(1) prin personalul calificat, ANMDM efectuează inspecții în unități de distribuție a medicamentelor de uz uman (farmacii comunitare, farmacii de spital, drogherii, distribuitori angro), cât și la DAPP în vederea verificării materialelor promoționale pe care aceștia le dețin sau le furnizează.

(2) prin personalul calificat, ANMDM verifică respectarea prevederilor legislative privind publicitatea destinată profesioniștilor din domeniul sănătății și în cadrul manifestărilor științifice (simpozioane, conferințe, congrese) la care aceștia participă.

(3) în cazul nerespectării prevederilor legale și ale reglementărilor în vigoare referitoare la publicitatea medicamentelor de uz uman, după stabilirea părții/părților responsabile, ANMDM aplică sancțiuni în conformitate cu prevederile art. 836, lit. c) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății – Titlul XVII - Medicamentul.

Art. 70. – (1) Sesizarea ANMDM referitoare la încălcarea normelor privind publicitatea medicamentelor poate fi făcută de orice persoană fizică sau juridică care are interes legitim în interzicerea oricărei forme de publicitate ce contravine dispozițiilor legale.

(2) Sesizarea se face în scris, cu respectarea următoarelor cerințe:

a) prezentarea datelor de contact ale reclamantului (astfel încât acesta să poată fi identificat și contactat cât mai ușor de către forurile abilitate în vederea comunicării statusului și rezultatelor anchetei);

b) prezentarea cât mai clară și în amănunt a detaliilor cu privire la tipul, momentul și locul în care a fost întâlnită respectiva formă de publicitate;

c) prezentarea clară și specifică a motivelor de îngrijorare care stau la baza întocmirii sesizării de către reclamant;

d) prezentarea, dacă este posibil, a unei copii a formei de publicitate (reclamei) care face subiectul sesizării;

e) prezentarea de copii ale oricăror documente care pot demonstra eventuala contactare anterioară a DAPP sau a agentului de publicitate în vederea soluționării pe cale amiabilă a divergențelor.

Art. 71. – (1) ANMDM acordă o deosebită atenție tuturor sesizărilor înaintate, dar mai ales acelor referitoare la cazurile în care publicitatea ar putea avea un impact negativ asupra sănătății publice.

(2) Alternativ, poate fi adresată o sesizare oricărui alt organism de reglementare.

Art. 72. – (1) ANMDM înregistrează toate reclamațiile primite și aduce la cunoștință reclamantului acest fapt.

(2) Pe întreaga perioadă de desfășurare a anchetei, identitatea reclamantului trebuie să rămână necunoscută reclamantului (indiferent dacă acesta este o companie farmaceutică sau un agent publicitar).

(3) ANMDM răspunde sesizării primite în termen de 60 de zile de la înregistrarea acesteia.

(4) Dacă în urma evaluării, ANMDM constată că au fost încălcate dispozițiile legale cu privire la publicitatea medicamentelor, ținând cont de interesele tuturor părților implicate, dar în special de interesul public, poate lua măsurile necesare pentru respectarea legii, inclusiv prin dispunerea încetării publicității și retragerea materialelor publicitare.

Art. 73. - (1) Dacă materialul publicitar înșelător sau nelegal întocmit nu a fost încă publicat, dar publicarea este iminentă, ANMDM poate dispune interzicerea acestei publicități.

(2) Când se aduce o atingere gravă sănătății publice, măsura menționată la alin. (1) este luată printr-o procedură accelerată și poate avea caracter temporar sau definitiv.

Art. 74. - (1) Dacă constată că o formă de publicitate este bazată pe dovezi neconcludente sau false (vezi studii clinice, epidemiologice sau orice alte argumente de natură științifică), ANMDM dispune interzicerea difuzării respectivei forme de publicitate și a dovezilor, argumentelor incriminate.

(2) În scopul eliminării efectelor publicității înșelătoare, a cărei încetare a fost dispusă de ANMDM, aceasta poate să ceară:

a) publicarea deciziei finale complet sau parțial în forma considerată adecvată;

b) publicarea unei declarații corective.

CAPITOLUL VI

Dispoziții finale, restricții urgente sau variații la termenii APP din motive de siguranță

SECȚIUNEA 1

Dispoziții finale

Art. 75. - DAPP are următoarele obligații:

(1) păstrează disponibile sau comunică ANMDM o mostră a tuturor materialelor publicitare elaborate din inițiativa sa, împreună cu o declarație indicând persoanele cărora li se adresează, metoda de aducere la cunoștință și data primei aduceri la cunoștință;

(2) se asigură că materialele publicitare elaborate pentru medicamentele sale sunt conforme cu prevederile legale referitoare la informarea publicului, furnizând informații suficient de detaliate, clare și lizibile astfel încât să ofere cititorului posibilitatea de a-și forma o opinie corectă în ceea ce privește eficacitatea, siguranța și modul de administrare al unui medicament;

(3) verifică dacă reprezentanții săi medicali au fost instruiți adecvat și își îndeplinesc obligațiile legale;

(4) furnizează ANMDM informațiile și asistența necesară pentru îndeplinirea responsabilităților ei;

(5) se asigură că deciziile luate de ANMDM sunt respectate imediat și complet.

Art. 76. - ANMDM ia măsuri adecvate pentru a asigura aplicarea prevederilor legale și ale reglementărilor în vigoare referitoare la publicitatea medicamentelor de uz uman și aplică sancțiuni, potrivit legii, în cazul nerespectării acestora.

SECȚIUNEA a 2-a

Restricții urgente sau variații la termenii APP din motive de siguranță

Art. 77. – (1) DAPP sau reprezentanții legali ai acestuia au obligația să se asigure că prescriptorii sunt imediat și complet informați referitor la orice modificare importantă sau relevantă a informațiilor disponibile despre medicament, utilizate în campaniile promoționale.

(2) Ca urmare a unei restricții urgente impuse de modificări ale profilului de siguranță sau a unei variații la termenii APP din motive similare, responsabilii cu campaniile publicitare sunt obligați să ia toate măsurile necesare ca materialele publicitare ulterioare acestor modificări să reflecte întocmai forma nouă și acolo unde este cazul să reflecte și eventualele diferențe într-o manieră relevantă și clară.

Denumiri/definiții materiale publicitare

Materiale publicitare pentru raft	Descrierea materialului
Wobbler / Stopper / Shelf talker Wobbler Stopper Shelf talker	- se aplică la raftul cu produse - dimensiune 10-15 cm + codița metalică sau PVC pentru a atârna în afara raftului - dimensiune 10-15 cm + sistem de prindere între două rafturi, perpendicular pe raft, astfel încât poate fi văzut din lateral - 30 – 70 cm – se aplică pe lungimea raftului
Materiale publicitare pentru counter	Descrierea materialului
Counter Display Restiera Branding pentru restiere LAMA display / Totem / Floor display Floor sticker	– cu diferite forme vizuale; poate include sau nu rafturi de diverse dimensiuni care se pun pe counter (există și LAMA display sau Totemuri de counter de aprox. 50 cm înălțime) - suport pentru primire rest la plată – poster sau pachet de produs (incorporat în plasticul restierei) de dimensiunea restierei incorporat în materialul din care este făcută aceasta (PVC) - tub din carton printat față-verso 1,54 – 2,00 m - abțibild lipit pe podea, la intrarea în farmacie sau în zona counter

Materiale publicitare pentru vitrine	Descrierea materialului
Poster farmacie Set materiale vitrină* de tipul: <i>- Vitrofanii*</i> <i>- Semn închis/deschis sau trage/impinge sau orar farmacie*</i> <i>- Ramă de geam sub forma unui sticker branduit*</i>	- poate fi printat pe hârtie/carton/poliplan/backlite și poate avea dimensiuni și forme variate în funcție de specificul farmaciei – încadrat în rame, casete luminoase - postere lipite direct pe geamul farmaciei, pot fi de dimensiuni diferite. - sticker care se lipește pe ușa farmaciei
Alte materiale publicitare	Descrierea materialului
Huse porți de securitate Dummy box Display de podea Ceiling hanger Flyer	- huse din carton/textil/PVC care îmbracă porțile de securitate - machetă de dimensiune mult mai mare, din carton/PVC care respectă artwork-ul produsului; - raft din carton/sticlă/plexi care se plasează pe podea, independent de mobilierul farmaciei; poate conține informații și/poate constitui suport pentru alte materiale publicitare; (poate conține mini-dummy box-uri) - material care se agață de tavan, vizibil consumatorului - material informativ pentru consumator care se lasă în farmacii sau în sălile de așteptare ale cabinetelor medicale, clinicilor sau spitalelor

Branding dozator de apă Machetă presă PR presă* Banner poate fi : - <i>Banner congres/expoziție*</i> - <i>Banner out-door*,</i> - <i>Banner online*</i> - <i>de tip Spider*</i> - <i>de tip Stand/Booth*</i>	- sticker care se aplică pe dozatorul de apă - material informativ în reviste/ziare care se adresează publicului larg și/sau profesioniștilor din domeniul sănătății - material informativ care prezintă pe scurt informații despre produs în presă (reviste/ziare/alte publicații); poate conține imaginea ambalajului/artwork-ul produsului însoțit sau nu de alte informații, se adresează publicului larg și/sau profesioniștilor din domeniul sănătății; pot să existe sau nu în același timp cu macheta de presă inițială și se pot constitui ca reminder-e ale altor tipuri de materiale (de exemplu: spoturi) - panou publicitar de diferite formate și dimensiuni (de tip roll-up, tip afiș) cu conținut mai redus de informații - panou publicitar flexibil (de obicei de dimensiuni mari), așezat pe o structură metalică pliabilă și utilizat în cadrul unei manifestări științifice - ansamblu expozițional format din mai multe panouri publicitare fixe/mobile în componența căruia mai pot intra vitrine expoziționale, ecrane de proiecție, monitoare, măsuțe expoziționale fiind utilizat în cadrul unor manifestări științifice. Acest ansamblu de materiale publicitare nu trebuie să conțină RCP-ul, integral sau prescurtat al medicamentului pentru care este prezentat mesajul publicitar.
--	---

Newsletter - material informativ care anunță o lansare (comunicat de presă)** Mapă de presă Flyer promoțional adresat profesioniștilor din domeniul sănătății Flyer informativ adresat profesioniștilor din domeniul sănătății Leave peace/leave behind** Visual aid	- material informativ care anunță o lansare, o nouă indicație, o aprobare/autorizare a unui produs nou, un eveniment - set de materiale folosit în cadrul unei conferințe de presă, cu conținut adaptat în funcție de publicul țintă - material promoțional oferit profesioniștilor din domeniul sănătății, de format A4 sau mai mic, alcătuit dintr-o singură pagină; conține mesaje promoționale mai extinse decât în cazul unui reminder - material oferit profesioniștilor din domeniul sănătății, care conține informații cu caracter științific sau referitoare la modificări ale ambalajelor primare și/sau secundare ale medicamentelor (ex. informații privind: modificări de logo; schimbarea culorii ambalajelor primare/secundare; alte modificări de design; modificări în formularea unui medicament etc.). Acest tip de material informativ poate fi considerat o variantă prescurtată a materialului educațional. - materiale promoționale/educaționale în formă tipărită, adresate profesioniștilor din domeniul sănătății care au ca obiectiv informarea publicului țintă asupra unei patologii/medicament - materiale promoționale cu conținut detaliat despre medicament, adresate profesioniștilor din domeniul sănătății. Se folosesc în activitatea de promovare a reprezentanților medicali și nu se oferă pentru păstrare specialiștilor.
--	---

Prezentări promoționale	- materiale promoționale cu conținut detaliat despre medicament/boală, adresate profesioniștilor din domeniul sănătății. Se folosesc în activitatea de promovare a reprezentanților medicali și/sau în cadrul meselor rotunde/congrese/simpozioane.
Alte materiale publicitare ***	Descrierea materialului
	- Vor fi definite pe măsură ce apar

*Acest tip de material se consideră reminder

**Acest tip de material se notifică

***Încă nefolosite pe piață

PRINCIPII

privind programele de reduceri de coplată acordate pacienților pentru facilitarea accesului la medicamentele prescrise

Implementarea unor programe de reducere parțială sau totală a costului suportat de pacienți în cazul tratamentelor cu anumite medicamente și dispozitive medicale este necesară pentru facilitarea accesului pacienților la tratamentul prescris la un cost mai accesibil, evitându-se astfel riscul de întrerupere a tratamentului și de agravare a stării de sănătate a pacienților.

Platforma aferentă unui program de reducere de coplată implică procese în care interacționează următorii: deținători ai autorizației de punere pe piață a produselor înscrise în programul de reducere de coplată sau reprezentanți ai acestora, administratorul de program, farmaciile aderente și pacienții.

Reducerile de coplată se pot acorda pentru orice produs înscris în program și care este prescris de medic pacientului, putând completa reducerile acordate de asiguratorii de stat (sau privați) și fiind suportate în final de către deținătorii autorizației de punere pe piață pentru produsele înscrise în programul de reducere de coplată sau de reprezentanți ai acestora.

Pentru ca programele de reducere de coplată să nu se califice drept promovare a medicamentelor în înțelesul Legii nr. 95/2006, dar și pentru a nu se considera că reprezintă o acțiune de stimulare a distribuției medicamentelor, programele de reduceri de coplată trebuie derulate cu respectarea strictă a următoarelor principii:

- 1- Toți pacienții au acces egal la reducerile de coplată oferite în cadrul unui program. Totuși, pot fi definite criterii de susținere a unor categorii sociale. Fiecare pacient înscris în program va beneficia lunar (sau trimestrial, în funcție de prescripție) de o reducere de coplată maximă (limitativă) pentru un anumit produs, aceasta limitare făcându-se în funcție de doza maximă lunară (trimestrială) stabilită conform schemei de tratament și indicațiilor de dozare ale produsului.
- 2- Medicul prescriptor va putea informa pacienții cu privire la programe și la beneficiile ce decurg din participarea la astfel de programe numai după ce medicamentul inclus în program a fost deja prescris pacientului, în baza independenței profesionale și a libertății de decizie medicală a medicului prescriptor.
- 3- Toți deținătorii de autorizații de punere pe piață, respectiv reprezentanții acestora, au acces egal și pot înscrie orice produs în programe de reduceri de coplată. Suma compensată de către deținătorii autorizației de punere pe piață sau reprezentanții acestora va fi stabilită independent de către aceștia și va fi în cifra absolută raportată la unitatea terapeutică a medicamentului respectiv.
- 4- Programele de reduceri de coplată trebuie să fie deschise oricărei farmacii care dorește să participe la program.

- 5- În cadrul unui program de reducere de coplată nu este permisă existența unei relații directe între deținătorii de autorizații de punere pe piață sau reprezentanții lor, pe de o parte și medicul prescriptor, farmacie sau pacient pe de altă parte și nici schimbul de informații direct între aceștia.
- 6- Respectarea cerințelor de mai sus implică existența unui administrator independent care să administreze în mod direct programul de reducere de coplată, asigurând totodată și platforma de decontare a sumelor aferente reducerilor de coplată. Decontarea reducerilor de coplată se va face doar între deținătorul autorizației de punere pe piață sau reprezentantul acestuia și administratorul de program și respectiv între administratorul de program și farmacia aderentă, în baza tranzacțiilor raportate de farmacii. Nu este permisă includerea altor operatori (distribuitori, agenți economici etc.) în procesul de decontare a reducerilor de coplată.
- 7- Având în vedere accesul limitat la informații referitoare la tranzacțiile din sistem, deținătorii de autorizații de punere pe piață, respectiv reprezentanții lor, pot desemna un auditor independent pentru a audita corectitudinea tranzacțiilor raportate de către administratorul de program, dar nu vor putea avea acces la detaliile despre tranzacții.
- 8- Toate programele de reduceri de coplată vor fi bazate pe un card nominal, unic per pacient și care nu va conține informații referitoare la un anumit producător, produs sau tratament.
- 9- Nu sunt permise alte sisteme de acordare de reduceri de coplată către pacienți (voucher, cupon, tichet valoric sau alte mecanisme de discount comercial etc.), acestea fiind susceptibile de a permite direct sau indirect transferul de informații între participanți.
- 10- Înrolarea pacienților în program, distribuirea cardurilor către aceștia și gestionarea cardurilor se va face doar de către administratorul de program. Este interzisă înrolarea de pacienți, precum și emiterea și eliberarea de carduri pacienților de către deținătorii de autorizații de punere pe piață, respectiv reprezentanții lor, sau de către medicii prescriptori.
- 11- Administratorul de program poate fi orice persoană juridică independentă, neafiliată deținătorilor de autorizații de punere pe piață sau reprezentanților acestora și care asigură controlul și administrarea programelor.
- 12- Administratorul de program trebuie să îndeplinească toate condițiile prevăzute de lege pentru a procesa date cu caracter personal. Administratorul nu poate oferi informații celorlalți participanți la program, referitoare la farmacie, pacienți sau medici prescriptori.
- 13- Administratorul este responsabil de asigurarea securității sistemului și a confidențialității informațiilor procesate, asigurând controlul fluxurilor informaționale între diverșii participanți la programul de reducere de coplată.
- 14- Administratorul de program trebuie să asigure întreaga infrastructură (hardware, software etc.), precum și suportul logistic necesar derulării programelor, fiind responsabil de integritatea și acuratețea informațiilor procesate. În acest scop administratorul de program va avea certificare ISO 9001 și ISO 27001 din rațiuni de asigurare a unui grad ridicat al securității datelor administrate.

HOTĂRÂREA

Nr. 19/12.08.2013

referitoare la aprobarea Ghidului referitor la detaliile privind diferitele tipuri de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață și la modalitatea de gestionare a acestora de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în cadrul procedurii pur naționale de autorizare a medicamentelor de uz uman, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, modificat prin Regulamentul (UE) nr. 712/2012

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 158/18.02.2013, în conformitate cu Regulamentul de organizare și funcționare al Consiliului științific al ANMDM art. 8, alin. (1), adoptă prin procedura scrisă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă Ghidul referitor la detaliile privind diferitele tipuri de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață și la modalitatea de gestionare a acestora de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale în cadrul procedurii pur naționale de autorizare a medicamentelor de uz uman, în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, modificat prin Regulamentul (UE) nr. 712/2012, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

**al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,**

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXA(HCS nr. 19/12.08.2013)

**Ghid referitor la detaliile privind diferitele tipuri de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață și la modalitatea de gestionare a acestora de către
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
în cadrul procedurii pur naționale de autorizare a medicamentelor de uz uman, în
conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, modificat prin
Regulamentul (UE) nr. 712/2012**

CUPRINS

CAPITOLUL I Introducere

CAPITOLUL II Recomandări referitoare la gestionarea variațiilor

II.1. Variații minore de tip IA

II.1.1. Depunerea cererilor privind variațiile de tip IA

II.1.2. Evaluarea variațiilor de tip IA

II.2. Variații minore de tip IB

II.2.1. Depunerea cererilor privind variațiile de tip IB

II.2.2. Evaluarea variațiilor de tip IB

II.3. Variații majore de tip II

II.3.1. Depunerea cererilor privind variațiile de tip II

II.3.2. Evaluarea variațiilor de tip II

II.3.3. Rezultatul evaluării variațiilor de tip II

II.4. Extensii de linie

II.4.1. Depunerea cererilor de extensie de linie

II.4.2. Evaluarea extensiilor de linie

II.5. Vaccinurile antigripale de uz uman

II.5.1. Depunerea cererilor de variație pentru actualizarea anuală a vaccinurilor antigripale de uz uman

II.5.2. Evaluarea variațiilor pentru actualizarea anuală a vaccinurilor antigripale de uz uman

II.6. Restricții urgente din motive de siguranță

II.7. Declarație de conformitate în temeiul Regulamentului pediatric

CAPITOLUL III Recomandări referitoare la procedura de evaluare partajată

III.1. Depunerea cererilor privind una sau mai multe variații în cadrul procedurii de evaluare partajată

III.2. Evaluarea partajată care nu implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

III.3. Rezultatul evaluării partajate care nu implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

III.4. Evaluarea partajată care implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

III.5. Rezultatul evaluării partajate care implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

IV. ANEXA nr. 1

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1. – (1) Prezentul ghid reprezintă traducerea și adaptarea Ghidului C(2013) 2804 cu privire la detaliile referitoare la diferitele categorii de variații, la aplicarea procedurilor menționate în capitolele II, IIa, III și IV din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, din 24 noiembrie 2008, privind examinarea variațiilor la termenii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele de uz uman și veterinar și la documentația de transmis în temeiul respectivelor proceduri, publicat în *Instrucțiuni pentru solicitanți (IPS)*; Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, denumit în continuare *Regulamentul privind variațiile* a fost modificat prin Regulamentul (UE) nr. 712/2012, care i-a extins domeniul de aplicare și la medicamentele de uz uman și veterinar autorizate prin procedură „pur națională”.

(2) Ghidul stabilește procedura Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, denumită în continuare ANMDM, de gestionare a variațiilor la termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente de uz uman, autorizate prin procedură „pur națională”, inclusiv prin procedurile simplificate prevăzute în Acordul de colaborare al autorităților competente în domeniul medicamentului din țările asociate la Uniunea Europeană [*Collaboration Agreement of Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries (CADREAC)/New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries (nCADREAC)*].

(3) Prin procedura „pur națională” la care se fac referiri în prezentul ghid se înțelege procedura de acordare a autorizațiilor de punere pe piață de către un stat membru în conformitate cu condițiile de *acquis* comunitar în afara procedurii de recunoaștere mutuală.

Art. 2. - În aplicarea prezentului ghid se utilizează definițiile prevăzute în Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, titlul XVII - Medicamentul, denumită în continuare Lege, din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, precum și cele conținute în *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 3. - În sensul prezentului ghid, termenul *variație* este sinonim cu termenul *modificare* prevăzut la art. 2 alin. 1 din *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 4. - În sensul prezentului ghid, solicitanții care aparțin aceleiași societăți-mamă sau aceleiași grup de societăți, precum și solicitanții care au încheiat acorduri sau care au recurs la practici concertate privind punerea pe piață a medicamentelor în cauză trebuie considerați ca unul și același titular al autorizației de punere pe piață (denumit în continuare „deținător”).

Art. 5. - (1) Scopul ghidului este facilitarea interpretării și aplicării *Regulamentului privind variațiile* și oferirea de detalii cu privire la aplicarea procedurilor relevante, inclusiv a unei prezentări a tuturor etapelor relevante, de la depunerea unei cereri de variație și până la rezultatul final al procedurii inițiate în urma cererii.

(2) În plus, anexa nr. 1 la prezentul ghid conține detalii privind clasificarea variațiilor în următoarele categorii, conform definiției prevăzute la art. 2 din *Regulamentul privind variațiile*: variații minore de tip IA, variații minore de tip IB și variații majore de tip II.

(3) După caz, sunt prezentate și detalii suplimentare privind datele științifice care trebuie depuse pentru variațiile specifice și modul în care aceste date trebuie susținute cu documente.

(4) Anexa nr. 1 la prezentul ghid va fi actualizată cu regularitate, ținându-se seama de recomandările furnizate în conformitate cu art. 5 din *Regulamentul privind variațiile*, precum și de evoluțiile din domeniul științific și tehnic.

CAPITOLUL II

Recomandări referitoare la gestionarea variațiilor

Art. 6. - Autorizarea de punere pe piață a unui medicament în România presupune:

a) o decizie de acordare a autorizației de punere pe piață emisă de ANMDM și
b) un dosar tehnic cu datele prezentate de solicitant în conformitate cu alin. (4) art. 702 până la art. 708 din Lege, care transpune art. 8 alin. (3) până la art. 11 din Directiva 2001/83/CE, precum și cu Ordinul Ministrului Sănătății nr. 906/2006 referitor la aprobarea *Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor* care transpune Anexa I a Directivei 2001/83/CE.

Art. 7. - (1) *Regulamentul privind variațiile* reglementează procedurile de modificare a autorizației de punere pe piață și a dosarului tehnic.

(2) Cu toate acestea, în cazul medicamentelor de uz uman, toate propunerile de modificare a etichetării sau prospectului și care nu afectează rezumatul caracteristicilor produsului nu este reglementată prin procedurile prevăzute în *Regulamentul privind variațiile*.

(3) În conformitate cu alin. (3) art. 771 din Lege care transpune alin. (3) art. 61 din Directiva 2001/83/CE, aceste modificări trebuie notificate ANMDM în conformitate cu prevederile Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1205/2006.

Art. 8. - Prezentele recomandări vizează următoarele categorii de variații, definite la art. 2 din *Regulamentul privind variațiile*:

- variații minore de tip IA
- variații minore de tip IB
- variații majore de tip II
- extensii de linie
- restricții urgente din motive de siguranță

Art. 9. - În situația în care un grup de variații constă din variații de mai multe tipuri, acestea trebuie prezentate grupat în cererea depusă, fiind gestionate conform procedurii specifice celui mai „important” tip de variație din cadrul grupului; de exemplu, cererea referitoare la un grup compus din variații minore de tip IB și de tip IA este gestionată ca o cerere de variație de tip IB.

Art. 10. - (1) Nu se depun cereri de variație pentru medicamente aflate în procedură de autorizare.

(2) În cazul procedurii de autorizare, documentele suplimentare se depun pe baza unei adrese de completare a documentației depuse în procedură de autorizare.

Art. 11. - În cazul cererilor de variații grupate, tariful se calculează prin aplicarea tarifelor pentru fiecare variație individuală, în cazul variației care definește grupul (în cazul mai multor autorizații de punere pe piață pentru fiecare autorizație din grupul afectat de variație) și pentru fiecare variație inclusă în grup, alta decât cea care definește grupul.

Art. 12. - Invalidarea sau solicitarea de reclasificare a variației atrage după sine reținerea unui procent din tariful de evaluare, conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 716/2009 cu modificările și completările ulterioare, restul rămânând la dispoziția deținătorului pentru plata unor servicii ulterioare.

Art. 13. - Atunci când este cazul, ANMDM procedează la regularizarea tarifului pentru variații la termenii autorizației de punere pe piață.

Art. 14. - Formularul european de cerere de variație la termenii unei autorizații de punere pe piață pentru medicamente de uz uman și de uz veterinar tradus în limba română (anexa nr. 2) este disponibil pe website-ul ANMDM la rubrica "Formulare și tarife".

Art. 15. - Orice informație referitoare la implementarea unei anumite variații se furnizează imediat de către deținător la cererea ANMDM.

II.1 Variații minore de tip IA

Art. 16. - În cele ce urmează se prevăd recomandările privind aplicarea la variațiile minore de tip IA a art. 13a, 13d, 13e, 23 și 24 din *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 17. - (1) *Regulamentul privind variațiile* și anexa nr. 1 la prezentul ghid conțin o listă de variații care trebuie considerate variații minore de tip IA.

(2) Astfel de variații minore nu necesită aprobare prealabilă, dar trebuie notificate de către deținător în termen de 12 luni de la implementare (procedura cunoscută sub numele de „acțiune și notificare”).

(3) Cu toate acestea, pentru asigurarea supravegherii continue a medicamentului, există anumite variații minore de tip IA care necesită notificare imediată după implementare (IANI).

Art. 18. - Anexa nr. 1 la prezentul ghid precizează condițiile care trebuie îndeplinite pentru ca o variație să inițieze o procedură de notificare de tip IA și menționează variațiile minore de tip IA care trebuie notificate imediat după implementare.

II.1.1. Depunerea cererilor privind variațiile de tip IA

Art. 19. - (1) Variațiile minore de tip IA pot fi implementate de către deținător fără a fi evaluate în prealabil de către ANMDM.

(2) Cu toate acestea, cel mai târziu în termen de 12 luni de la data implementării acestora, deținătorul trebuie să trimită ANMDM, o cerere privind variația respectivă/variațiile respective.

(3) În cererea pentru o variație minoră de tip IA supusă obligației de notificare imediată sau alături de orice altă variație, deținătorul poate include o variație minoră de tip IA care nu face obiectul unei notificări imediate.

(4) Trebuie respectate condițiile prevăzute la art. 13d alin. (2) lit. a) - c) din *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 20. - În conformitate cu prevederile art. 13 alin. (2) lit. d) din *Regulamentul privind variațiile*, deținătorul poate grupa mai multe variații minore de tip IA în cadrul unei singure cereri; mai precis, există două posibilități de grupare a variațiilor de tip IA:

a) deținătorul poate grupa mai multe variații minore de tip IA referitoare la termenii unei singure autorizații de punere pe piață, cu condiția depunerii acestora într-o cerere unică la ANMDM.

b) deținătorul poate grupa în cadrul unei cereri unice mai multe variații minore de tip IA referitoare la termenii mai multor autorizații de punere pe piață, cu condiția ca respectivele variații să fie aceleași pentru toate autorizațiile de punere pe piață în cauză și să fie depuse simultan la ANMDM.

Art. 21. - (1) Termenul de 12 luni prevăzut pentru notificarea variațiilor minore de tip IA oferă deținătorilor o perioadă de un an pentru strângerea variațiilor de tip IA privind propriile medicamente.

(2) Cu toate acestea, notificarea acestor variații în cadrul unei singure cereri este posibilă numai în cazul îndeplinirii condițiilor de grupare (aceleași variații pentru toate medicamentele în cauză).

(3) Prin urmare, există posibilitatea ca transmiterea variațiilor implementate în cursul unei perioade de 12 luni (așa-numitul „raport anual”) să necesite depunerea mai multor cereri, ca, de exemplu, o cerere privind o singură variație minoră de tip IA, o altă cerere privind un grup de variații minore de tip IA la termenii unei singure autorizații de punere pe piață și altă cerere privind un grup de variații minore de tip IA la termenii mai multor autorizații de punere pe piață.

Art. 22. - Cererea trebuie să conțină elementele menționate în anexa IV la *Regulamentul privind variațiile*, prezentate în conformitate cu titlurile și numerotarea din formatul DTC-UE, și elementele referitoare la plata tarifului de evaluare:

a) Scrisoare de intenție.

b) Formularul de plată a tarifului de evaluare.

c) Dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină datele de identificare a variației care face obiectul plății).

d) Formularul european de cerere de variație tradus în limba română completat, incluzând detaliile autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață în cauză, precum și o descriere a tuturor variațiilor solicitate, cu menționarea datei de punere în aplicare, după caz, în cazul în care o variație constituie o consecință a altei variații sau este corelată cu altă variație, trebuie furnizată o descriere a relației dintre aceste variații, care se include în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere.

e) Referința la codul variației/variațiilor, conform prevederilor anexei nr. 1 la prezentul ghid, care să indice respectarea tuturor condițiilor și cerințelor referitoare la documentație sau, după caz, referința la o recomandare privind clasificarea variațiilor, publicată în conformitate cu art. 5 din *Regulamentul privind variațiile*, utilizată pentru cererea respectivă.

f) Toată documentația specificată în anexa nr. 1 la prezentul ghid.

g) În cazul în care variațiile afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, prezentată în formatul corespunzător, precum și traduceri relevante; în cazul în care designul și lizibilitatea ambalajului primar sau secundar sau ale prospectului sunt afectate de o variație minoră de tip IA, se furnizează machete sau mostre care se transmit ANMDM.

Art. 23. - (1) În conformitate cu art. 13d din *Regulamentul privind variațiile*, pentru variațiile minore de tip IA grupate și privind mai multe autorizații de punere pe piață ale aceluiași deținător, se depun un formular de cerere și o scrisoare de intenție comune, împreună cu o documentație justificativă și cu versiunea revizuită a informațiilor despre medicament (dacă este cazul), pentru fiecare medicament în cauză.

(2) Acest fapt permite ANMDM să actualizeze dosarul fiecărei autorizații de punere pe piață incluse în grup cu informațiile relevante noi sau modificate.

Art. 24. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate la art. 22 lit. c) - g), deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarifare completat.

II.1.2. Evaluarea variațiilor de tip IA

Art. 25. - ANMDM evaluează variația de tip IA în termen de 30 de zile de la primirea acesteia.

Art. 26. - (1) În termen de 30 de zile, ANMDM informează deținătorul cu privire la rezultatul evaluării

(2) În cazul în care autorizația de punere pe piață necesită modificări, ANMDM actualizează autorizația de punere pe piață în termen de 6 luni de la data la care deținătorul a fost informat cu privire la rezultatul evaluării, cu condiția furnizării prealabile către ANMDM a documentelor necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață.

Art. 27. - În cazul variațiilor minore de tip IA grupate, ANMDM informează explicit deținătorul în privința variației/variațiilor aprobate sau respinse în urma evaluării.

Art. 28. - (1) În cazul variațiilor minore de tip IA, neprezentarea întregii documentații necesare pentru susținerea cererii nu duce automat la respingerea imediată a variației dacă deținătorul furnizează imediat documentele lipsă la solicitarea ANMDM.

(2) Totuși, se subliniază faptul că o variație minoră de tip IA poate fi respinsă în anumite împrejurări, deținătorul trebuind în consecință să stopeze imediat procesul deja demarat de implementare a respectivelor variații.

II.2. Variații minore de tip IB

Art. 29. - În cele ce urmează se prevăd normele privind aplicarea la variațiile minore de tip IB a art. 13b, 13d, 13e, 23 și 24 din *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 30. - (1) *Regulamentul privind variațiile* și anexa nr. 1 la prezentul ghid conțin o listă de variații care trebuie considerate variații minore de tip IB.

(2) Astfel de variații minore trebuie notificate înainte de implementare.

(3) Înainte de implementarea variației respective, deținătorul trebuie să aștepte un interval de 30 de zile, necesar pentru a se asigura că ANMDM a acceptat cererea (procedura cunoscută sub numele de „depunere cerere, expectativă și acțiune”).

II.2.1. Depunerea cererilor privind variațiile de tip IB

Art. 31. - Cererile referitoare la variațiile minore de tip IB trebuie depuse de către deținător la ANMDM în vederea aprobării.

Art. 32. - Deținătorii pot grupa în cadrul unei singure cereri mai multe variații minore de tip IB privind aceeași autorizație de punere pe piață sau pot grupa una sau mai multe variații minore de tip IB cu alte variații minore privind aceeași autorizație de punere pe piață, cu condiția ca cererea respectivă să corespundă unuia dintre cazurile menționate în anexa III la *Regulamentul privind variațiile* sau în cazul în care ANMDM și-a exprimat anterior acordul referitor la gruparea respectivă.

Art. 33. - În plus, în cazul medicamentelor autorizate prin procedură pur națională, deținătorul poate recurge și la gruparea mai multor variații minore de tip IB care afectează mai multe autorizații de punere pe piață eliberate de ANMDM, sau una sau mai multe variații minore de tip IB cu alte variații minore care afectează mai multe autorizații de punere pe piață eliberate de ANMDM, cu condiția ca:

- a) variațiile să fie aceleași pentru toate autorizațiile de punere pe piață respective,
- b) variațiile să fie depuse în același timp la ANMDM și
- c) ANMDM să-și fi exprimat în prealabil acordul referitor la gruparea respectivă.

Art. 34. - În plus, în cazul în care aceeași variație minoră de tip IB sau același grup de variații minore (conform explicației de mai sus) afectează mai multe autorizații de punere pe piață ale aceluiași deținător, acesta poate alege să depună aceste variații în cadrul aceleiași cereri, în vederea evaluării partajate (vezi Capitolul III Recomandări referitoare la procedura de evaluare partajată).

Art. 35. - Cererea trebuie să conțină elementele menționate în anexa IV la *Regulamentul privind variațiile*, prezentate în conformitate cu titlurile și numerotarea din formatul DTC-UE, și elementele referitoare la plata tarifului de evaluare:

- a) Scrisoare de intenție;
- b) Formularul de plată al tarifului de evaluare;
- c) Dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină datele de identificare a variației care face obiectul plății);
- d) Formularul european de cerere de variație tradus în limba română completat, incluzând detaliile autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață în cauză; în cazul în care o variație constituie o consecință a altei variații sau este corelată cu altă variație, trebuie furnizată o descriere a relației dintre aceste variații, care se include în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere; în cazul în care se consideră că o variație nu este clasificată, trebuie inclusă o justificare detaliată a depunerii acesteia ca variație de tip IB.
- e) Referința la codul variației/variațiilor, conform prevederilor anexei nr. 1 la prezentul ghid, care să indice respectarea tuturor condițiilor și cerințelor referitoare la documentație sau, după caz, referința la o recomandare privind clasificarea variațiilor, publicată în conformitate cu art. 5 din *Regulamentul privind variațiile*, utilizată pentru cererea respectivă.
- f) Documentația relevantă pentru susținerea variației propuse, inclusiv orice tip de document specificat în anexa nr. 1 la prezentul ghid.
- g) În cazul variațiilor solicitate de către ANMDM sau o altă autoritate rezultate în urma prezentării de date noi, de exemplu variațiile rezultate în urma condițiilor post-autorizare

sau în cadrul obligațiilor de farmacovigilență, la scrisoarea de intenție se anexează un exemplar al solicitării.

h) În cazul în care variațiile afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, prezentată în formatul corespunzător, precum și traduceri relevante; în cazul în care designul și lizibilitatea ambalajului primar sau secundar sau ale prospectului sunt afectate de o variație minoră de tip IB, se furnizează machete sau mostre care se transmit ANMDM.

Art. 36. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate la art. 35 lit. c) - deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarificare completat.

II.2.2. Evaluarea variațiilor de tip IB

Art. 37. - (1) În situația în care, conform anexei nr. 1 la prezentul ghid, variația propusă nu este considerată variație minoră de tip IB sau nu a fost clasificată ca variație minoră de tip IB în cadrul unei recomandări în conformitate cu art. 5 din *Regulamentul privind variațiile*, iar ANMDM consideră că faptul respectiv poate avea un impact considerabil asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului respectiv, deținătorului i se solicită să-și revizuiască și să-și completeze cererea conform cerințelor unei cereri de variație majoră de tip II.

(2) În urma primirii unei cereri de variație revizuite și valide, începe o procedură de evaluare pentru o variație de tip II (vezi subsecțiunea II.3.2).

Art. 38. - Dacă ANMDM decide că variația propusă poate fi considerată o variație minoră de tip IB, deținătorul este informat asupra rezultatului validării și asupra datei de începere a procedurii.

Art. 39. - (1) În termen de 30 de zile de la confirmarea primirii unei cereri valide, ANMDM informează în scris deținătorul cu privire la aprobarea/respingerea acesteia.

(2) În cazul în care, în termen de 30 de zile de la confirmarea primirii unei cereri valide, ANMDM nu trimite deținătorului opinia sa privind cererea, aceasta este considerată drept acceptată.

Art. 40. - (1) În cazul unui rezultat nefavorabil, deținătorul poate modifica cererea în termen de 30 de zile ținând în mod corespunzător cont de motivele respingerii variației. Dacă deținătorul nu modifică cererea în termen de 30 de zile conform cerințelor, variația este considerată ca fiind respinsă de către ANMDM.

Art. 41. - În termen de 30 de zile de la primirea versiunii modificate a cererii, ANMDM informează în scris deținătorul cu privire la aprobarea sau respingerea definitivă a variației/variațiilor (cu precizarea motivelor care stau la baza respingerii).

Art. 42. - În cazul variațiilor minore grupate, ANMDM informează explicit deținătorul în privința variației/variațiilor aprobate sau respinse în urma evaluării.

Art. 43. - (1) În cazul în care autorizația de punere pe piață necesită modificări, aceasta este actualizată de către ANMDM, în termen de 6 luni de la data comunicării aprobării variației, cu condiția furnizării prealabile către ANMDM a documentelor necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață.

(2) Cu toate acestea, variațiile minore de tip IB aprobate pot fi implementate fără să se mai aștepte actualizarea autorizației de punere pe piață.

II.3. Variații majore de tip II

Art. 44. - În cele ce urmează se prezintă normele privind aplicarea la variațiile majore de tip II a art. 13c, 13d, 13e, 23 și 24 din *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 45. - (1) *Regulamentul privind variațiile* și anexa nr. 1 la prezentul ghid conțin o listă de variații care trebuie considerate variații majore de tip II.

(2) Înainte de a fi implementate, astfel de variații majore trebuie aprobate de către ANMDM.

II.3.1. Depunerea cererilor privind variațiile de tip II

Art. 46. - Cererile referitoare la variații majore de tip II trebuie depuse de către deținător la ANMDM în vederea aprobării.

Art. 47. - Deținătorii pot grupa în cadrul unei singure cereri mai multe variații majore de tip II privind aceeași autorizație de punere pe piață sau pot grupa una sau mai multe variații majore de tip II cu alte variații minore privind aceeași autorizație de punere pe piață, cu condiția ca cererea respectivă să corespundă unuia dintre cazurile menționate în anexa III la *Regulamentul privind variațiile* sau în cazul în care ANMDM și-a exprimat anterior acordul referitor la gruparea respectivă.

Art. 48. - În plus, în cazul medicamentelor autorizate prin procedură pur națională, deținătorul poate recurge și la gruparea mai multor variații majore de tip II care afectează mai multe autorizații de punere pe piață eliberate de ANMDM sau una sau mai multe variații majore de tip II cu alte variații minore care afectează mai multe autorizații de punere pe piață eliberate de ANMDM, cu condiția ca:

- a) variațiile să fie aceleași pentru toate autorizațiile de punere pe piață respective,
- b) variațiile să fie depuse în același timp la ANMDM și
- c) ANMDM să-și fi exprimat în prealabil acordul referitor la gruparea respectivă.

Art. 49. - În plus, în cazul în care aceeași modificare majoră de tip II sau același grup de variații (conform explicației de mai sus) afectează mai multe autorizații de punere pe piață deținute de același deținător, acesta poate alege să transmită aceste variații în cadrul aceleiași cereri, în vederea evaluării partajate (vezi Capitolul III *Recomandări referitoare la procedura de evaluare partajată*).

Art. 50. - Cererea trebuie să conțină elementele menționate în anexa IV la *Regulamentul privind variațiile*, prezentate în conformitate cu titlurile și numerotarea din formatul DTC-UE, și elementele referitoare la plata tarifului de evaluare:

- a) scrisoarea de intenție;
- b) formularul de plată a tarifului de evaluare;
- c) dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină date de identificare a variației care face obiectul plății);
- d) formularul european de cerere de variație tradus în limba română completat, cu detaliile autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață în cauză; în cazul în care o variație constituie o consecință a altei variații sau este corelată cu o altă variație, trebuie furnizată o descriere a relației dintre aceste variații, care se include în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere;
- e) referința la codul variației/variațiilor, conform prevederilor anexei nr.1 la prezentul ghid, care să indice respectarea tuturor condițiilor și cerințelor referitoare la documentație sau, după caz, referința la o recomandare privind clasificarea variațiilor, publicată în conformitate cu art. 5 din *Regulamentul privind variațiile*, utilizată pentru cererea respectivă;
- f) date pentru susținerea variației/variațiilor propuse;
- g) o versiune actualizată a rezumatelor privind calitatea, a prezentărilor generale non-clinice și clinice sau un addendum la acestea, după cum este cazul; în cazul prezentării de rapoarte ale unor studii clinice sau non-clinice, chiar și în situația existenței unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente se includ în modulul 2;
- h) în cazul variațiilor solicitate de către ANMDM sau o altă autoritate competentă rezultate în urma prezentării de date noi, de exemplu variațiile rezultate în urma condițiilor post-autorizare sau în cadrul obligațiilor de farmacovigilență, la scrisoarea de intenție se anexează un exemplar al solicitării;
- i) în situația în care variațiile afectează rezumatul caracteristicilor produsului,

etichetarea sau prospectul, versiunea revizuită a informațiilor despre medicament prezentată în formatul corespunzător, precum și traducerile relevante; în cazul în care designul și lizibilitatea ambalajului primar sau secundar sau ale prospectului sunt afectate de o modificare majoră de tip II, se furnizează machete sau mostre care se transmit ANMDM.

Art. 51. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate la art. 50 lit. c) - i), deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarifare completat.

II.3.2. Evaluarea variațiilor de tip II

Art. 52. - La primirea unei cereri privind variațiile de tip II, ANMDM procedează după cum urmează.

Art. 53. - (1) În cazul în care cererea conține elementele menționate la subsecțiunea II.3.1, ANMDM verifică validitatea cererii depuse și informează în scris deținătorul privind validarea/invalidarea cererii, cu transmiterea motivelor invalidării sau a datei de începere a procedurii de evaluare, după cum este cazul.

(2) Procedura începe la data confirmării în scris a primirii unei cereri valide, ocazie cu care deținătorul este informat în privința calendarului procedurii de evaluare.

Art. 54. - Evaluarea variațiilor majore de tip II durează de regulă o perioadă de 60 de zile; această perioadă poate fi redusă de către ANMDM, în funcție de urgența situației, în special din motive legate de siguranță, sau poate fi extinsă la 90 de zile pentru variațiile enumerate în partea I din anexa V sau pentru gruparea variațiilor în conformitate cu art. 13d alin. (2) lit. c) din *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 55. - (1) În cursul perioadei de evaluare, ANMDM poate solicita deținătorului să furnizeze informații suplimentare.

(2) Cererea de informații suplimentare este trimisă deținătorului împreună cu un calendar în care se precizează data limită până la care deținătorul trebuie să trimită datele solicitate, precum și perioada extinsă de evaluare, dacă este cazul.

Art. 56. - (1) Procedura este suspendată până la primirea informațiilor suplimentare.

(2) Ca regulă generală, se aplică o perioadă de suspendare de o lună.

(3) Pentru perioadele mai lungi de suspendare, deținătorul trebuie să trimită spre aprobare ANMDM o cerere argumentată.

Art. 57. - Evaluarea răspunsurilor poate dura între 30 și 60 de zile, în funcție de complexitatea și cantitatea de date solicitate deținătorului.

II.3.3. Rezultatul evaluării variațiilor de tip II

Art. 58. - Până la sfârșitul perioadei de evaluare, ANMDM își finalizează evaluarea, inclusiv decizia privind cererea, și informează în scris deținătorul cu privire la aprobarea sau respingerea variației/variațiilor (cu precizarea motivelor care stau la baza respingerii).

Art. 59. - (1) În cazul prezentării într-o singură cerere a unui grup de variații de tip II sau a unei sau mai multor variații de tip II grupate cu alte variații minore, ANMDM informează explicit deținătorul în privința variației/variațiilor aprobate sau respinse.

(2) Variațiile individuale pot fi retrase de către deținător din grupul care face obiectul cererii pe parcursul procedurii (înainte de finalizarea evaluării de către ANMDM).

Art. 60. - Dacă este necesar, în termen de două luni după aprobarea variației/variațiilor, ANMDM modifică autorizația/autorizațiile de punere pe piață în vederea includerii variației/variațiilor aprobate respective, cu condiția furnizării prealabile către ANMDM a documentelor necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață.

Art. 61. - Variația/variațiile majore de tip II aprobate pot fi implementate după ce deținătorul a fost informat cu privire la aprobarea variației/variațiilor de către ANMDM, cu condiția furnizării prealabile a documentelor necesare pentru modificarea autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață.

Art. 62. - Variațiile referitoare la aspecte legate de siguranță trebuie puse în aplicare într-un termen agreat între ANMDM și deținător.

II.4. Extensii de linie

Art. 63. - (1) Anexa I din *Regulamentul privind variațiile* stabilește o listă de modificări care trebuie considerate extensii de linie.

(2) În conformitate cu art. 19 din *Regulamentul privind variațiile*, astfel de cereri sunt evaluate în conformitate cu aceeași procedură folosită pentru eliberarea autorizației de punere pe piață inițială la care se referă.

(3) ANMDM aprobă extensia de linie ca o nouă autorizație de punere pe piață.

II.4.1. Depunerea cererilor de extensie de linie

Art. 64. - Cererile de extensie de linie trebuie depuse la ANMDM în vederea autorizării.

Art. 65. - (1) În cadrul unei singure notificări, deținătorii pot grupa cererea de autorizare a unei extensii de linie împreună cu cererea de aprobare a uneia sau mai multor variații privitoare la aceeași autorizație de punere pe piață, cu condiția încadrării într-unul dintre cazurile enumerate în anexa III la *Regulamentul privind variațiile*, sau în cazul în care ANMDM și-a exprimat anterior acordul referitor la aceasta.

(2) Cu toate acestea, *Regulamentul privind variațiile* nu prevede posibilitatea evaluării partajate pentru cererile de extensie de linie.

Art. 66. - În conformitate cu titlurile și numerotarea din formatul DTC-UE, cererea trebuie să conțină elementele următoare, la care se adaugă și elementele referitoare la plata tarifului de evaluare a extensiei de linie:

- a) scrisoare de intenție;
- b) formularul de plată a tarifului de evaluare;
- c) dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină date de identificare a extensiei de linie care face obiectul plății);
- d) formularul european de cerere de autorizare completat (publicat în *Instrucțiuni pentru solicitanți*) însoțit, dacă este cazul, de formularul european de cerere de variație tradus în limba română completat, cu detaliile autorizației de punere pe piață inițială la care se referă extensia de linie;
- e) date pentru susținerea extensiei de linie propuse; în *Instrucțiuni pentru solicitanți*, volumul 2A, capitolul I, anexa IV sunt disponibile câteva instrucțiuni privind studiile suplimentare corespunzătoare necesare în cazul cererilor de extensie de linie;
- f) modulul 1 complet, cu motivarea absenței datelor sau a documentelor incluse în secțiunea sau secțiunile relevante din modulul 1;
- g) o versiune actualizată a rezumatelor privind calitatea, a prezentărilor generale non-clinice și clinice sau un addendum la acestea, după cum este cazul; în cazul prezentării de rapoarte ale unor studii clinice sau non-clinice, chiar și în situația existenței unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente se includ în modulul 2;
- h) în cazul în care extensia afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: versiunea revizuită a informațiilor despre medicament prezentată în formatul corespunzător.

Art. 67. - Deținătorul depune la ANMDM documentele indicate la art. 66 în conformitate cu prevederile Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1448/2010 privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății nr. 895/2006 pentru aprobarea *Reglementărilor privind autorizarea de punere pe piață și supravegherea medicamentelor de uz uman*.

II.4.2. Evaluarea extensiilor de linie

Art. 68. - Orice cerere de extensie de linie în cadrul procedurii pur naționale este gestionată ca o cerere inițială de autorizare de punere pe piață în conformitate cu prevederile din Lege și Ordinul Ministrului Sănătății nr. 906/2006.

II.5. Vaccinurile antigripale de uz uman

Art. 69. - În cele ce urmează se prezintă recomandările privind aplicarea prevederilor art. 13f din *Regulamentul privind variațiile* în cazul actualizării anuale a vaccinurilor antigripale de uz uman.

Art. 70. - (1) Din cauza particularităților inerente ale fabricației vaccinurilor antigripale de uz uman, variațiilor anuale ale substanțelor active în vederea actualizării anuale a unui vaccin antigripal de uz uman li se aplică o procedură „rapidă” specială, astfel încât să se respecte recomandarea UE privind tulpina sau tulpinile care intră în compoziția vaccinurilor împotriva virusului gripal uman din sezonul următor.

(2) În plus, art. 21 din *Regulamentul privind variațiile* prevede o procedură specială de urgență în caz de pandemie.

Art. 71. - Toate celelalte variații ale vaccinurilor antigripale de uz uman urmează procedurile de variație prevăzute în alte secțiuni din prezentul ghid.

Art. 72. - Procedura „rapidă” constă din două etape:

- a) prima etapă constă în evaluarea datelor administrative și de calitate (rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, precum și documentația chimică, farmaceutică și biologică);
- b) a doua etapă constă în evaluarea datelor suplimentare, dacă este necesar.

Art. 73. - Deținătorilor de autorizații de punere pe piață li se recomandă discutarea în prealabil cu ANMDM a aspectelor privind actualizarea anuală.

II.5.1. Depunerea cererilor de variație pentru actualizarea anuală a vaccinurilor antigripale de uz uman

Art. 74. - Cererile de variație referitoare la schimbarea substanței active în vederea actualizării anuale a vaccinurilor antigripale de uz uman trebuie depuse la ANMDM în vederea aprobării.

Art. 75. - Cererea trebuie să conțină elementele următoare, în conformitate cu titlurile și numerotarea corespunzătoare formatului DTC-UE, precum și elementele referitoare la plata tarifului de evaluare:

- a) scrisoarea de intenție;
- b) formularul de plată a tarifului de evaluare;
- c) dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină date de identificare a variației care face obiectul plății);
- d) formularul european de cerere de variație tradus în limba română completat, cu detaliile autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață în cauză;
- e) o versiune actualizată a rezumatelor privind calitatea, a prezentărilor generale non-clinice și clinice sau un addendum la acestea, după cum este cazul; în cazul prezentării de rapoarte ale unor studii clinice sau non-clinice, chiar și în situația existenței unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente se includ în modulul 2;
- f) date pentru susținerea variației/variațiilor propuse.
- g) versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, prezentată în formatul corespunzător.

Art. 76. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate la art. 75 lit. c) - g), deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarifare completat.

II.5.2. Evaluarea variațiilor pentru actualizarea anuală a vaccinurilor antigripale de uz uman

Art. 77. - La primirea unei cereri de variație anuală a vaccinurilor antigripale de uz uman, ANMDM procedează după cum urmează.

Art. 78. - ANMDM verifică validitatea cererii de variație anuală a vaccinurilor antigripale de uz uman depuse și informează în scris deținătorul privind validarea/invalidarea

cererii, cu transmiterea motivelor invalidării sau a datei de începere a procedurii de evaluare, după cum este cazul.

Art. 79. - În cursul perioadei de evaluare, ANMDM poate trimite deținătorului o solicitare de informații suplimentare (în special date clinice sau de stabilitate); în acest caz, termenul de 45 de zile este suspendat până la furnizarea efectivă de către deținător a informațiilor solicitate.

Art. 80. - În termen de 45 de zile de la primirea unei cereri valide, ANMDM își finalizează evaluarea, inclusiv decizia privind cererea, și informează în scris deținătorul cu privire la aprobarea sau respingerea variației/variațiilor (cu precizarea motivelor care stau la baza respingerii).

Art. 81. - O dată cu aprobarea variației/variațiilor, ANMDM modifică autorizația/autorizațiile de punere pe piață în vederea includerii variației/variațiilor aprobate respective, cu condiția furnizării prealabile către ANMDM a documentelor necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață.

II.6 Restricții urgente din motive de siguranță

Art. 82. - Art. 22 din *Regulamentul privind variațiile* prevede că, în eventualitatea apariției vreunui risc pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor de uz uman, deținătorul poate institui provizoriu „restricții urgente din motive de siguranță”.

Art. 83. - (1) Restricțiile urgente din motive de siguranță se referă la una sau mai multe variații provizorii la termenii autorizației de punere pe piață, necesare ca urmare a apariției unor noi informații care afectează utilizarea medicamentului în condiții de siguranță.

(2) Aceste modificări de urgență se introduc ulterior prin intermediul unei variații corespunzătoare la termenii autorizației de punere pe piață.

Art. 84. - Deținătorul trebuie să înștiințeze imediat ANMDM cu privire la restricțiile care urmează a fi instituite.

Art. 85. - (1) Dacă ANMDM nu a ridicat niciun fel de obiecții în 24 de ore de la primirea respectivelor informații, restricțiile urgente din motive de siguranță sunt considerate aprobate.

(2) ANMDM informează în scris deținătorul despre aprobarea restricțiilor urgente din motive de siguranță.

(3) Acestea trebuie implementate într-un interval de timp agreat între ANMDM și deținător.

Art. 86. - Astfel de restricții urgente din motive de siguranță pot fi impuse și de către ANMDM în eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor de uz uman.

Art. 87. - Cererea de variație corespunzătoare, care reflectă restricțiile urgente din motive de siguranță (fie solicitate de către deținător, fie impuse de către ANMDM), trebuie transmisă cât mai curând de către deținător, în termen de maximum 15 zile.

Art. 88. - În termen de 24 ore după ce restricțiile urgente din motive de siguranță au fost aprobate de către ANMDM, deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarificare completat.

II.7. Declarație de conformitate în temeiul Regulamentului pediatric

Art. 89. - Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004¹ (denumit în continuare „Regulamentul pediatric”) prevede recompense:

- în temeiul alin. (1) al art. 36 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006, deținătorul unui brevet sau al unui certificat suplimentar de protecție are dreptul la o prelungire cu șase

¹ JO L 378, 27.12.2006, p. 1.

luni a perioadei prevăzute la alin. (1) și (2) ale art. 13 din Regulamentul (CEE) nr. 1768/92² [acum: Regulamentul (CE) nr. 469/2009] în anumite condiții, inclusiv la adăugarea la autorizația de punere pe piață a declarației menționată la alin. (3) art. 28 din Regulamentul pediatric (denumită în continuare „declarația de conformitate”).

Art. 90. - Prin urmare, pentru a beneficia de recompensele prevăzute la art. 36 din Regulamentul pediatric, poate fi necesară o variație în scopul includerii declarației de conformitate în autorizația de punere pe piață.

Art. 91. - (1) Art. 23a din Regulamentul privitor la variații simplifică procedura de includere a declarației de conformitate în autorizația de punere pe piață, astfel încât recompensele prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 să poată fi cerute cât mai curând posibil după îndeplinirea cerințelor prevăzute în Regulamentul pediatric.

(2) Astfel, în vederea includerii declarației de conformitate, deținătorii trebuie să depună la ANMDM o cerere de variație.

(3) După verificarea îndeplinirii tuturor condițiilor relevante, declarația de conformitate trebuie inclusă de către ANMDM în dosarul tehnic al autorizației de punere pe piață.

Art. 92. - În scopul asigurării securității juridice, în termen de 30 de zile de la încheierea evaluării relevante, ANMDM furnizează deținătorului o confirmare în scris a includerii declarației de conformitate în dosarul tehnic.

CAPITOLUL III

Recomandări referitoare la procedura de evaluare partajată

Art. 93. - Art. 20 din *Regulamentul privind variațiile* prevede posibilitatea ca deținătorul să includă într-o singură cerere aceeași variație de tip IB, aceeași variație de tip II sau același grup de variații corespunzătoare unuia dintre cazurile enumerate în Anexa III la *Regulamentul privind variațiile* sau agreeate cu ANMDM, și care nu conține nici o extensie de linie, care să afecteze:

- (i) mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura pur națională, deținute de același deținător în mai multe state membre; sau
- (ii) una sau mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura pur națională și una sau mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura centralizată, deținute de același deținător; sau
- (iii) una sau mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura pur națională și una sau mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura de recunoaștere mutuală, deținute de același deținător; sau
- (iv) una sau mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura pur națională, una sau mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura de recunoaștere mutuală și una sau mai multe autorizații de punere pe piață acordate prin procedura centralizată, deținute de același deținător.

Art. 94. - În vederea evitării repetării evaluării unor astfel de variații, s-a stabilit o procedură de evaluare partajată, prin care variația să fie evaluată de către o autoritate („autoritatea de referință”), aleasă dintre autoritățile competente ale statelor membre, respectiv de către Agenția Europeană a Medicamentelor (denumită în continuare, Agenție), în numele celorlalte autorități interesate.

Art. 95. - (1) În cazul în care cel puțin una dintre autorizațiile de punere pe piață în cauză s-a obținut prin procedură centralizată, agenția este autoritatea de referință (vezi secțiunea III.4).

² Din 6 iulie 2009, acest regulament a fost abrogat de Regulamentul (CE) nr. 469/2009.

(2) În toate celelalte cazuri, o autoritate națională competentă, desemnată de grupul de coordonare ținând seama de recomandarea deținătorului, acționează ca autoritate de referință (vezi secțiunea III.2).

Art. 96. - În scopul facilitării procesului de planificare a procedurii, deținătorii sunt încurajați să informeze agenția sau grupul de coordonare și autoritatea de referință propusă înainte de înaintarea unei cereri de variație sau privitoare la un grup de variații care vor face subiectul procedurii de evaluare partajată.

Art. 97. - (1) Pentru a putea beneficia de procedura de evaluare partajată, este necesar ca diferitelor medicamente în cauză să li se aplice aceeași variație/aceleași variații, fără necesitatea sau cu necesitatea unei evaluări minime a potențialului impact specific produsului.

(2) Prin urmare, în cazul în care „aceeași” variație/”aceleași” variații a/ale unor autorizații de punere pe piață diferite necesită prezentarea de date individuale de susținere pentru fiecare medicament în cauză sau o evaluare separată specifică produsului, astfel de variații nu pot beneficia de evaluări partajate.

III.1. Depunerea cererilor privind una sau mai multe variații în cadrul procedurii de evaluare partajată

Art. 98. - (1) Cererile referitoare la o variație sau la un grup de variații prezentate în vederea desfășurării unei evaluări partajate se depun conform celor prezentate în secțiunile 2.2 și 2.3 referitoare la variațiile minore de tip IB și de tip II din *Ghidului C(2013) 2804 cu privire la detaliile referitoare la diferitele categorii de variații, la aplicarea procedurilor menționate în capitolele II, IIa, III și IV din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei, din 24 noiembrie 2008, privind examinarea variațiilor la termenii autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele de uz uman și veterinar și la documentația de transmis în temeiul respectivelor proceduri* și trebuie transmise ca pachet unitar care să vizeze toate variațiile pentru toate medicamentele.

(2) Pachetul trebuie să includă o scrisoare comună de intenție și un formular comun de cerere, precum și documente pentru susținere separate pentru fiecare medicament în cauză și o versiune revizuită a informații despre medicament (dacă este cazul) pentru fiecare medicament în cauză.

(3) Acest lucru permite Agenției, ANMDM și celorlalte autorități naționale competente să actualizeze dosarul fiecărei autorizații de punere pe piață incluse în procedura de evaluare partajată cu informațiile relevante noi sau modificate.

Art. 99. - Cererea pentru includerea în procedura de evaluare partajată trebuie prezentată tuturor autorităților relevante, și anume ANMDM și tuturor celorlalte state membre în care sunt autorizate medicamentele respective sau ANMDM, tuturor celorlalte state membre în care sunt autorizate medicamentele respective și Agenției (în cazul procedurii centralizate).

III.2. Evaluarea partajată care nu implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

Art. 100. - (1) În situația în care deținătorul informează grupul de coordonare asupra unei viitoare proceduri de evaluare partajată care nu afectează nici o autorizație de punere pe piață acordată prin procedura centralizată, grupul de coordonare decide la următoarea sa întâlnire în privința autorității de referință, ținând cont de propunerea deținătorului, precum și asupra, dacă este cazul, unei alte autorități relevante care să asiste autoritatea de referință, în temeiul alin. (3) art. 20 din *Regulamentul privind variațiile*.

(2) Grupul de coordonare informează deținătorul cu privire la decizia prin care se desemnează ca autoritate de referință una dintre autoritățile naționale competente.

Art. 101 - La primirea unei cereri de evaluare partajată, autoritatea de referință, procedează după cum urmează

Art. 102. - (1) Autoritatea de referință confirmă primirea unei cereri valide privitoare la desfășurarea unei evaluări partajate.

(2) Imediat după confirmarea primirii unei cereri valide, autoritatea de referință declanșează procedura.

(3) Deținătorul și statele membre interesate sunt informate la declanșarea procedurii în privința calendarului.

Art. 103. - (1) De regulă, procedurile de evaluare partajată se încadrează într-o perioadă de evaluare de 60 de zile sau de 90 de zile pentru variațiile menționate în partea 2 a Anexei V din *Regulamentul privind variațiile*.

(2) Cu toate acestea, autoritatea de referință poate reduce perioada respectivă, în funcție de urgența situației, în special din motive legate de siguranță, sau o poate prelungi la 90 de zile pentru variațiile enumerate în partea 1 a Anexei V sau pentru gruparea variațiilor în conformitate cu lit. c) alin. (2) art. 7 sau cu lit. c) alin. (2) art. 13d din *Regulamentul privind variațiile*.

Art. 104. - (1) Autoritatea de referință pregătește o opinie conform calendarului anunțat și o transmite statelor membre interesate în vederea formulării de observații, precum și deținătorului, cu titlu informativ.

(2) Statele membre interesate își trimit observațiile în termenele stabilite în calendar.

Art. 105. - (1) Pe parcursul perioadei de evaluare, statul membru de referință poate solicita informații suplimentare deținătorului autorizației de punere pe piață.

(2) Cererea de informații suplimentare este trimisă deținătorului împreună cu un calendar în care se precizează data până la care deținătorul trebuie să trimită datele solicitate, precum și perioada extinsă de evaluare, dacă este cazul.

(3) În general, se aplică o perioadă de suspendare de o lună.

(4) Pentru perioadele mai lungi de suspendare, deținătorul trebuie să trimită spre aprobare statului membru de referință o solicitare justificată.

Art. 106. - (1) Procedura este suspendată până la primirea informațiilor suplimentare.

(2) Evaluarea răspunsurilor poate dura între 30 și 60 de zile, în funcție de complexitatea și cantitatea de date solicitate deținătorului.

Art. 107. - După primirea răspunsului deținătorului, statul membru de referință își finalizează proiectul de opinie și îl transmite statelor membre interesate în vederea formulării de observații, precum și deținătorului, cu titlu informativ.

III.3. Rezultatul evaluării partajate care nu implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

Art. 108. - Până la sfârșitul perioadei de evaluare, autoritatea de referință emite o opinie cu privire la cerere și informează statele membre interesate și deținătorul.

Art. 109. - (1) În cazul unei opinii pozitive, lista variațiilor despre care se consideră că nu pot fi aprobate se anexează opiniei (dacă este cazul).

(2) Există posibilitatea să se considere că variațiile pot fi aprobate numai pentru unele dintre medicamentele în cauză.

(3) În cazul unei opinii negative, motivele care stau la baza acesteia se justifică.

Art. 110. - (1) În termen de 30 de zile de la primirea opiniei, statele membre interesate recunosc opinia și informează în consecință autoritatea de referință, cu excepția cazului în care se identifică un risc grav potențial pentru sănătatea publică, care împiedică un stat membru interesat să recunoască opinia statului membru de referință.

(2) Statul membru care, în termen de 30 de zile de la primirea opiniei statului membru de referință, identifică un astfel de risc grav potențial trebuie să informeze statul membru de referință și să prezinte o declarație detaliată a motivelor care îi justifică poziția.

Art. 111. - (1) Autoritatea de referință transmite apoi cererea către grupul de coordonare în vederea aplicării, în caz de dezacord, a prevederilor alin. (3), (4) și (5) ale art. 737 din Lege

care transpun alin. (3), (4) și (5) ale art. 29 din Directiva 2001/83/CE și informează în consecință deținătorul și statele membre în cauză.

(2) Deținătorul nu are dreptul să inițieze o procedură de arbitraj.

Art. 112. - În cazul transmiterii spre arbitraj grupului de coordonare, procedura privind decizia referitoare la cererea de evaluare partajată este suspendată până la adoptarea unei decizii referitoare la procedura de arbitraj (incluzând, dacă este cazul, transmiterea spre arbitraj către Comitetul pentru medicamente de uz uman, denumit în continuare, Comitetul, în conformitate cu art. 32-34 din Directiva 2001/83/CE).

Art. 113. - În termen de 7 zile după comunicarea unei opinii pozitive privind variațiile, cu modificări ale rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării sau a prospectului, deținătorul trebuie să prezinte ANMDM și celorlalte state membre interesate traducerea textelor care cuprind informațiile referitoare la medicament.

Art. 114. - În termen de 30 de zile de la aprobarea opiniei sau, în cazul declanșării unei proceduri de arbitraj, de la notificarea acordului grupului de coordonare sau, după caz, de la decizia Comisiei Europene, ANMDM și celelalte statele membre interesate modifică în consecință autorizația/autorizațiile de punere pe piață, cu condiția furnizării prealabile către ANMDM și celelalte state membre interesate a documentelor necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață.

Art. 115. - Variația minoră/variațiile minore de tip IB aprobate prin intermediul procedurii de evaluare partajată pot fi implementate la primirea opiniei pozitive din partea autorității de referință.

Art. 116. - Variația/variațiile majore de tip II (inclusiv cele care conțin una sau mai multe variații minore de tip IB grupate) aprobate prin intermediul procedurii de evaluare partajată pot fi implementate în termen de 30 de zile de la primirea opiniei pozitive a autorității de referință, cu condiția furnizării prealabile către statele membre interesate a documentelor necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață.

Art. 117. - În cazurile în care cererea a făcut obiectul unei proceduri arbitraj, variația/variațiile nu se implementează decât în situația în care procedura de arbitraj a ajuns la concluzia că variația/variațiile se aprobă.

Art. 118. - Variațiile referitoare la aspecte de siguranță trebuie implementate într-un termen agreeat între autoritatea de referință și deținătorul autorizației de punere pe piață.

III.4. Evaluarea partajată care implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

Art. 119. - La primirea unei cereri de evaluare partajată care afectează cel puțin o autorizație de punere pe piață acordată prin procedura centralizată, agenția procedează după cum urmează.

Art. 120. - (1) Agenția confirmă primirea unei cereri valide privind desfășurarea unei evaluări partajate.

(2) Imediat după confirmarea primirii unei cereri valide, Agenția declanșează procedura.

(3) În momentul declanșării procedurii, deținătorul este informat în privința calendarului adoptat.

Art. 121. - Agenția desemnează un raportor (iar în anumite cazuri și un co-raportor) pentru procedura de evaluare.

Art. 122. - (1) În general, procedurile de evaluare partajată se încadrează într-o perioadă de evaluare de 60 de zile sau de 90 de zile pentru variațiile menționate în partea 2 a Anexei V din *Regulamentul privind variațiile*.

(2) Cu toate acestea, autoritatea de referință poate reduce perioada respectivă, în funcție de urgența situației, în special din motive legate de siguranță, sau o poate prelungi la 90 de zile pentru variațiile enumerate în partea 1 a Anexei V sau pentru gruparea variațiilor în conformitate cu lit. c) alin. (2) al art. 7 sau cu lit. c) alin. (2) al art. 13d.

Art. 123. - (1) În cursul perioadei de evaluare, Comitetul poate solicita informații suplimentare.

(2) Orice solicitare de informații suplimentare sau orice solicitare ulterioară este trimisă deținătorului împreună cu un calendar în care se precizează data până la care deținătorul trebuie să trimită datele solicitate, precum și perioada prelungită de evaluare, dacă este cazul.

Art. 124. - (1) Procedura este suspendată până la primirea informațiilor suplimentare.

(2) În general, se aplică o perioadă de suspendare de până la o lună.

(3) Pentru suspendări mai lungi de o lună, deținătorul trebuie să trimită Agenției o solicitare justificată în vederea aprobării de către Comitet.

Art. 125. - Pentru orice solicitare ulterioară de informații suplimentare, se aplică în general o suspendare suplimentară de până la o lună; în situații justificate, se poate recurge la o perioadă de maximum 2 luni.

Art. 126. - Evaluarea răspunsurilor de către Comitet poate dura între 30 și 60 de zile, în funcție de complexitatea și cantitatea de date furnizate de deținător.

Art. 127. - Dacă este cazul, la cererea Comitetului sau a deținătorului se pot furniza explicații orale.

III.5. Rezultatul evaluării partajate care implică medicamente autorizate prin procedura centralizată

Art. 128. - (1) Până la sfârșitul perioadei de evaluare, Agenția adoptă o opinie privind cererea, inclusiv raportul de evaluare.

(2) Agenția informează deținătorul și statele membre interesate (dacă este cazul).

(3) În cazul unui dezacord privitor la opinia formulată, deținătorii pot solicita o reevaluare a acesteia în conformitate cu procedura prevăzută la alin. (2) al art. 9 și la alin. (2) al art. 34 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Art. 129. - În cazul în care opinia Agenției este pozitivă iar variația/variațiile afectează termenii deciziei/deciziilor Comisiei Europene de acordare a autorizației de punere pe piață, agenția își transmite opinia către Comisia Europeană, precum și motivele care stau la baza acesteia și documentele necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață.

Art. 130. - (1) În cazul în care Agenția consideră că unele variații nu pot fi aprobate, lista variațiilor despre care se consideră că nu pot fi aprobate se anexează opiniei.

(2) Există posibilitatea să se considere că variațiile pot fi aprobate numai pentru unele dintre medicamentele în cauză.

Art. 131. - La primirea unei opinii pozitive de către ANMDM și celelalte state membre interesate, privitor la medicamentele autorizate în temeiul procedurii pur naționale, ANMDM și celelalte state membre interesate trebuie să aprobe opinia, să informeze Agenția în consecință și, dacă este necesar, să modifice autorizațiile naționale de punere pe piață în termen de 60 de zile, cu condiția furnizării prealabile a documentelor necesare pentru modificarea autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Art. 132. - Variația minoră/variațiile minore de tip IB (cu excepția celor grupate cu o variație sau cu mai multe variații majore de tip II) se pot implementa la primirea opiniei pozitive a Agenției.

Art. 133. - Variația/variațiile majore de tip II (și variația minoră/variațiile minore de tip IB grupate cu variația de tip II) pot fi implementate în termen de 30 de zile de la primirea opiniei pozitive din partea Agenției cu condiția:

a) furnizării prealabile către ANMDM și celelalte state membre interesate a documentelor necesare pentru modificarea autorizației/autorizațiilor de punere pe piață și

b) ca respectiva cerere să nu fi făcut obiectul unei proceduri de arbitraj.

CAPITOLUL IV.

ANEXA nr. 1

Art. 134. - Prezenta anexă este alcătuită din patru capitole care clasifică variațiile după cum urmează: A) Schimbări administrative; B) Schimbări privind calitatea; C) Schimbări privind siguranța, eficacitatea și farmacovigilența și D) Schimbări specifice ale dosarului standard al plasmei (PMF) și ale dosarului standard al antigenului vaccinal (VAMF).

Art. 135. - În situația în care este necesară o referire la variații specifice prevăzute în prezenta anexă, variația/variațiile în cauză se citează folosind următoarea codificare: X.N.x.n („codul variației”).

- X reprezintă litera majusculă a capitolului din prezenta anexă în care este/sunt inclusă/incluse variația/variațiile (de exemplu, A, B, C sau D)

- N reprezintă cifra romană a secțiunii din capitolul în care este/sunt inclusă/incluse variația/variațiile (de exemplu, I, II, III...)

- x reprezintă litera subsecțiunii din cadrul capitolului în care este/sunt inclusă/incluse variația/variațiile (de exemplu, a, b, c...)

- n reprezintă cifra atribuită unei anumite variații în prezenta anexă (de exemplu, 1, 2, 3...)

Art. 136. - Pentru fiecare capitol, prezenta anexă conține:

- o listă a variațiilor care se clasifică drept variații minore de tip IA sau ca variații majore de tip II, în conformitate cu definițiile prevăzute în cadrul art. 2 din *Regulamentul privind variațiile* și din anexa II la acesta; de asemenea, se menționează care dintre variațiile minore de tip IA necesită notificare imediată, în conformitate cu alin. (1) art. 8 din *Regulamentul privind variațiile*;

- o listă a variațiilor care se consideră variații minore de tip IB, remarcând faptul că, în conformitate cu prevederile art. 3 din *Regulamentul privind variațiile*, această categorie se aplică în mod implicit; în consecință, prezenta anexă nu încearcă să stabilească o listă exhaustivă pentru această categorie de variații.

Art. 137. - (1) Prezenta anexă nu acoperă clasificarea extensiilor de linie, acestea fiind prezentate în mod exhaustiv în Anexa I a *Regulamentului privind variațiile*.

(2) Toate modificările specificate în Anexa I a *Regulamentului privind variațiile* trebuie considerate extensii de linie ale autorizațiilor de punere pe piață; orice altă modificare nu poate fi clasificată ca atare.

Art. 138. - În situația neîndeplinirii uneia sau mai multor condiții stabilite în prezenta anexă pentru încadrarea în categoria variație minoră de tip IA, variația în cauză poate fi depusă ca o variație de tip IB („implicit de tip IB”), cu excepția cazului în care variația este clasificată în mod specific ca variație majoră de tip II în prezenta anexă sau într-o recomandare în conformitate cu art. 5 din *Regulamentul privitor la variații*, sau cu excepția cazului în care solicitantul consideră că variațiile pot avea impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză.

Art. 139. - În cazul în care ANMDM consideră că o variație depusă ca fiind „implicit de tip IB”, poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză, aceasta poate solicita reîncadrarea cererii într-o categorie superioară și gestionarea acesteia ca variație de tip II.

Art. 140. - (1) În sensul prezentei anexe, termenul „procedura de testare” are același sens cu termenul „procedură analitică”, iar termenul „limite” are același înțeles cu termenul „criterii de acceptare”.

(2) „Parametru din specificație” se referă la atributul de calitate pentru care sunt stabilite procedura de testare și limitele, cum ar fi analiza, identitatea, conținutul în apă.

(3) Prin urmare, adăugarea sau eliminarea unui parametru din specificație include metoda de testare și limitele sale aferente.

Art. 141. - În cazul în care solicitantul vizează mai multe modificări minore în același timp (de exemplu, ale aceleiași metode sau ale aceluiași proces sau material) sau în cazul actualizării majore a informațiilor de calitate referitoare la substanța activă sau medicament, la stabilirea clasificării corespunzătoare și depunerea variațiilor rezultate în consecință, acesta trebuie să țină cont de impactul global al modificărilor respective asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului.

Art. 142. - Datele pentru susținere specifice pentru variațiile de tip IB și de tip II depind de natura specifică a variației.

Art. 143. - (1) În plus, dacă o modificare conduce la o revizuire a rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării sau a prospectului (pentru care ghidul de față utilizează termenul comun de „informații despre medicament”), se consideră că această revizuire face parte din variația respectivă.

(2) În astfel de cazuri, cererea trebuie să fie însoțită de versiunea actualizată a informațiilor despre medicament și de traduceri aferente.

(3) Se depun machete sau mostre la ANMDM.

Art. 144. - (1) În cazul în care în dosarul medicamentului autorizat se face trimitere la „ediția curentă” a Farmacopeii Europene, nu este necesară notificarea ANMDM cu privire la actualizarea unei monografii.

(2) Solicitanților li se reamintește faptul că respectarea monografiei actualizate este obligatorie în termen de șase luni.

Art. 145. - (1) Orice schimbare a conținutului dosarului aflat la baza unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană se transmite Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor (European Directorate for the Quality of Medicines = EDQM).

(2) Apoi, în cazul revizuirii certificatului ca urmare a evaluării acestei modificări de către EDQM, autorizațiile de punere pe piață în cauză trebuie actualizate în consecință.

Art. 146. - (1) În ceea ce privește Secțiunea 1 *Medicamente biologice* din Partea a III-a *Medicamente speciale* din OMS nr. 906/2006 care transpune punctul 1 din Anexa I la Directiva 2001/83/CE, schimbările efectuate la nivelul dosarului standard al plasmăi - Plasma Master File (denumit în continuare „PMF”) și al dosarului standard al antigenului vaccinal - Vaccine Antigene Master File (denumit în continuare „VAMF”) urmează procedurile de evaluare pentru variațiile prevăzute în *Regulamentul privind variațiile*.

(2) Prin urmare, capitolul D din prezentele norme conține o listă a variațiilor specifice PMF sau VAMF.

(3) În urma evaluării acestor variații, autorizațiile de punere pe piață în cauză trebuie actualizate în conformitate cu capitolul B secțiunea V din prezenta anexă.

(4) În cazul în care documentația privind plasma umană utilizată ca materie primă pentru un medicament derivat din plasmă nu este depusă sub formă de PMF, variațiile referitoare la această materie primă, conform celor prezentate în dosarul de autorizare de punere pe piață, se gestionează în conformitate cu prezenta anexă.

Art. 147. - (1) În prezenta anexă, prin „variații ale dosarului privind autorizația de punere pe piață” se înțelege, adăugarea, înlocuirea sau eliminarea, cu excepția cazurilor în care există indicații specifice.

(2) Dacă modificările operate în dosar sunt doar de redactare, acestea nu se prezintă în general ca variație separată, ci se pot include într-o variație privind partea respectivă a dosarului; în astfel de cazuri, variațiile trebuie în mod clar identificate în formularul de cerere ca variații de redactare și se furnizează o declarație care să ateste faptul că variațiile de redactare în cauză nu schimbă conținutul părții respective a dosarului dincolo de sfera de aplicare a variației transmise; trebuie subliniat faptul că variațiile de redactare includ eliminarea textelor perimate sau redundante, dar nu și eliminarea parametrilor din specificație sau a descrierilor privind fabricația.

SUBIECTUL/SFERA DE APLICARE A SCHIMBĂRILOR	MODIFICARE
A. SCHIMBĂRI ADMINISTRATIVE	1-7
B. SCHIMBĂRI PRIVIND CALITATEA	
I. Substanța activă	
a) Fabricație	1-5
b) Controlul substanței active	1-2
c) Sistemul de închidere a recipientului	1-3
d) Stabilitatea	1
e) Spațiul optim de operare și protocolul de gestionare a schimbărilor post-autorizare	1-5
II. Medicamentul	1-6
a) Descriere și compoziție	1-5
b) Fabricație	1-5
c) Controlul excipienților	1-3
d) Controlul medicamentului	1-7
e) Sistemul de închidere a recipientului	1
f) Stabilitatea	1-5
g) Spațiul optim de proiectare și protocolul de gestionare a schimbărilor post-autorizare	1
h) Siguranța agenților advențiali	1-2
III. Monografiile CEP/TSE	1-3
IV. Dispozitive medicale	
V. Schimbări ale unei autorizații de punere pe piață ca urmare a altor proceduri de reglementare	1-2
a) PMF/VAMF	1
b) Arbitraj	1
C. SCHIMBĂRI PRIVIND SIGURANȚA, EFICACITATEA ȘI FARMACOVIGILENȚA	
Medicamente de uz uman	1-12
D. PMF/VAMF	1-23

A. SCHIMBĂRI ADMINISTRATIVE

A.1 Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului autorizației de punere pe piață	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2	IA _{NI}
Condiții			
1. Deținătorul autorizației de punere pe piață rămâne aceeași persoană juridică.			
Documente			
1. Un document oficial emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire sau noua adresă.			
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament.			

A.2 Schimbarea denumirii (inventate) a medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
b) pentru medicamente autorizate național		2	IB
Documente			
1. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament.			

A.3 Schimbarea denumirii substanței active sau a unui excipient	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1, 2	1, 2	IA _{NI}
Condiții			
1. Substanța activă/excipientul rămâne aceeași/aceiași.			
Documente			
1. Dovada acceptării de către OMS sau o copie a listei DCI. Dacă este cazul, dovada că schimbarea este conformă cu Farmacopeea Europeană. Pentru medicamentele din plante medicinale, o declarație din care să reiasă că denumirea respectă Ghidul privind la calitatea medicamentelor din plante medicinale și Prevederile ghidurilor privind declararea substanțelor și preparatelor din plante conținute în medicamentele din plante medicinale (cu utilizare tradițională).			
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament			

A.4 Schimbarea denumirii și/sau a adresei: fabricantului (inclusiv, dacă este cazul, a locului/ale locurilor de testare pentru controlul calității); sau a/ale deținătorului dosarului standard al substanței active (Active Substance Master File - ASMF); sau a/ale furnizorului substanței active, materialului de start, reactivului sau produsului intermediar utilizat în fabricarea substanței active (în cazul specificării în dosarul tehnic) dacă la dosarul autorizat nu este anexat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană; sau a/ale fabricantului unui excipient nou (în cazul specificării în dosarul tehnic)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2, 3	IA
Condiții			
1. Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație rămân aceleași.			
Documente			
1. Un document oficial emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire și/sau adresă.			
2. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
3. În cazul schimbării denumirii deținătorului dosarului standard al substanței active, o versiune actualizată a „scrisorii de acces”.			

A.5 Schimbarea denumirii și/sau adresei fabricantului/importatorului medicamentului [inclusiv a locului de eliberare a seriei sau de testare a seriei pentru control calității]	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Printre activitățile care intră în responsabilitatea fabricantului/importatorului se numără și eliberarea seriei	1	1, 2	IA _{NI}
b) Printre activitățile care intră în responsabilitatea fabricantului/importatorului nu se numără și eliberarea seriei	1	1, 2	IA
Condiții			
1. Locul de fabricație care face obiectul schimbării de denumire și/sau adresă și toate operațiunile de fabricare rămân aceleași.			
Documente			
1. Copie a versiunii modificate a autorizației de fabricație, dacă este disponibilă; sau un document oficial emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț sau, dacă nu, o agenție de reglementare) în care se menționează noua denumire și/sau adresă.			
2. Dacă este cazul, modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.			

A.6 Schimbarea codului ATC	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2	IA
Condiții			
1. Schimbare în urma alocării unui cod ATC de către OMS sau a modificării acestuia.			
Documente			
1. Dovada acceptării (de către OMS).			
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament			

A.7 Renunțarea la locurile de fabricație a unei substanțe active, unui produs intermediar sau unui medicament, la locul de ambalare, la fabricantul responsabil de eliberarea seriei, la locul de testare a seriei pentru controlul calității sau la furnizorul unui material de start, reactiv sau excipient (dacă se specifică în dosar)*	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1, 2	1, 2	IA
Condiții			
1. Păstrarea cel puțin a unui loc de fabricație/fabricant autorizat anterior care să îndeplinească aceeași funcție ca și cea eliminată/cele eliminate. Dacă este cazul, păstrarea în UE/AEE a cel puțin unui fabricant responsabil de eliberarea seriei în măsură să certifice testarea medicamentului în scopul eliberării seriei în UE/AEE.			
2. Eliminarea nu constituie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație.			
Documente			
1. Formularul de cerere de variație trebuie să precizeze în mod clar fabricantul „actual” (aprobați la autorizarea de punere pe piață sau ca urmare a unei variații) și fabricantul „propus”.			
2. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.			
*Observație: În cazul în care autoritățile și-au anunțat intenția de a efectua o inspecție, eliminarea locului în cauză trebuie notificată imediat.			

A.8 Modificarea datei de efectuare a auditului destinat verificării respectării bunei practici de fabricație (BPF) de către fabricantul substanței active*	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			IA
Documente			
1. Confirmarea în scris de către fabricantul medicamentului prin care să se ateste verificarea respectării de către fabricantul substanței active a principiilor și ghidurilor de bună practică de fabricație.			
*Observație: Această variație nu se aplică în cazul în care informațiile au fost transmise în alt mod către autorități, de exemplu, prin așa-numita „declarație a unei persoane calificate (PC)”.			

B. SCHIMBĂRI PRIVIND CALITATEA

B.I SUBSTANȚA ACTIVĂ

B.I.a) Fabricație

B.I.a.1 Schimbare la nivelul fabricantului unui material de start/unui reactiv/unui produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active sau schimbare la nivelul fabricantului substanței active (inclusiv a locurilor de testare pentru controlul calității, dacă este cazul), dacă la dosarul autorizat nu este anexat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Fabricantul propus face parte din același grup farmaceutic cu fabricantul deja autorizat	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA _{NI}
b) Adăugarea unui fabricant al substanței active, pe baza unui ASMF			II
c) Fabricantul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație fundamental diferite, care pot conduce la modificări importante ale caracteristicilor de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților, care necesită calificare, sau ale proprietăților fizico-chimice, cu influență asupra biodisponibilității			II
d) Fabricant nou de material pentru care este necesară o evaluare a siguranței virale și/sau a riscului TSE			II
e) Schimbarea se referă la o substanță activă biologică sau un material de start/un reactiv/un produs intermediar utilizat în fabricarea unui medicament biologic/imunologic			II
f) Schimbări la nivelul procesului de testare pentru controlul calității substanței active: înlocuirea sau adăugarea unui loc nou în care se efectuează controlul/testarea seriei	2, 4	1, 5	IA
g) Adăugarea unui nou fabricant al substanței active fără ASMF și care necesită actualizarea semnificativă a secțiunii din dosar referitoare la substanța activă respectivă			II
h) Adăugarea unui loc alternativ de sterilizare pentru substanța activă, care utilizează o metodă din Farmacopeea Europeană		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Introducerea unui loc nou de micronizare	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) Schimbări la nivelul procesului de testare pentru controlul calității unei substanțe active biologice: înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei, care să includă o metodă biologică/imunologică/imunochimică			II
k) Loc nou de păstrare a băncii de celule master și/sau a băncilor de celule de lucru		1, 5	IB
Condiții			
1. Specificațiile materialelor de start și reactivilor (inclusiv controalele procesului, metodele de analiză a tuturor materialelor) sunt identice cu cele deja autorizate. Specificațiile produșilor intermediari și substanțelor active (inclusiv controalele procesului, metodele de analiză a tuturor materialelor), metoda de preparare (inclusiv mărimea seriei) și calea de sinteză detaliată sunt identice cu cele deja autorizate.			

2.	Substanța activă nu este o substanță biologică/imunologică sau sterilă.
3.	Dacă în procesul de fabricație se utilizează materiale de origine umană sau animală, fabricantul nu folosește un furnizor nou pentru care este obligatorie evaluarea siguranței virale sau respectarea versiunii actuale a <i>Ghidului privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar</i> .
4.	Finalizarea reușită a transferului metodelor de la locul curent la cel nou.
5.	Specificațiile privind mărimea particulelor substanței active și metoda analitică corespunzătoare rămân aceleași.
Documente	
1.	Dacă este cazul, modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).
2.	O declarație din partea deținătorului autorizației de punere pe piață sau, după caz, a deținătorului ASMF, din care să reiasă următoarele: calea de sinteză (sau, pentru medicamentele din plante medicinale, dacă este cazul, metoda de preparare, sursa geografică, fabricația medicamentului din plante medicinale și etapele de fabricație), procedurile de control al calității și specificațiile substanței active și ale materialului de start/reactivului/produsului intermediar utilizate în procesul de fabricație a substanței active (dacă este cazul) sunt identice cu cele deja aprobate.
3.	Fie un certificat de conformitate TSE cu Farmacopeea europeană pentru orice sursă nouă de materiale sau, dacă este cazul, documente justificative din care să reiasă că sursa specifică a materialului cu risc de TSE a fost evaluată în prealabil de o autoritate competentă și s-a constatat că respectă versiunea actuală a <i>Ghidului privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar</i> . Informațiile trebuie să conțină următoarele: denumirea fabricantului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă, modul său de utilizare și autorizările anterioare.
4.	Datele de analiză a seriei (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) de substanță activă provenite de la fabricanții/locurile actuale și propuse.
5.	Formularul de cerere de variație trebuie să precizeze în mod clar fabricanții „actuali” (aprobați la autorizarea de punere pe piață sau ca urmare a unei variații) și „propuși”.
6.	O declarație a persoanei calificate (PC) reprezentând fiecare deținător de autorizație de fabricație indicat în cerere, dacă substanța activă este utilizată ca material de start, și o declarație a persoanei calificate (PC) a fiecărui deținător de autorizație de fabricație indicat în cerere ca fiind responsabil de eliberarea seriei. Aceste declarații trebuie să arate că fabricantul/fabricanții substanței active menționați în cerere își desfășoară activitatea în conformitate cu prevederile ghidurilor detaliate referitoare la buna practică de fabricație pentru materialele de start. În anumite împrejurări se poate accepta o declarație unică – vezi observația de la variația/variațiile nr. B.II.b.1.
7.	Dacă este cazul, un document prin care fabricantul substanței active se angajează să informeze deținătorul autorizației de punere pe piață în privința tuturor modificărilor procesului de fabricație, specificațiilor și procedurilor de testare a substanței active.
8.	Dovezi din care să rezulte că locul propus este autorizat în mod corespunzător pentru forma farmaceutică sau medicamentul sau operațiunea de fabricație în cauză, adică: În cazul unui loc de fabricație din UE/AEE: o copie a versiunii curente a autorizației de fabricație. O trimitere la baza de date EudraGMP este suficientă. În cazul unui loc de fabricație dintr-o țară din afara UE/SEE, care a încheiat un acord de recunoaștere mutuală (ARM) a bunei practici de fabricație (BPF) cu UE: un certificat BPF emis în ultimii 3 ani de către o autoritate competentă. În cazul unui loc de fabricație dintr-o țară din afara UE/AEE, care nu a încheiat un astfel de acord de recunoaștere mutuală: un certificat BPF emis în ultimii 3 ani de către un serviciu de inspecție al unuia dintre statele membre ale UE/AEE. O trimitere la baza de date EudraGMP este suficientă.

B.Ia.2 Schimbări la nivelul procesului de fabricație a substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbare minoră la nivelul procesului de fabricație a substanței active	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Schimbare majoră la nivelul procesului de fabricație a substanței active, care poate avea impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului			II

c) Schimbarea se referă la o substanță biologică/imunologică sau la utilizarea unei substanțe derivate chimic diferite în fabricarea unei substanțe biologice/imunologice, care poate avea un impact semnificativ asupra calității/siguranței și eficacității medicamentului, fără a avea legătură cu un protocol			II
d) Schimbarea se referă la un medicament din plante medicinale și implică modificarea oricăreia dintre următoarele elemente: sursa geografică, etapele de fabricație sau procesul de fabricație			II
e) Schimbare minoră la nivelul părții restrictive/închise a unui dosar standard al substanței active		1, 2, 3, 4	IB
Condiții			
1. Profilul calitativ sau cantitativ al impurităților sau proprietățile fizico-chimice nu suferă o modificare nefavorabilă/cu impact negativ asupra calității.			
2. Calea de sinteză rămâne identică, ceea ce înseamnă că produșii intermediari rămân aceiași și că în proces nu sunt utilizați reactivi, catalizatori sau solvenți noi. În cazul medicamentelor din plante medicinale, sursa geografică, producția substanței din plante și etapele de fabricație rămân aceleași.			
3. Specificațiile substanței active sau ale produșilor intermediari rămân nemodificate.			
4. Schimbarea este prezentată integral în partea deschisă (rezervată solicitantului) din dosarul standard al substanței active, dacă este cazul.			
5. Substanța activă nu este o substanță biologică/imunologică.			
6. Schimbarea nu se referă la sursa geografică, etapele de fabricație sau fabricația unui medicament din plante medicinale.			
7. Schimbarea nu se referă la partea restrictivă a unui dosar standard al substanței active.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE) și ale dosarului standard al substanței active autorizat (dacă este cazul), inclusiv o comparație directă între procesul curent și procesul nou.			
2. Datele de analiză a seriei (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) fabricate în conformitate cu procesul curent aprobat și procesul propus.			
3. Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active.			
4. O declarație din partea deținătorului autorizației de punere pe piață sau, după caz, a deținătorului ASMF, din care să reiasă că nu există schimbări ale profilului cantitativ și calitativ al impurităților sau ale proprietăților fizico-chimice, iar calea de sinteză și specificațiile substanței active sau ale produșilor intermediari rămân nemodificate.			
<i>Observație:</i> pentru B.I.a.2.b: în cazul substanțelor active chimice, aceasta se referă la modificări substanțiale ale căii de sinteză sau ale condițiilor de fabricație, care pot conduce la modificări importante ale caracteristicilor de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și cantitativ al impurităților care necesită calificare, sau proprietățile fizico-chimice cu impact asupra biodisponibilității.			

B.I.a.3 Schimbare la nivelul mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Creșterea de până la 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a seriei la momentul autorizării	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Reducerea de până la 10 ori	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Schimbarea impune evaluarea comparabilității unei substanțe active biologice/imunologice			II
d) Creșterea de peste 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a seriei la momentul autorizării		1, 2, 3, 4	IB
e) Mărimea seriei de substanță activă biologică/imunologică crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, duplicarea liniei).		1, 2, 3, 4	IB

1.	Orice schimbări referitoare la metoda de fabricație sunt numai cele impuse de creșterea sau reducerea mărimii seriei, de exemplu în urma utilizării unor echipamente de dimensiuni diferite.
2.	Pentru mărirea propusă a seriei trebuie să existe rezultate de testare conforme specificațiilor pentru cel puțin două serii.
3.	Medicamentul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.
4.	Schimbarea nu influențează în mod negativ reproductibilitatea procesului.
5.	Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.
6.	Specificațiile substanței active sau ale produșilor intermediari rămân aceleași.
7.	Substanța activă nu este sterilă.
8.	Mărirea seriei este cuprinsă în intervalul de până la zece ori mai mare comparativ cu mărirea seriei aprobată la autorizarea de punere pe piață sau în urma unei variații ulterioare asupra căreia nu s-a convenit că este o variație de tip IA.
Documente	
1.	Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).
2.	Numărul seriilor testate având mărirea de serie propusă.
3.	Datele de analiză (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin o serie de fabricație a substanței active sau produs intermediar, după caz, fabricate în mărirea curentă aprobată și în cea propusă. Datele de analiză pentru următoarele două serii industriale se depun la cerere, iar deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să raporteze dacă rezultatele sunt în afara specificațiilor (împreună cu propuneri de măsuri).
4.	Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active (și, după caz, ale produșilor intermediari).
5.	O declarație din partea deținătorului autorizației de punere pe piață sau, după caz, a deținătorului ASMF, din care să reiasă că schimbările în metodele de fabricație sunt doar cele impuse de creșterea sau reducerea mărimii seriei, de exemplu utilizarea unor echipamente de dimensiuni diferite, că schimbarea nu influențează în mod negativ reproductibilitatea procesului, nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate, iar specificațiile substanței active/produșilor intermediari rămân aceleași.

B.La.4 Schimbare la nivelul testărilor interfazice sau al limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Restrângerea limitelor interfazice	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adăugarea unor noi limite și teste interfazice	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Eliminarea unui test interfazic nesemnificativ	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Extinderea limitelor aprobate în cadrul testărilor interfazice, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active			II
e) Eliminarea unui test interfazic, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active			II
f) Adăugarea sau înlocuirea unui test interfazic ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condiții			
1.	Schimbarea nu constituie consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de revizuire a limitelor specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de autorizare de punere pe piață sau a unei proceduri pentru aprobarea unei variații de tip II).		
2.	Schimbarea nu constituie consecința unor evenimente neprevăzute apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă necalificată sau modificarea limitelor pentru impuritățile totale.		
3.	Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.		
4.	Procedura de testare rămâne aceeași sau procedura de testare suferă modificări minore.		
5.	Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.		

6.	Noua metodă de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).
7.	Parametrul din specificație nu se referă la un parametru critic, de exemplu la oricare dintre următorii parametri: dozare, impurități (cu excepția cazului în care un anumit solvent nu este, în mod cert, utilizat la fabricarea substanței active), oricare dintre caracteristicile fizice critice, de exemplu, dimensiunea particulelor, densitatea în stare brută sau după tasare, testul de identificare, apa, orice solicitare de schimbare a frecvenței testării.
Documente	
1.	Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).
2.	Tabel comparativ cu testele interfazice curente și propuse.
3.	Detalii privind orice nouă metodă analitică nedescrisă în farmacopee și date de validare, dacă sunt relevante.
4.	Datele de analiză a seriei pentru două serii industriale (3 serii industriale pentru medicamente biologice, dacă nu există alte justificări) ale substanței active pentru toți parametrii din specificație.
5.	Justificarea/evaluarea riscului de către deținătorul autorizației de punere pe piață sau, după caz, de către deținătorul ASMF care să demonstreze că testele interfazice nu sunt semnificative sau sunt perimate.
6.	Justificare prezentată de către deținătorul autorizației de punere pe piață sau, după caz, de către deținătorul ASMF pentru noul test interfazic și noile limite.

B.I.a.5 Schimbări ale substanței active a unui vaccin uman al gripei sezoniere, pre-pandemice sau pandemice	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Înlocuirea tulpinii/tulpinilor dintr-un vaccin uman al gripei sezoniere, pre-pandemice sau pandemice			II

B.I.b) Controlul substanței active

B.I.b.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unei substanțe active, material de start/produs intermediar/reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Restrângerea limitelor specificației pentru medicamentele care fac obiectul eliberării seriei de către autoritatea oficială de control	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{NI}
b) Restrângerea limitelor specificației	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Adăugarea unui nou parametru de testare, împreună cu metoda de testare corespunzătoare	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Eliminarea unui parametru de testare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active și/sau a medicamentului			II
f) Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației substanței active			II
g) Extinderea limitelor aprobate ale specificației pentru materiale de start/produși intermediari, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active și/sau a medicamentului			II
h) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția substanțelor active biologice sau imunologice) unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru pentru substanța activă, o schimbare în specificație de la referința internă la cea dintr-o farmacopee neoficială sau dintr-o farmacopee a unei țări terțe		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Condiții			
1. Modificarea nu constituie consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de revizuire a limitelor specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de autorizare de punere pe piață sau de aprobare a unei variații de tip II).			
2. Schimbarea nu constituie consecința unor evenimente neprevăzute apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă necalificată sau modificarea limitelor pentru impuritățile totale.			
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.			
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau procedura de testare suferă modificări minore.			
5. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
6. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologic (nu include metode microbiologice farmacopeice standard).			
7. Pentru orice material, schimbarea nu se referă la o impuritate genotoxică. În cazul în care implică substanța activă finală, fiind excluși solvenții reziduali care trebuie să fie în conformitate cu limitele ICH, orice control al unei noi impurități trebuie în conformitate cu Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru.			
8. Parametrul din specificație nu se referă la un parametru critic, de exemplu la oricare dintre următorii parametri: dozare, impurități (cu excepția cazului în care un anumit solvent nu este, în mod cert, utilizat la fabricarea substanței active), oricare dintre caracteristicile fizice critice, de exemplu, dimensiunea particulelor, densitatea în stare brută sau după tasare, testul de identificare, apa, orice solicitare de schimbare a frecvenței testării.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și cele propuse.			
3. Detalii privind orice nouă metodă analitică și date de validare, dacă sunt necesare.			

4.	Datele de analiză pentru două serii industriale (3 serii industriale pentru medicamente biologice, dacă nu există alte justificări) de substanță activă pentru toți parametrii din specificație.
5.	Dacă este cazul, date comparative ale profilului de dizolvare al medicamentului pentru cel puțin o serie pilot conținând substanța activă care respectă specificația curentă și specificația propusă. Pentru medicamentele din plante medicinale, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.
6.	Justificarea/Evaluarea riscului de către deținătorul autorizației de punere pe piață sau, după caz, de către deținătorul ASMF care să demonstreze că parametrul de testare este nesemnificativ sau este perimat.
7.	Justificare prezentată de către deținătorul autorizației de punere pe piață sau, după caz, de către deținătorul ASMF referitoare la noul parametru de testare și noile limite.

B.I.b.2 Schimbarea procedurii de testare a unei substanțe active sau a unui material de start/a unui reactiv/unui produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Eliminarea unei proceduri de testare a substanței active sau a unui material de start/a unui reactiv/unui produs intermediar, în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	7	1	IA
c) Alte schimbări ale procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unui reactiv, fără efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imuno-chimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică			II
e) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unei substanțe active sau a unui material de start/produs intermediar		1, 2	IB
Condiții			
1. Efectuarea de studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante, ale căror rezultate să arate că versiunea actualizată a procedurii de testare este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.			
2. Nu s-au constatat schimbări ale limitelor impurităților totale; nu se detectează impurități necalificate noi.			
3. Metoda de analiză rămâne aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă).			
4. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță biologică activă (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).			
5. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
6. Substanța activă nu este o substanță biologică/imunologică.			
7. Pentru parametrul din specificație există o procedură alternativă de testare deja autorizată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA (NI).			
Documente			
1. Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).			
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate de analiză comparative care să demonstreze echivalența dintre procedura de testare curentă și cea propusă. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.			

B.Lc) Sistemul de închidere a recipientului

B.Lc.1 Schimbare la nivelul ambalajului primar al substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Compoziție calitativă și/sau cantitativă	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Compoziție calitativă și/sau cantitativă în cazul unei substanțe active biologice/imunologice sterile și necongelate			II
c) Substanțe active lichide (nesterile)		1, 2, 3, 5, 6	IB
Condiții			
1. Proprietățile relevante ale materialului din care este fabricat ambalajul propus trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului autorizat.			
2. Demararea de studii relevante privind stabilitatea în condiții ICH și evaluarea parametrilor relevanți de stabilitate pe cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la momentul implementării, solicitantul are la dispoziție date adecvate de stabilitate la cel puțin trei luni. Cu toate acestea, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea la trei luni nu mai sunt necesare în această etapă. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele furnizate imediat ANMDM dacă nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificației la sfârșitul perioadei de valabilitate/de retestare (împreună cu propunerea de măsuri).			
3 Substanțele active sterile, lichide și biologice/imunologice sunt excluse.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea, de exemplu la O ₂ , CO ₂ , umiditate), inclusiv o declarație că materialul în cauză respectă cerințele farmaceutice sau legislației comunitare în vigoare privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimentele.			
3. În caz de necesitate, trebuie prezentată o dovadă din care să rezulte lipsa de interacțiune dintre conținut și materialul ambalajului (de exemplu, nu există migrări ale componentelor materialului propus și nu există pierderi de medicament în materialul ambalajului), inclusiv o declarație că materialul în cauză respectă cerințele farmaceutice sau legislației comunitare în vigoare privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimentele.			
4. O declarație din partea deținătorului autorizației de punere pe piață sau, după caz, a deținătorului ASMF, din care să reiasă că studiile de stabilitate solicitate s-au inițiat în condițiile ICH (cu indicarea numărului seriilor în cauză) și că, după caz, la momentul implementării, solicitantul avea la dispoziție minimul necesar de date de stabilitate satisfăcătoare care nu au indicat existența vreunei probleme. De asemenea, se oferă garanții referitoare la finalizarea studiilor și la transmiterea imediată a datelor către autoritățile competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu propuneri de măsuri).			
5. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, la parametrii de stabilitate relevanți, referitoare la cel puțin două serii pilot sau industriale, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu asigurări referitoare la finalizarea studiilor și la transmiterea imediată a datelor către autoritățile competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de retestare aprobate (împreună cu propuneri de măsuri).			
6. O comparație între specificațiile curente și cele propuse ale ambalajului primar, dacă este cazul.			

B.Lc.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor specificației ambalajului primar al substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Restrângerea limitelor specificației	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adăugarea unui parametru de testare nou și a metodei de testare corespunzătoare	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	1, 2	1, 2, 5	IA

d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condiții			
1. Schimbarea nu constituie consecința unui angajament de revizuire a limitelor specificațiilor asumat în evaluările anterioare (de exemplu, în timpul procedurii de autorizare de punere pe piață sau a unei proceduri de aprobare a unei variații de tip II), dacă nu a fost evaluată și acceptată în prealabil în cadrul unei măsuri de urmărire ulterioară.			
2. Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației materialului ambalajului sau în timpul păstrării substanței active.			
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curent aprobate.			
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau procedura de testare suferă modificări minore.			
5. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și cele propuse.			
3. Detalii privind orice nouă metodă analitică și date de validare, dacă sunt necesare.			
4. Datele de analiză a seriei pentru două serii de ambalaj primar pentru toți parametrii din noua specificație.			
5. Justificarea/Evaluarea riscului de către deținătorul autorizației de punere pe piață sau, după caz, de către deținătorul ASMF, care să demonstreze că parametrul de testare este nesemnificativ sau este perimat.			
6. Justificare prezentată de deținătorul autorizației de punere pe piață sau, după caz, de către deținătorul ASMF referitoare la noul parametru de testare și noile limite			

B.Ic.3 Schimbare în procedura de testare a ambalajului primar al substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	1, 2, 3,	1, 2	IA
b) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	5	1	IA
Condiții			
1. Efectuarea de studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante, ale căror rezultate să arate că versiunea actualizată a procedurii de testare este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.			
2. Metoda de analiză rămâne aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă).			
3. Orice nouă metodă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
4. Substanța activă/Medicamentul nu sunt biologice/imunologice.			
5. Pentru parametrul din specificație este deja aprobată o procedură de testare alternativă, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA (NI).			
Documente			
1. Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DCT-UE), inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare.			
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate ale analizei comparative care să demonstreze echivalența dintre testul curent și cel propus. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.			

B.I.d) Stabilitatea

B.I.d.1 Schimbare la nivelul perioadei de retestare/păstrare sau a condițiilor de păstrare a substanței active, în lipsa din dosarul autorizat a unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană, care să includă perioada de retestare	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Perioadă de retestare/păstrare			
1. Reducere	1	1, 2, 3	IA
2. Extinderea perioadei de retestare pe baza extrapolării rezultatelor unui studiu de stabilitate efectuat în alte condiții decât cele prevăzute de ghidurile ICH*			II
3. Extinderea perioadei de păstrare a unei substanțe active biologice/imunologice, care nu este în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat.			II
4. Extinderea sau introducerea unei perioade de retestare/păstrare susținute de date de stabilitate în timp real		1, 2, 3	IB
b) Condiții de păstrare			
1. Trecerea la condiții de păstrare mai restrictive a substanței active	1	1, 2, 3	IA
2. Schimbarea condițiilor de păstrare ale unei substanțe active biologice/imunologice, în situația în care studiile de stabilitate nu s-au efectuat conform cu protocolul de stabilitate aprobat			II
3. Schimbarea condițiilor de păstrare a substanței active		1, 2, 3	IB
c) Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat	1, 2	1, 4	IA
Condiții			
1. Schimbarea nu trebuie determinată de evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.			
2. Schimbările nu se referă la o extindere a criteriilor de acceptare a parametrilor testați, la o eliminare a parametrilor care indică stabilitatea sau la reducerea frecvenței de testare.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE). Acestea trebuie să conțină rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în timp real, în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante privind stabilitatea, pe cel puțin două (trei, în cazul medicamentelor biologice) serii pilot sau industriale ale substanței active, ambalate în materialul de ambalaj aprobat, care să acopere perioada de retestare solicitată sau condițiile de păstrare solicitate.			
2. O declarație prin care se confirmă efectuarea de studii de stabilitate în conformitate cu protocolul curent aprobat. Studiile trebuie să arate că specificațiile relevante aprobate continuă să fie îndeplinite.			
3. Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active.			
4. Justificarea schimbărilor propuse.			
* <i>Observație:</i> Perioada de retestare nu se aplică în cazul substanței active biologice/imunologice			

B.I.e) Spațiul optim de proiectare și protocolul de gestionare a schimbărilor post-autorizare

B.I.e.1 Introducerea unui nou spațiu optim de proiectare sau extinderea unui spațiu optim de proiectare aprobat pentru substanța activă, cu privire la:	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) fabricarea substanței active în cadrul unei singure unități operative, inclusiv testele și/sau procedurile de testare interfazică rezultate		1, 2, 3	II
b) proceduri de testare pentru materialele de start/reactivi/produși intermediari și/sau substanța activă		1, 2, 3	II

Documente	
1.	Spațiul optim de proiectare a fost proiectat în conformitate cu prevederile ghidurilor științifice europene și internaționale relevante. Rezultate ale studiilor de dezvoltare a medicamentului, a procesului de fabricație și de dezvoltare analitică (de exemplu, trebuie studiată interacțiunea diferiților parametri care formează spațiul optim de proiectare, inclusiv o evaluare a riscului și studii multivariate, după caz), care demonstrează, dacă este cazul, înțelegerea sistematică a atributelor materialului, a parametrilor procesului în privința atributelor critice de calitate a substanței active.
2.	O descriere a spațiului optim de proiectare sub forma unui tabel, care să includă variabilele (atributele materialului și parametrii procesului, după caz) și intervalele propuse ale acestora.
3.	Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).

B.I.e.2 Introducerea unui protocol post-autorizare de gestionare a schimbărilor în cazul substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1, 2, 3	II
Documente			
1.	O descriere detaliată a schimbării propuse.		
2.	Protocol de gestionare a schimbărilor în legătură cu substanța activă.		
3.	Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).		

B.I.e.3 Eliminarea unui protocol aprobat de gestionare a schimbărilor în cazul substanței active	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2	IA _{NI}
Condiții			
1. Eliminarea protocolului aprobat de gestionare a schimbărilor în cazul substanței active nu este rezultatul unor evenimente neașteptate sau a abaterii de la specificații în timpul implementării schimbării/schimbărilor descrise în protocol și nu influențează informațiile deja aprobate din dosar.			
Documente			
1. Justificarea eliminării propuse.			
2. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			

B.I.e.4 Modificări ale unui protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Variații majore la un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor			II
b) Variații minore la un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor care nu afectează strategia definită în protocol		1	IB
Documente			
1.	O declarație din care să reiasă că orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent. În plus, o declarație din care să reiasă că nu este necesară o evaluare a comparabilității pentru medicamentele biologice/imunologice.		

B.I.e.5 Implementarea schimbărilor prevăzute într-un protocol de gestionare a schimbărilor aprobat	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Implementarea schimbării nu necesită date justificative suplimentare	1	1, 2, 4	IA _{NI}
b) Implementarea schimbării necesită date justificative suplimentare		1, 2, 3, 4	IB

c) Implementarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condiții			
1. Schimbarea propusă a fost efectuată în deplină conformitate cu protocolul de gestionare a schimbărilor aprobat.			
Documente			
1. Referire la protocolul de gestionare a schimbărilor aprobat.			
2. O declarație care atestă că schimbarea este conformă cu protocolul de gestionare a schimbărilor aprobat și că rezultatele studiului îndeplinesc criteriile de acceptare specificate în protocol. În plus, o declarație din care să reiasă că nu este necesară o evaluare a comparabilității pentru medicamentele biologice/imunologice.			
3. Rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu protocolul de gestionare a schimbărilor aprobat.			
4. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
5. Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active.			

B.II. MEDICAMENTUL

B.II.a) Descriere și compoziție

B.II.a.1 Schimbarea sau adăugarea de inscripționări, ștanțări sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea unor cerneluri utilizate pentru marcarea medicamentelor.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Modificări ale inscripționărilor, ștanțărilor sau altor marcaje	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{NI}
b) Modificări ale șanțurilor/liniilor mediane destinate divizării în doze egale		1, 2, 3	IB
Condiții			
1. Specificațiile la eliberare și pentru perioada de valabilitate a medicamentului nu s-au modificat (cu excepția aspectului).			
2. Cernelurile trebuie să respecte legislația farmaceutică în vigoare.			
3. Șanțurile/liniile mediane nu sunt destinate divizării în doze egale.			
4. Marcajele medicamentului folosite pentru diferențierea concentrațiilor nu se elimină complet.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), includerea unei schițe detaliate sau a unei descrieri detaliate în scris a aspectului nou și a celui curent, precum și versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.			
2. Mostre de medicament, când este cazul (vezi cerințele României din IPS cu privire la transmiterea mostrelor).			
3. Rezultatele testelor corespunzătoare prevăzute de Farmacopeea Europeană, care demonstrează echivalența în ceea ce privește dozajul corect/caracteristicile.			

B.II.a.2 Schimbarea formei sau dimensiunilor formei farmaceutice	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Comprimate cu eliberare imediată, capsule, supozitoare și ovule	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{NI}
b) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită și comprimate prevăzute cu linie mediană cu rol de divizare în doze egale		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Adăugarea unui nou kit pentru un preparat radiofarmaceutic cu un alt volum de umplere			II
Condiții			
1. Dacă este cazul, profilul de dizolvare al medicamentului reformulat este comparabil cu cel al medicamentului anterior. În cazul medicamentelor din plante medicinale, pentru care nu se efectuează testul de dizolvare, timpul de dezagregare a medicamentului nou este comparabil cu cel al medicamentului anterior.			
2. Specificațiile la eliberare și pentru perioada de valabilitate a medicamentului nu s-au modificat (cu excepția dimensiunilor).			

3.	Compoziția calitativă și cantitativă și masa medie rămân nemodificate.
4.	Schimbare nu se referă la un comprimat prevăzut cu linie mediană cu rol de divizare în doze egale.
Documente	
1.	Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), includerea unei schițe detaliate a aspectului curent și a celui propus, precum și versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, după caz.
2.	Date comparative de dizolvare pentru cel puțin o serie pilot având dimensiunile curente și propuse [fără diferențe semnificative privind comparabilitatea, vezi prevederile ghidurilor de biodisponibilitate relevante pentru medicamentele de uz uman]. În cazul medicamentelor din plante medicinale, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.
3.	Justificarea pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență, conform prevederilor ghidurilor de biodisponibilitate relevante pentru medicamentele de uz uman.
4.	Mostre de medicament, când este cazul (vezi cerințele României din IPS cu privire la transmiterea mostrelor).
5.	Rezultatele testelor corespunzătoare prevăzute de Farmacopeea Europeană, care demonstrează echivalența în ceea ce privește dozajul corect/caracteristicile.
<i>Observație:</i> Pentru B.II.a.2.c), se reamintește solicitanților că orice modificare a „concentrației” medicamentului necesită depunerea unei cereri de extensie de linie.	

B.II.a.3 Schimbări ale compoziției (la nivelul excipienților) medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbări în compoziția sistemului de aromatizare sau colorare			
1. Adăugare, eliminare sau înlocuire	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA _{NI}
2. Creștere sau scădere	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
b) Alți excipienți			
1. Orice modificare minoră a compoziției cantitative a medicamentului în ceea ce privește excipienții.	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Modificări cantitative sau calitative ale unuia sau mai multor excipienți, care pot avea efect semnificativ asupra siguranței, calității sau eficacității medicamentului.			II
3. Modificare privind un medicament biologic/imunologic			II
4. Orice excipient nou care include utilizarea unor materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea datelor privind siguranța virală sau a riscului de TSE.			II
5. Modificare susținută printr-un studiu de bioechivalență.			II
6. Înlocuirea unui singur excipient cu un excipient comparabil, cu aceleași caracteristici funcționale și în cantitate similară.		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB
Condiții			
1. Nu există modificări ale caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, precum timpul de dezagregare sau profilul de dizolvare.			
2. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii masei totale trebuie făcută prin intermediul unui excipient care reprezintă o parte majoră din formularea medicamentului.			
3. Specificațiile medicamentului au fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul/mirosul/gustul și, dacă este cazul, eliminarea unui test de identificare.			

4.	Inițierea de studii de stabilitate în condiții ICH (cu indicarea numărului seriilor) și evaluarea parametrilor de stabilitate relevanți pentru cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, precum și existența datelor corespunzătoare de stabilitate pe cel puțin trei luni (în momentul implementării variațiilor tip IA și în momentul notificării variațiilor tip IB), profilul de stabilitate fiind similar celui curent. Se prezintă angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propuneri de măsuri). În plus, dacă este cazul, se efectuează teste de fotostabilitate.
5.	Toate componentele noi propuse trebuie să îndeplinească dispozițiile directivelor relevante (de exemplu, Directiva 94/36/EC și Directiva 2008/128/EC pentru coloranții utilizați în produsele alimentare și Directiva 88/388/EC pentru aromatizanți).
6.	Niciun component nou nu include materiale de origine umană sau animală pentru care este obligatorie evaluarea datelor privind siguranța virală sau respectarea versiunii actuale a <i>Ghidului privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar</i> .
7.	După caz, schimbarea nu afectează diferențierea concentrațiilor și nu are impact negativ asupra acceptabilității gustului pentru formulările pediatrice.
8.	Profilul de dizolvare pentru noul medicament determinat pe minim două serii la scară pilot este comparabil cu cel al medicamentului curent [fără diferențe semnificative cu privire la comparabilitate, vezi prevederile ghidurilor de biodisponibilitate relevante pentru medicamentele de uz uman]. În cazul medicamentelor din plante medicinale pentru care testul de dizolvare nu se efectuează, timpul de dezagregare a medicamentului nou este comparabil cu cel al medicamentului curent.
9.	Schimbarea nu este rezultatul unor probleme de stabilitate și/sau nu trebuie să contribuie la apariția unor probleme de siguranță, precum diferențierea concentrațiilor.
10.	Medicamentul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.
Documente	
1.	Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv metoda de identificare pentru orice colorant nou, dacă este cazul, precum și versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, după caz.
2.	O declarație din care să reiasă că studiile de stabilitate solicitate s-au inițiat în condiții ICH (cu indicarea numărului seriilor în cauză) și că, după caz, la momentul implementării, solicitantul avea la dispoziție minimul necesar de date corespunzătoare de stabilitate care nu au indicat existența vreunei probleme. De asemenea, se prezintă angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propuneri de măsuri).
3.	Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, pentru parametrii de stabilitate relevanți, pe cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propuneri de măsuri).
4.	Mostre de medicament, când este cazul (vezi cerințele României din IPS cu privire la transmiterea mostrelor).
5.	Un certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru orice component nou de origine animală susceptibil de risc de TSE sau, dacă este cazul, documente justificative din care să rezulte că sursa specifică a materialului cu risc de TSE a fost evaluată în prealabil de către autoritatea competentă și s-a constatat că respectă recomandările versiunii actuale a <i>Ghidului privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar</i> . Pentru fiecare material de acest tip se includ următoarele informații: denumirea fabricantului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea sa.
6.	Date care să demonstrează că noul excipient nu interferează cu metodele de testare din specificațiile medicamentului, dacă este cazul.
7.	Trebuie să fie prezentată o justificare a schimbării/alegerii excipienților etc. printr-o dezvoltare farmaceutică adecvată (inclusiv a aspectelor de stabilitate și conservare antimicrobiană, dacă este cazul).
8.	Pentru formele farmaceutice solide, date comparabile privind profilul de dizolvare referitoare la cel puțin două serii pilot ale medicamentului în compoziția nouă și curentă. Pentru medicamentele din plante medicinale, se pot accepta date privind dezagregarea comparativă.

9. Justificarea pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență, conform versiunii curente a Ghidului de investigare a bioechivalenței.

B.II.a.4 Modificare în masa filmului de acoperire în cazul formelor farmaceutice orale sau modificare în masa învelișului capsulelor	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Forme farmaceutice solide cu administrare orală	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită, al căror film de acoperire este un factor critic pentru mecanismul de eliberare			II
Condiții			
1. Profilul de dizolvare al medicamentului nou determinat pe cel puțin două serii pilot este comparabil cu profilul medicamentului curent. În cazul medicamentelor din plante medicinale, pentru care testul de dizolvare nu se efectuează, timpul de dezintegrare al medicamentului nou este comparabil cu cel al medicamentului curent.			
2. Filmul de acoperire nu reprezintă un factor critic în mecanismul de eliberare.			
3. Specificațiile medicamentului au fost actualizate doar în ceea ce privește masa și dimensiunile, dacă este cazul.			
4. Inițierea de studii de stabilitate în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante pe cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, iar solicitantul are la dispoziție în momentul implementării date adecvate privind stabilitatea la cel puțin trei luni și există angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propuneri de măsuri).			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. O declarație din care să reiasă că studiile de stabilitate solicitate s-au inițiat în condiții ICH (cu indicarea numărului seriilor în cauză) și că, după caz, la momentul implementării, solicitantul avea la dispoziție minimul necesar de date corespunzătoare de stabilitate care nu au indicat existența vreunei probleme. De asemenea, se prezintă angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propuneri de măsuri). În plus, dacă este cazul, se efectuează teste de fotostabilitate.			

B.II.a.5 Schimbare a concentrației unui medicament parenteral cu utilizare totală, în doză unică, a cărei cantitate de substanță activă pe unitate dozată (concentrația) rămâne aceeași	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II

B.II.a.6 Eliminarea din cutie a ambalajului primar care conține solventul/diluantul	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1, 2	IB
Documente			
1 Justificarea eliminării, inclusiv o declarație privind metodele alternative de obținere a solventului/diluantului necesare pentru utilizarea medicamentului în condiții de siguranță și eficacitate.			
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament.			

B.II.b) Fabricație

B.II.b.1 Înlocuirea sau adăugarea unui loc de fabricație pentru o parte sau întreg procesul de fabricație a medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației

a) Locul de ambalare secundară	1, 2	1,3, 8	IA _{NI}
b) Locul de ambalare principală	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{NI}
c) Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, testării seriei pentru controlul calității și a ambalării secundare, pentru medicamente biologice/imunologice sau pentru forme farmaceutice obținute prin procese de fabricație complexe.			II
d) Loc de fabricație care necesită o inspecție inițială sau o inspecție specifică medicamentului			II
e) Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, a testării seriei pentru controlul calității și a ambalării primare și secundare pentru medicamente nesterile.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, a testării seriei pentru controlul calității și a ambalării secundare pentru medicamente sterile (inclusiv cele fabricate în mediu aseptice), cu excepția medicamentelor biologice/imunologice.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Condiții

1. Inspecții cu rezultate satisfăcătoare efectuate în ultimii trei ani de către un serviciu de inspecție aparținând unuia din statele membre ale UE/AEE sau unei țări care a încheiat un acord de recunoaștere mutuală (ARM) a bunei practici de fabricație (BPF) cu UE.
2. Locul autorizat corespunzător (pentru fabricarea formei farmaceutice sau a medicamentului în cauză).
3. Medicamentul în cauză nu este steril.
4. Dacă este cazul (de exemplu, pentru suspensii și emulsii), există o schemă de validare sau a fost efectuată o validare a procesului de fabricație la noul loc, în conformitate cu protocolul curent, pentru cel puțin trei serii industriale.
5. Medicamentul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.

Documente

1. Dovezi din care să rezulte că locul propus este autorizat în mod corespunzător pentru forma farmaceutică sau medicamentul în cauză:
În cazul unui loc de fabricație din UE/AEE: o copie a versiunii curente a autorizației de fabricație. O trimitere la baza de date EudraGMP este suficientă.
În cazul unui loc de fabricație dintr-o țară din afara UE/AEE, care a încheiat un acord de recunoaștere mutuală (ARM) a bunei practici de fabricație (BPF) cu UE: un certificat BPF emis în ultimii 3 ani de către o autoritate competentă.
În cazul unui loc de fabricație dintr-o țară din afara UE/AEE, care nu a încheiat un astfel de acord de recunoaștere mutuală: un certificat BPF emis în ultimii 3 ani de către un serviciu de inspecție al unuia dintre statele membre ale UE/AEE. O trimitere la baza de date EudraGMP este suficientă.
2. Dacă este cazul, se indică numărul seriilor, mărimea corespunzătoare a seriilor și data de fabricație a seriilor (≥ 3) utilizate în studiul de validare și se depun datele de validare sau protocolul (schema) de validare.
3. Formularul de cerere de variație trebuie să precizeze în mod clar fabricanții „actuali” (aprobați la autorizarea de punere pe piață sau ca urmare a unei variații) și „propuși”.
4. O copie a specificațiilor la eliberare și pentru perioada de valabilitate, aprobate, dacă sunt relevante.
5. Datele de analiză pentru o serie industrială și două serii pilot care simulează procesul de fabricație (sau două serii industriale) și date comparative privind ultimele trei serii de la locul curent; datele privind următoarele două serii industriale trebuie să fie disponibile la cerere sau să fie raportate dacă nu respectă specificațiile (împreună cu propuneri de măsuri).
6. Pentru formulările semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă în formă nedizolvată, datele de validare corespunzătoare, inclusiv imaginea microscopică a distribuției mărimii particulelor și a morfologiei sau orice altă tehnică imagistică.

7.	i) Dacă substanța activă se utilizează ca material de start la noul loc de fabricație – o declarație a persoanei calificate (PC) de la locul responsabil de eliberarea seriei din care să reiasă că substanța activă este fabricată în conformitate cu prevederile ghidurilor detaliate adoptate de Uniune privind bunele practici de fabricație pentru materialele de start. ii) În plus, dacă noul loc de fabricație se află în UE/AEE și utilizează substanța activă ca material de start – o declarație a persoanei calificate (PC) de la noul loc de fabricație din care să reiasă că substanța activă utilizată este fabricată în conformitate cu prevederile ghidurilor detaliate adoptate de Uniune privind bunele practici de fabricație pentru materialele de start.
8.	Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).
9.	Dacă locul de fabricație și locul de ambalare primară sunt diferite, se specifică și se validează condițiile de transport și păstrare a produsului vrac.
Observații	
În cazul schimbării sau adăugării unui loc nou de fabricație într-o țară din afara UE/AEE, care nu a încheiat un acord de recunoaștere mutuală a BPF cu UE, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață li se recomandă să consulte autoritatea competentă relevantă înainte de depunerea cererii de variație și să furnizeze informații privind toate inspecțiile anterioare ale UE/AEE din ultimii 2-3 ani și/sau orice inspecție planificată a UE/AEE, inclusiv datele inspecțiilor, categoria de medicamente/forme farmaceutice supusă inspecției, autoritatea de control și alte informații relevante. Aceasta va facilita efectuarea unei inspecții privind BPF de către un serviciu de inspecție al unuia dintre statele membre, dacă aceasta este necesară. Declarațiile PC privind substanțele active Deținătorii autorizațiilor de fabricație sunt obligați să utilizeze ca materiale de start doar substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu BPF, ceea ce înseamnă că este necesară o declarație din partea fiecărui deținător al autorizațiilor de fabricație care utilizează substanța activă ca material de start. În plus, deoarece PC responsabilă pentru certificarea seriei își asumă întreaga responsabilitate pentru fiecare serie, este necesară o declarație suplimentară a PC responsabile pentru certificarea seriei în situația în care locul de eliberare a seriei este diferit de cel de mai sus. În multe cazuri este implicat un singur deținător de autorizație de fabricație, fiind prin urmare necesară o singură declarație. Cu toate acestea, în situația implicării mai multor deținători, în locul furnizării mai multor declarații se poate accepta o declarație unică semnată de o singură PC. Declarația este acceptată dacă: În declarație se precizează clar că este semnată în numele tuturor PC implicate. Acordurile au la bază un acord tehnic conform descrierii din capitolul 7 al ghidului BPF, iar PC care prezintă declarația este cea desemnată în acord ca având responsabilități specifice de asigurare a respectării BPF de către fabricantul/fabricanții substanței active. <i>Observație:</i> Aceste acorduri fac obiectul unor inspecții efectuate de o autoritate competentă. Solicitanților li se reamintește că la dispoziția deținătorului autorizației de fabricație trebuie să se afle o persoană calificată, în conformitate cu lit. d) alin. (1) al art. 749 din Lege care transpune art. 41 din Directiva 2001/83/CE, care își are sediul în UE/AEE. Prin urmare, declarațiile angajaților fabricanților din țări terțe, inclusiv a fabricanților din țările partenere ARM, nu sunt acceptabile. Conform alin. (1) al art. 755 din Lege, care transpune alin. (1) al art. 46a (1) din Directiva 2001/83/CE, prin fabricarea substanțelor active utilizate ca materii prime se înțelege fabricarea totală sau parțială, importul, divizarea, ambalarea sau prezentarea ce preced încorporarea într-un medicament, inclusiv reambalarea sau reetichetarea efectuate de un distribuitor de materii prime. Pentru sânge sau componente ale sângelui, care fac obiectul reglementărilor Directivei 2002/98/CE, nu este necesară o declarație.	

B.II.b.2 Schimbare la nivelul proceselor de import, eliberare a seriei și testare a seriilor pentru controlul calității medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei pentru un medicament biologic/imunologic, oricare dintre metodele de testare desfășurate în acel loc fiind o metodă biologică/imunologică			II
c) Înlocuirea sau adăugarea unui fabricant responsabil cu importul și/sau eliberarea seriei			

1. Nu include controlul/testarea seriei	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{NI}
2. Include controlul/testarea seriei	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{NI}
3. Include controlul/testarea seriei pentru un medicament biologic/imunologic, iar oricare dintre metodele de testare desfășurate în acel loc este o metodă biologică/imunologică/imunochimică.			II
Condiții			
1. Fabricantul responsabil cu eliberarea seriei trebuie să aibă sediul în UE/AEE. În UE/AEE trebuie să rămână cel puțin un loc de eliberare a seriei în măsură să certifice testarea medicamentului în scopul eliberării seriei în UE/AEE.			
2. Locul respectiv este autorizat în mod corespunzător.			
3. Medicamentul nu este un medicament biologic/imunologic.			
4. Finalizarea reușită a transferului metodelor de la locul curent la cel nou sau la noul laborator de testare.			
5. Cel puțin un loc în care se efectuează controlul/testarea seriei, care este capabil să desfășoare testarea medicamentelor în scopul eliberării seriei în UE/AEE, rămâne în UE/AEE sau într-o țară care a încheiat cu UE un acord de recunoaștere mutuală (ARM) a bunei practici de fabricație (BPF).			
Documente			
1. În cazul unui loc din UE/AEE: se anexează o copie a autorizației (autorizațiilor) de fabricație sau, dacă nu există autorizație de fabricație, un certificat de conformitate BPF emis în ultimii 3 ani de către o autoritate competentă. În cazul unui loc de fabricație dintr-o țară din afara AEE care a încheiat un acord de recunoaștere mutuală (ARM) a bunei practici de fabricație (BPF) cu UE: un certificat BPF emis în ultimii 3 ani de către o autoritate competentă. Dacă nu există un astfel de acord, un certificat BPF emis în ultimii 3 ani de către o autoritate competentă din UE/AEE.			
2. Formularul de cerere de variație trebuie să precizeze în mod clar fabricanții medicamentului finit, importatorul, locurile în care se efectuează controlul/testarea seriei și locurile de eliberare a seriei, „actuali” (aprobați la autorizarea de punere pe piață sau ca urmare a unei variații) și „propuși” ai.			
3. O declarație a persoanei calificate (PC) responsabile pentru certificarea seriei care arată că fabricantul/fabricanții substanței active aprobați își desfășoară activitatea în conformitate cu prevederile ghidurilor detaliate privind bunele practici de fabricație pentru materialele de start. În anumite împrejurări se poate accepta o singură declarație – vezi observația de la variația/variațiile nr. B.II.b.1.			
4. Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.			

B.II.b.3 Schimbare în procesul de fabricație a medicamentului finit, inclusiv a unui produs intermediar utilizat în fabricarea medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbare minoră în procesul de fabricație	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Schimbare majoră în procesul de fabricație care poate avea efect semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului			II
c) Medicamentul este un medicament biologic/imunologic, iar schimbarea impune o evaluare a comparabilității.			II
d) Introducerea unei metode nestandardizate de sterilizare finală			II
e) Introducerea sau creșterea supradozării pentru substanța activă			II
f) Schimbare minoră în procesul de fabricație a unei suspensii orale apoase		1, 2, 4, 6, 7,8	IB

1.	Nu există o modificare a profilului impurităților din punct de vedere calitativ și cantitativ sau a proprietăților fizico-chimice.
2.	Schimbarea se referă: - fie la o soluție orală/formă farmaceutică solidă orală cu eliberare imediată, iar medicamentul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic sau un medicament din plante medicinale; - fie la parametrul/parametrii procesului care, în contextul unei evaluări anterioare, au fost considerați fără impact asupra calității medicamentului (indiferent de tipul de medicament și/sau forma farmaceutică).
3.	Principiul de fabricație, inclusiv etape de fabricație (de exemplu obținerea produșilor intermediari) rămân aceleași, iar solventul sau solvenții utilizați în procesul de fabricație nu sunt modificați.
4.	Procesul deja autorizat trebuie controlat prin teste interfazice relevante și nu necesită modificări (extinderea sau eliminarea limitelor).
5.	Specificațiile medicamentului sau ale produșilor intermediari rămân nemodificate.
6.	Procesul nou trebuie să aibă ca rezultat un medicament identic în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea.
7.	Inițierea de studii de stabilitate în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante pe cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, iar solicitantul are la dispoziție în momentul implementării date adecvate privind stabilitatea la cel puțin trei luni și există angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propuneri de măsuri).
Documente	
1.	Modificarea secțiunii /secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv o comparație directă a procesului curent și a procesului nou.
2.	Pentru medicamente semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă în formă nedizolvată: validare corespunzătoare a modificării, inclusiv imaginea microscopică a particulelor pentru a se verifica modificările vizibile ale morfologiei; datele comparative privind distribuția mărimii particulelor, obținute printr-o metodă adecvată.
3.	Pentru formele farmaceutice solide: date comparative privind profilul de dizolvare pentru o serie industrială de medicament fabricată prin noul proces și date comparative privind ultimele trei serii de medicament fabricate prin procesul curent; datele privind următoarele două serii industriale trebuie să fie disponibile la cerere și să fie raportate dacă nu respectă specificațiile (împreună cu propuneri de măsuri). Pentru medicamentele din plante medicinale, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.
4.	Justificarea pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență, conform prevederilor ghidurilor de biodisponibilitate relevante (pentru medicamentele de uz uman).
5.	Pentru modificările parametrului/parametrilor procesului considerați fără impact asupra calității medicamentului, o declarație în acest sens care are la bază o evaluare a riscului aprobată anterior.
6.	O copie a specificațiilor la eliberarea și pentru perioada de valabilitate aprobate.
7.	Datele de analiză (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin o serie de medicament în conformitate cu procesul curent și cu cel propus. Datele următoarelor două serii industriale se depun la cerere, iar deținătorul autorizației de punere pe piață raportează dacă specificațiile nu sunt respectate (împreună cu propuneri de măsuri).
8.	O declarație din care să reiasă că au fost inițiate studii de stabilitate în condiții ICH (cu indicarea numărului seriilor) și evaluarea parametrilor de stabilitate relevanți pentru cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, precum și existența datelor corespunzătoare de stabilitate pe cel puțin trei luni (în momentul implementării variațiilor tip IA și în momentul notificării variațiilor tip IB), profilul de stabilitate fiind similar celui curent. Se prezintă angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propuneri de măsuri).

B.II.b.4 Schimbare la nivelul mărimii seriei de fabricație (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) a medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată la momentul autorizării	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Reducerea de până la 10 ori	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Schimbarea impune evaluarea comparabilității unui medicament biologic/imunologic sau schimbarea de la nivelul mărimii seriei impune un nou studiu de bioechivalență			II
d) Schimbarea se referă la toate celelalte forme farmaceutice obținute prin procese de fabricație complexe			II
e) Creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobate la momentul autorizării pentru formele farmaceutice (cu administrare orală) cu eliberare imediată		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Mărimea seriei unui medicament biologic/imunologic crește/descrște fără modificarea procesului (de exemplu, duplicarea liniei).		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Condiții			
1. Schimbarea nu afectează reproductibilitatea și/sau constanța conformității medicamentului.			
2. Schimbarea se referă la forme farmaceutice orale cu eliberare imediată sau la forme farmaceutice lichide nesterile.			
3. Orice schimbare a metodei de fabricație și/sau ale testărilor interfazice sunt doar cele impuse de modificarea mărimii seriei, de exemplu în urma utilizării unui echipament de dimensiuni diferite.			
4. Există o schemă de validare sau a fost efectuată o validare a procesului de fabricație, în conformitate cu protocolul curent, pentru cel puțin trei serii în mărimea propusă, conform ghidurilor relevante.			
5. Medicamentul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.			
6. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.			
7. Mărimea seriei este cuprinsă în intervalul de până la zece ori mai mare comparativ cu mărimea seriei aprobată la autorizarea de punere pe piață sau în urma unei variații ulterioare asupra căreia nu s-a convenit că este o variație de tip IA.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Datele de analiză a seriei (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin o serie de medicament fabricat în mărimea curentă și cea propusă. Datele pentru următoarele două serii industriale se depun la cerere, iar deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să raporteze dacă specificațiile nu sunt respectate (împreună cu propuneri de măsuri).			
3. O copie a specificațiilor la eliberare și pentru perioada de valabilitate aprobate.			
4. Dacă este cazul, se indică numărul seriilor, mărimea corespunzătoare a seriilor și data de fabricație a seriilor (≥ 3) utilizate în studiul de validare sau se transmite protocolul (schema) de validare.			
5. Se depun rezultatele validării.			
6. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, la parametrii de stabilitate relevanți, pentru cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu angajamentul că studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi transmise imediat către ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificației pentru perioada de valabilitate aprobată (împreună cu propuneri de măsuri). Pentru medicamente biologice/imunologice: o declarație din care să reiasă că nu este necesară o evaluare a comparabilității.			

B.IIb.5 Schimbare la nivelul testărilor interfazice sau schimbarea limitelor aplicate în timpul procesului de fabricație a medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Restrângerea limitelor interfazice	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adăugarea unor teste și limite noi	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Eliminarea unui test interfazic nesemnificativ	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
d) Eliminarea unui test interfazic, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului			II
e) Extinderea limitelor interfazice aprobate, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului			II
f) Adăugarea sau înlocuirea unei test interfazic ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Condiții			
1. Schimbarea nu constituie consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de revizuire a limitelor specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de autorizare de punere pe piață sau a unei proceduri pentru aprobarea unei variații de tip II).			
2. Schimbarea nu constituie consecința unor evenimente neprevăzute apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor pentru impuritățile totale.			
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.			
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau procedura de testare suferă modificări minore.			
5. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
6. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard)			
7. Testul interfazic nu se referă la controlul unui parametru semnificativ, de exemplu: dozare, impurități (cu excepția cazului în care un anumit solvent nu este, în mod cert, utilizat în procesul de fabricație) oricare dintre caracteristicile fizice critice (dimensiunea particulelor, densitatea în stare brută sau după tasare...) testul de identificare (cu excepția cazului în care există deja aprobat un control alternativ adecvat) controlul microbiologic (cu excepția cazului în care nu este necesar pentru forma farmaceutică respectivă)			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Tabel comparativ cu testele interfazice și limitele curente și propuse			
3. Detalii privind orice nouă metodă analitică și date de validare, dacă sunt necesare.			
4. Date de analiză pentru două serii industriale (3 serii industriale pentru medicamente biologice, dacă nu există alte justificări) ale medicamentului, pentru toți parametrii din specificație.			
5. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de dizolvare al medicamentului pentru cel puțin o serie pilot fabricată cu respectarea testărilor interfazice curente și a celor noi. Pentru medicamentele din plante medicinale, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.			
6. Justificarea/evaluarea riscului care să demonstreze că testul interfazic nu este semnificativ sau că este perimat.			
7. Justificarea pentru limitele și testele interfazice noi.			

B.II.c) Controlul excipienților

B.II.c.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unui excipient	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Restrângerea limitelor specificației	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Schimbare în afara limitelor aprobate ale specificației			II
e) Eliminarea unui parametru de testare care poate avea efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului			II
f) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru pentru excipient, o schimbare în specificație de la referința internă la cea dintr-o farmacopee neoficială sau dintr-o farmacopee a unei țări terțe		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
Condiții			
1. Schimbarea nu constituie consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de revizuire a limitelor specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de autorizare de punere pe piață sau a unei proceduri pentru aprobarea unei/unor variații de tip II).			
2. Schimbarea nu constituie consecința unor evenimente neprevăzute apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă necalificată sau modificarea limitelor pentru impuritățile totale.			
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.			
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau schimbările în cadrul procedurii de testare sunt minore.			
5. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
6. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard)			
7. Schimbarea nu se referă la o impuritate genotoxică.			
8. Parametrul din specificație nu se referă la testarea unui parametru semnificativ, de exemplu: impurități (cu excepția cazului în care un anumit solvent nu este, în mod cert, utilizat în procesul de fabricație a excipientului) oricare dintre caracteristicile fizice critice (dimensiunea particulelor, densitatea în stare brută sau după tasare...) testul de identificare (cu excepția cazului în care există deja aprobat un control alternativ adecvat) controlul microbiologic (cu excepția cazului în care nu este necesar pentru forma farmaceutică respectivă)			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și cele propuse.			
3. Detalii privind orice nouă metodă analitică și date de validare, dacă sunt necesare.			
4. Date de analiză pentru două serii de fabricație (3 serii de fabricație pentru excipienți biologici) ale excipientului pentru toți parametrii din specificație.			
5. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de dizolvare al medicamentului pentru cel puțin o serie pilot conținând excipientul care respectă specificația curentă și pe cea propusă. Pentru medicamentele din plante, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.			
6. Justificarea pentru neprezentarea unui studiu nou de bioechivalență, astfel cum este prevăzut de prevederile ghidurilor de biodisponibilitate relevante (pentru medicamentele de uz uman).			
7. Justificarea/evaluarea riscului care să arate că parametrul nu este semnificativ sau că este perimat.			

8. Justificare referitoare la noul parametru de testare și noile limite.

B.IIc.2 Schimbarea procedurii de testare a unui excipient	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	5	1	IA
c) Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic			II
d) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)		1, 2	IB
Condiții			
1. Efectuarea de studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante, ale căror rezultate să arate că versiunea actualizată a procedurii de testare este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.			
2. Nu s-au constatat schimbări ale limitelor impurităților totale; nu se detectează impurități necalificate noi.			
3. Metoda de analiză rămâne aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă).			
4. Orice metodă nouă de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).			
5. Pentru parametrul din specificație există o procedură alternativă de testare deja aprobată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA (NI).			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).			
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă se justifică, rezultate de analiză comparative care să demonstreze echivalența dintre procedura de testare curentă și cea propusă. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.			

B.IIc.3 Schimbarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de TSE	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) De la un material cu risc de TSE la material de origine vegetală sau de sinteză			
1. Pentru excipienți sau reactivi neutilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic	1	1	IA
2. Pentru excipienți sau reactivi utilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic		1, 2	IB
b) Schimbarea sau introducerea unui material cu risc de TSE sau înlocuirea unui material cu risc de TSE cu alt material cu risc de TSE, pentru care nu există certificat de conformitate TSE			II
Condiții			
1. Specificațiile la eliberare și pentru perioada de valabilitate a excipientului și a medicamentului rămân neschimbate.			

Documente

1. Declarație din partea fabricantului sau deținătorului autorizației de fabricație a materialului din care să reiasă că acesta este de origine strict vegetală sau de sinteză.
2. Studiu privind echivalența materialelor și impactul asupra fabricației materialului și impactul asupra comportamentului medicamentului finit (de exemplu, caracteristicile de dizolvare).

B.II.c.4 Schimbare la nivelul căii de sinteză sau de recuperare a unui excipient nedescris în farmacopee (dacă este descrisă în dosar) sau a unui excipient nou	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbare minoră în calea de sinteză sau de recuperare a unui excipient nedescris în farmacopee sau a unui excipient nou	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Se modifică specificațiile sau există o modificare a proprietăților fizico-chimice ale excipientului, care poate influența calitatea medicamentului.			II
c) Excipientul este o substanță biologică/imunologică.			II
Condiții			
1. Calea de sinteză și specificațiile sunt identice și nu există modificări cantitative și calitative ale profilului impurităților (sunt excluși solvenții reziduali, numai dacă aceștia sunt controlați în conformitate cu limitele ICH) sau ale proprietăților fizico-chimice.			
2. Adjuvanții sunt excluși.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Date de analiză (sub forma unui tabel comparativ) referitoare la cel puțin două serii (minimum la scară pilot) ale excipientului fabricat în conformitate cu procesul anterior și procesul nou.			
3. Dacă este cazul, date comparative privind profilul de dizolvare pentru medicament pe cel puțin două serii (minimum la scară pilot). Pentru medicamentele din plante medicinale, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.			
4. Copia specificațiilor aprobate și a specificațiilor noi (dacă este cazul) ale excipientului.			

B.II.d) Controlul medicamentului

B.II.d.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Restrângerea limitelor specificației	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Restrângerea limitelor specificației pentru medicamentele care fac obiectul eliberării seriei de către autoritatea oficială de control	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{NI}
c) Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat, precum mirosul și gustul sau a testului de identificare pentru un material colorant sau aromatizant)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației			II
f) Eliminarea unui parametru de testare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului			II
g) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare, ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

h) Actualizarea dosarului în conformitate cu prevederile unei monografii generale actualizate din Farmacopeea Europeană pentru medicament*	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{NI}
i) Introducerea prevederilor Farmacopeii Europene 2.9.40 (Uniformitatea unităților dozate) pentru înlocuirea metodei curent aprobate, fie Farmacopeea Europeană 2.9.5 (Uniformitatea masei), fie Farmacopeea Europeană 2.9.6 (Uniformitatea conținutului)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA
Condiții			
1. Schimbarea nu constituie consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de revizuire a limitelor specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de autorizare de punere pe piață sau a unei proceduri pentru aprobarea unei variații de tip II), cu excepția cazului în care documentele justificative au fost deja evaluate și autorizate în cadrul altei proceduri.			
2. Schimbarea nu constituie consecința unor evenimente neprevăzute apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă necalificată sau modificarea limitelor pentru impuritățile totale.			
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curent aprobate.			
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau procedura de testare suferă modificări minore.			
5. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
6. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic.			
7. Schimbarea nu se referă la eventuale impurități (inclusiv genotoxice) sau la dizolvare.			
8. Schimbarea se referă la actualizarea limitelor testului microbiologic pentru a fi în conformitate cu actuala farmacopee, iar limitele curent aprobate (situația actuală) sunt în concordanță cu situația (nearmonizată) existentă înainte de ianuarie 2008 și nu include niciun alt control specificat în plus față de cerințele farmacopeii referitoare la o formă farmaceutică determinată, iar controalele propuse sunt în conformitate cu monografia armonizată.			
9. Parametrul din specificație sau propunerea pentru forma farmaceutică specifică nu se referă la un parametru critic, de exemplu: dozare, impurități (cu excepția cazului în care un anumit solvent nu este, în mod cert, utilizat în procesul de fabricație a medicamentului) orice caracteristici fizice esențiale (duritatea sau friabilitatea pentru comprimate fără înveliș, dimensiunile...) un test care este necesar pentru forma farmaceutică respectivă, în conformitate cu prevederile generale ale Farmacopeii Europene; orice solicitare de schimbare a frecvenței testării.			
10. Controlul propus este în conformitate deplină cu tabelul 2.9.40.-1 din Farmacopeea Europeană monografia 2.9.40 și nu include propunerea alternativă de testare a uniformității unităților dozate prin variația masei, în loc de uniformitatea conținutului, în situația în care aceasta din urmă este specificată în tabelul 2.9.40.-1.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și cele propuse.			
3. Detalii privind orice nouă metodă analitică și date de validare, dacă sunt necesare.			
4. Date de analiză pentru două serii de fabricație (3 serii de fabricație pentru medicamente biologice, dacă nu există justificări contrare) ale medicamentului, pentru toți parametrii din specificație			
5. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de dizolvare a medicamentului pentru cel puțin o serie pilot care respectă specificația curentă și pe cea propusă. Pentru medicamentele din plante medicinale, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.			
6. Justificarea/evaluarea riscului care să arate că parametrul nu este semnificativ sau că este perimat.			
7. Justificare referitoare la noul parametru de testare și noile limite			
*Observație: Nu este necesară informarea autorităților competente cu privire la o monografie actualizată din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru, în cazul în care în dosarul medicamentului autorizat se face trimitere la „ediția curentă”. Prin urmare, această modificare se aplică în cazurile în care în dosarul tehnic nu se face trimitere la monografia actualizată din farmacopee, iar variația/variațiile se efectuează în vederea introducerii unei trimiteri la versiunea actualizată.			

B.II.d.2 Modificare în procedura de testare a medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	1, 2, 3, 4,	1,2	IA
b) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei metode alternative deja aprobate	4	1	IA
c) Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic sau înlocuirea unui preparat biologic de referință și care nu face parte dintr-un protocol aprobat			II
d) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)		1, 2	IB
e) Actualizarea procedurii de testare în conformitate cu monografia generală actualizată din Farmacopeea Europeană	2, 3, 4, 5	1	IA
f) Pentru a reflecta conformitatea cu Farmacopeea Europeană și eliminarea trimiterii la metoda de testare internă perimată și la codul metodei de testare*	2, 3, 4, 5	1	IA
Condiții			
1. Efectuarea de studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante, ale căror rezultate să arate că versiunea actualizată a procedurii de testare este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.			
2. Nu s-au constatat schimbări ale limitelor pentru impuritățile totale; nu se detectează impurități neclasificate noi			
3. Metoda de analiză rămâne aceeași (de ex. o schimbare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă);			
4. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).			
5. Procedura de testare autorizată face deja trimitere la monografia generală din Farmacopeea Europeană și orice schimbare este minoră prin natura ei și necesită actualizarea dosarului tehnic.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).			
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate de analiză comparativă care să demonstreze echivalența dintre procedura de testare curentă și cea propusă; această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.			
*Observație: Nu este necesară informarea autorităților competente cu privire la o monografie actualizată din Farmacopeea Europeană, în cazul în care în dosarul medicamentului autorizat se face trimitere la „ediția curentă”.			

B.II.d.3 Variații referitoare la introducerea eliberării în timp real sau a eliberării parametrice în fabricația medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II

B.II.e) Sistemul de închidere a recipientului

B.II.e.1 Schimbare la nivelul ambalajului primar al medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Compoziția calitativă și cantitativă			
1. Forme farmaceutice solide	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Forme farmaceutice semisolide și lichide nesterile		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Medicamente sterile și medicamente biologice/imunologice			II
4. Variația se referă la un ambalaj cu o capacitate redusă de protecție, care determină modificări ale condițiilor de păstrare și/sau o restrângere a termenului de valabilitate.			II
b) Modificarea tipului de recipient sau adăugarea unui nou recipient			
1. Forme farmaceutice solide, semisolide și lichide nesterile		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Medicamente sterile și medicamente biologice/imunologice			II
3. Eliminarea unui recipient destinat ambalării primare, ceea ce nu conduce la eliminarea completă a unei concentrații sau a unei forme farmaceutice	4	1, 8	IA
Condiții			
1. Schimbarea se referă doar la același tip de ambalaj/recipient (de exemplu, de la blister la blister).			
2. Proprietățile relevante ale materialului de ambalare propus trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului autorizat.			
3. Demararea de studii relevante privind stabilitatea în condiții ICH și evaluarea parametrilor relevanți de stabilitate pe cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la momentul implementării, solicitantul are la dispoziție date adecvate de stabilitate la cel puțin trei luni. Cu toate acestea, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent (de exemplu, dacă grosimea blisterului este mai mare), datele privind stabilitatea la trei luni nu mai sunt necesare în această etapă. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele furnizate imediat ANMDM dacă nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificației aprobate pentru perioada de valabilitate (împreună cu propunerea de măsuri).			
4. Prezentarea sau prezentările medicamentului după modificare trebuie să fie adecvate pentru instrucțiunile de dozaj și pentru durata tratamentului menționate în rezumatul caracteristicilor produsului.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.			
2. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea de exemplu la O ₂ , CO ₂ , umiditate).			
3. În caz de necesitate, trebuie prezentată o dovadă din care să rezulte lipsa de interacțiune dintre conținut și materialul ambalajului (de exemplu, nu există migrări ale componentelor materialului propus și nu există pierderi de medicament în materialul ambalajului), inclusiv o declarație că materialul în cauză respectă cerințele farmaceutice sau legislației comunitare în vigoare privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimentele.			

4.	O declarație din care să reiasă că studiile de stabilitate solicitate s-au inițiat în condiții ICH (cu indicarea numărului seriilor în cauză) și că, după caz, la momentul implementării, solicitantul avea la dispoziție minimul necesar de date satisfăcătoare de stabilitate care nu au indicat existența vreunei probleme. De asemenea, se transmite angajamentul că studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi transmise imediat către ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificației pentru perioada de valabilitate aprobată (împreună cu propuneri de măsuri).
5.	Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, la parametrii de stabilitate relevanți, pe cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu angajamentul că studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi transmise imediat către ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificației pentru perioada de valabilitate aprobată (împreună cu propuneri de măsuri).
6.	Un tabel comparativ între specificațiile curente și cele propuse ale ambalajului primar, dacă este cazul.
7.	Mostre din noul recipient/sistem de închidere, când este cazul (vezi cerințele României din IPS privind mostrele).
8.	Declarație din care să reiasă că mărimea/mărimile noi sau mărimea/mărimile de ambalaj rămase sunt compatibile cu regimul de dozaj și durata tratamentului și sunt adecvate pentru instrucțiunile de dozaj, astfel cum au fost autorizate în rezumatul caracteristicilor produsului.
<i>Observație:</i> În ceea ce privește B.II.e.1.b), solicitanților li se reamintește că orice modificare care are ca rezultat o „formă farmaceutică nouă” necesită depunerea unei cereri de extensie de linie.	

B.II.e.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor specificației ambalajului primar al medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Restrângerea limitelor specificației	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Adăugarea unui parametru nou de testare și a metodei de testare corespunzătoare	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate		1, 2, 3, 4, 6	IB
Condiții			
1. Schimbarea nu constituie consecința unui angajament de revizuire a limitelor specificațiilor asumat în evaluările anterioare (de exemplu, în timpul procedurii de autorizare de punere pe piață sau a unei proceduri de aprobare a unei variații de tip II).			
2. Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației			
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curent aprobate.			
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau procedura de testare suferă modificări minore.			
5. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și cele propuse.			
3. Detalii privind orice nouă metodă analitică și date de validare, dacă sunt necesare.			
4. Datele de analiză a seriilor pentru două serii de ambalaj primar pentru toți parametrii din specificație.			
5. Justificarea/evaluarea riscului care să arate că parametrul nu este semnificativ sau că este perimat.			
6. Justificare referitoare la noul parametru de testare și noile limite.			

B.II.e.3 Schimbare la nivelul procedurii de testare a ambalajului primar al medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	1, 3, 4	1, 2	IA

c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	5	1	IA
Condiții			
1. Efectuarea de studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante, ale căror rezultate să arate că versiunea actualizată a procedurii de testare este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.			
2. Metoda de analiză rămâne aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă).			
3. Orice metodă nouă de testare nu constă dintr-o tehnică nouă, nestandardizată sau dintr-o tehnică standard utilizată într-o modalitate nouă.			
4. Substanța activă/medicamentul nu este biologică sau imunologică/biologic sau imunologic.			
5. Pentru parametrul din specificație există o procedură de testare alternativă deja aprobată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA (NI).			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare.			
2. Rezultate comparative de validare sau, dacă este necesar, rezultate de analiză comparative care să demonstreze echivalența dintre procedura de testare curentă și cea propusă. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.			

B.II.e.4 Schimbarea formei sau dimensiunilor recipientului sau a sistemului de închidere (ambalajul primar)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Medicamente nesterile	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Schimbarea formei sau dimensiunilor afectează o parte importantă a materialului ambalajului, care poate avea un efect semnificativ asupra eliberării, utilizării, siguranței sau stabilității medicamentului			II
c) Medicamente sterile		1, 2, 3, 4	IB
Condiții			
1. Nu există modificări ale compoziției calitative sau cantitative ale recipientului.			
2. Schimbarea/Schimbările nu afectează o parte importantă a materialului ambalajului și nu are/nu au urmări asupra eliberării, utilizării, siguranței sau stabilității medicamentului.			
3. În cazul unei modificări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, inițierea de studii de stabilitate în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante și evaluarea parametrilor de stabilitate relevanți pe cel puțin două serii la scară pilot (trei serii în cazul medicamentelor biologice/imunologice), sau industrială, precum și existența datelor de stabilitate pe cel puțin trei luni (șase luni în cazul medicamentelor biologice/imunologice). Se prezintă angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificației pentru perioada de valabilitate aprobată (împreună cu propuneri de măsuri).			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD), care să cuprindă descrierea, schița detaliată și compoziția recipientului sau a materialului din care este confecționat sistemul de închidere, precum și versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.			
2. Mostre din noul recipient/sistem de închidere, când este cazul (vezi cerințele României din IPS privind mostrele).			
3. Efectuarea de studii de revalidare în cazul medicamentelor sterile după sterilizarea finală. Dacă este cazul, se indica numărul seriilor utilizate în studiile de revalidare.			

4. În cazul unei schimbări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, o declarație din care să reiasă că studiile de stabilitate solicitate s-au demarat în condiții ICH (cu indicarea numărului seriilor în cauză) și că, după caz, solicitantul avea la dispoziție minimul necesar de date satisfăcătoare de stabilitate la momentul implementării unei notificări de tip IA și în momentul notificării de tip IB, iar datele disponibile nu au indicat existența vreunei probleme. De asemenea, se prezintă angajamentul că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat ANMDM în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificației la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu propuneri de măsuri).

B.II.e.5 Schimbare la nivelul mărimii ambalajului medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbarea numărului unităților dozate (comprimate, fiole etc.) dintr-un ambalaj			
1. Schimbarea se încadrează în limitele curent aprobate	1, 2	1, 3	IA _{NI}
2. Schimbarea nu se încadrează în limitele curent aprobate		1, 2, 3	IB
b) Eliminarea unei/unor mărimi de ambalaje	3	1, 2	IA
c) Schimbarea masei/volumului de umplere a medicamentelor parenterale sterile multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială), inclusiv în cazul medicamentelor biologice/imunologice.			II
d) Schimbarea masei/volumului de umplere a medicamentelor non-parenterale multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială)		1, 2, 3	IB
Condiții			
1. Noua dimensiune a ambalajului trebuie să corespundă posologiei și duratei tratamentului prevăzute în rezumatul caracteristicilor produsului.			
2. Materialul ambalajului primar rămâne neschimbat.			
3. Prezentarea sau prezentările medicamentului după modificare trebuie să fie adecvate pentru instrucțiunile de dozaj și pentru durata tratamentului menționate în rezumatul caracteristicilor produsului.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.			
2. Justificarea pentru dimensiunea nouă/rămasă a ambalajului, care arată că dimensiunea nouă/rămasă este compatibilă cu regimul de dozaj și durata tratamentului prevăzute în rezumatul caracteristicilor produsului			
3. Declarație din care să reiasă că fi efectuate studii privind stabilitatea în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante privind medicamentele ale căror parametri de stabilitate pot fi afectați. Datele se raportează numai în cazul în care se constată nerespectarea specificațiilor (împreună cu acțiunile propuse).			
<i>Observație:</i> Pentru B.II.e.5.c) și d), se reamintește solicitanților că orice variații ale „dozei” medicamentului necesită depunerea unei cereri de extensie de linie.			

B.II.e.6 Schimbarea oricărei părți a materialului de ambalaj (primar) care nu se află în contact cu formularea medicamentului [culoarea capselor de tip flip-off, inelele care reprezintă codul de culoare de pe fiole, schimbarea tecii acului de seringă (utilizarea unui tip diferit de material plastic)]	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbare care afectează informațiile despre medicament	1	1	IA _{NI}
b) Schimbare care nu afectează informațiile despre medicament	1	1	IA

Condiții
1. Modificarea nu vizează o parte a materialului ambalajului care afectează eliberarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea medicamentului.
Documente
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), inclusiv versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.

B.II.e.7 Schimbarea furnizorului dispozitivelor sau componentelor ambalajului (dacă a fost declarat în dosar)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Eliminarea unui furnizor	1	1	IA
b) Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Orice schimbare a furnizorilor de spațatoare pentru inhalatoarele cu doze măsurate			II
Condiții			
1. Nu se elimină nicio componentă sau un dispozitiv al ambalajului.			
2. Compoziția calitativă și cantitativă a componentelor/dispozitivelor ambalajului și specificațiile rămân nemodificate.			
3. Specificațiile și metoda de control al calității sunt cel puțin echivalente.			
4. Metoda și condițiile de sterilizare rămân aceleași, dacă este cazul.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
2. Pentru dispozitivele destinate medicamentelor, dovada marcatului CE.			
3. Tabel comparativ cu specificațiile curente și cele propuse, dacă este cazul.			

B.II.f) Stabilitatea

B.II.f.1 Schimbarea termenului de valabilitate sau a condițiilor de păstrare a medicamentului	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Reducerea termenului de valabilitate a medicamentului			
1. După ambalarea pentru comercializare	1	1, 2, 3	IA _{NI}
2. După prima deschidere	1	1, 2, 3	IA _{NI}
3. După diluare sau reconstituire	1	1, 2, 3	IA _{NI}
b) Extinderea termenului de valabilitate a medicamentului			
1. După ambalarea pentru comercializare (pe baza unor date în timp real)		1, 2, 3	IB
2. După prima deschidere (pe baza unor date în timp real)		1, 2, 3	IB
3. După diluare sau reconstituire (pe baza unor date în timp real)		1, 2, 3	IB
4. Extinderea termenului de valabilitate pe baza extrapolării datelor de stabilitate neconforme cu prevederile ghidurilor ICH*			II
5. Extinderea termenului de valabilitate a unui medicament biologic/imunologic în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat.		1, 2, 3	IB
c) Schimbarea condițiilor de păstrare a medicamentelor biologice, în situația în care studiile de stabilitate nu s-au efectuat conform unui protocol de stabilitate aprobat			II
d) Schimbarea condițiilor de păstrare a medicamentului sau a medicamentului diluat/reconstituit		1, 2, 3	IB

e) Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat	1, 2	1, 4	IA
Condiții			
1. Schimbarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.			
2. Schimbarea nu se referă la o extindere a criteriilor de acceptabilitate a parametrilor testați, la o eliminare a parametrilor care indică stabilitatea sau la reducerea frecvenței de testare.			
Documente			
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE). Acestea trebuie să conțină rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în timp real (pentru întreaga perioadă de valabilitate), în conformitate cu prevederile ghidurilor relevante privind stabilitatea, pe cel puțin două serii la scară pilot ¹ ale medicamentului, ambalat în materialul de ambalaj aprobat și/sau după prima deschidere sau reconstituire, după caz; dacă este necesar, se includ rezultatele testelor microbiologice corespunzătoare. <i>¹Seriile la scară pilot se pot accepta dacă sunt însoțite de un angajament de verificare a stabilității medicamentului pe perioada de valabilitate pe serii la scară industrială.</i>			
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament			
3. Copia specificațiilor aprobate ale medicamentului pentru perioada de valabilitate și, dacă este cazul, specificațiile după diluare/reconstituire sau prima deschidere.			
4. Justificarea schimbării (schimbărilor) propuse.			
<i>*Observație: extrapolarea nu se aplică în cazul medicamentelor biologice/imunologice</i>			

B.II.g) Spațiul optim de operare și protocolul de gestionare a schimbărilor post-autorizare

B.II.g.1 Introducerea unui spațiu optim de operare nou sau extinderea unui spațiu optim de operare aprobat pentru medicament, în ceea ce privește următoarele:	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Una sau mai multe operații unitare la nivelul procesului de fabricație a medicamentului, inclusiv testele intermediare și/sau procedurile de testare intermediară rezultate		1, 2, 3	II
b) Proceduri de testare pentru excipienți/produși intermediari și/sau medicament.		1, 2, 3	II
Documente			
1. Rezultate ale studiilor de dezvoltare a medicamentului și a procesului de fabricație (inclusiv evaluarea riscului și studii multivariate, după caz) care demonstrează înțelegerea sistematică a atributelor materialului și a parametrilor procesului, în privința atributelor critice de calitate ale medicamentului.			
2. O descriere a spațiului optim de operare sub forma unui tabel, inclusiv variabilele (atributele materialului și parametrii procesului, după caz) și intervalele propuse ale acestora.			
3. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			

B.II.g.2 Introducerea unui protocol post-autorizare de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1, 2, 3	II
Documente			
1. O descriere detaliată a schimbării propuse.			
2. Protocol de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament			
3. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			

B.II.g.3 Eliminarea unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2	IA _{NI}

Condiții
1. Eliminarea protocolului autorizat de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament nu este rezultatul unor evenimente neașteptate sau a abaterii de la specificații în timpul punerii în aplicare a schimbării/schimbărilor descrise în protocol și nu influențează informațiile deja autorizate din dosar.
Documente
1. Justificarea eliminării propuse.
2. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).

B.II.g.4 Modificări ale unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Modificări majore aduse unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor			II
b) Modificări minore aduse unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor, care nu afectează strategia definită în protocol		1	IB
Documente			
1. Declarație din care să reiasă că orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curent aprobate. În plus, o declarație din care să reiasă că nu este necesară o evaluare a comparabilității pentru medicamente biologice/imunologice.			

B.II.g.5 Implementarea schimbărilor prevăzute într-un protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Implementarea schimbării nu necesită date justificative suplimentare	1	1, 2, 4	IA _{NI}
b) Implementarea schimbării necesită date justificative suplimentare		1, 2, 3, 4	IB
c) Implementarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic		1, 2, 3, 4, 5	IB
Condiții			
1. Schimbarea propusă a fost efectuată în conformitate deplină cu protocolul autorizat de gestionare a schimbărilor, care prevede că schimbarea se notifică imediat după ce a fost aplicată.			
Documente			
1. Trimiterea la protocolul aprobat de gestionare a schimbărilor.			
2. O declarație care atestă că schimbarea este conformă cu protocolul autorizat de gestionare a schimbărilor și că rezultatele studiului îndeplinesc criteriile de acceptare specificate în protocol. În plus, o declarație din care să reiasă că nu este necesară o evaluare a comparabilității pentru medicamentele biologice/imunologice.			
3. Rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu protocolul autorizat de gestionare a schimbărilor.			
4. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).			
5. Copia specificațiilor aprobate ale medicamentului.			

B.II.h Siguranța agenților advențiali

B.II.h.1 Actualizarea informațiilor din „Evaluarea siguranței agenților advențiali” (secțiunea 3.2.A.2)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Studii referitoare la etapele de fabricație investigate pentru prima dată în vederea identificării unuia sau mai multor agenți advențiali			II
b) Înlocuirea studiilor perimate referitoare la etapele de fabricație și la agenții advențiali deja declarați în dosar			
1) cu modificarea evaluării riscului			II
2) fără modificarea evaluării riscului		1, 2, 3	IB

Documente

1.	Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar, inclusiv introducerea noilor studii care permit investigarea capacității etapelor de fabricație de a inactiva/reduce agenții adventițiali.
2.	Justificarea faptului că studiile nu modifică evaluarea riscului.
3.	Modificarea informațiilor despre medicament (după caz).

B.III CEP/TSE/MONOGRAFII

B.III.1 Depunerea unui certificat nou sau a versiunii actualizate a unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană ori eliminarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană: - pentru o substanță activă - pentru un material de start/un reactiv/un produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active - pentru un excipient	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.			
1. Certificat nou de la un fabricant deja autorizat	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{NI}
2. Certificat actualizat de la un fabricant deja autorizat	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificat nou de la un fabricant nou (înlocuire sau adăugare)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{NI}
4. Eliminarea unor certificate (în cazul în care există mai multe certificate per material)	10	3	IA
5. Certificat nou pentru o substanță activă nesterilă, care urmează a fi utilizată într-un medicament steril, în cazul în care apa este utilizată în ultimele etape ale sintezei și materialul nu este declarat ca fiind lipsit de endotoxine		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Certificat TSE de conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru o substanță activă/material de start/reactiv/produs intermediar sau excipient			
1. Certificat nou pentru o substanță activă de la un fabricant nou sau deja autorizat	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{NI}
2. Certificat nou pentru un material de start/un reactiv/un produs intermediar sau un excipient de la un fabricant nou sau deja autorizat	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certificat actualizat de la un fabricant deja autorizat	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Eliminarea unor certificate (în cazul în care există mai multe certificate per material)	10	3	IA
5. Certificat nou/actualizat de la un fabricant deja autorizat/nou care folosește materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară o evaluare a riscurilor cu privire la posibila contaminare cu agenți adventițiali			II
Condiții			
1. Specificațiile la eliberare și pentru perioada de valabilitate ale medicamentului rămân aceleași.			
2. Specificații suplimentare (față de Farmacopeea Europeană) nemodificate (cu excepția celor mai restrictive) pentru impurități (exclusiv solvenții reziduali, dacă respectă ghidurile ICH) și cerințe specifice medicamentului (de exemplu, profilurile dimensiunii particulelor, forma polimorfă), dacă este cazul.			
3. Procesul de fabricație a substanței active, materialului de start/reactivului/produsului intermediar nu include materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea datelor privind siguranța virală.			
4. Exclusiv în ceea ce privește substanța activă, aceasta este testată imediat înainte de utilizare dacă certificatul de conformitate cu Farmacopeea Europeană nu prevede o perioadă de retestare sau dacă în dosar nu există date privind o perioadă de retestare.			

5.	Substanța activă/materialul de start/reactivul/produsul intermediar nu este steril.
6.	Neaplicabil medicamentelor de uz uman.
7.	Pentru substanțele active din plante medicinale: etapele de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și proporția medicament/extract (<i>drug extract ratio</i> – DER) rămân nemodificate.
8.	Dacă gelatina fabricată din oase urmează a fi utilizată într-un medicament pentru uz parenteral, aceasta trebuie fabricată numai în condițiile de conformitate cu cerințele țării respective.
9.	În dosar rămâne cel puțin un fabricant al aceleiași substanțe.
10.	În cazul în care substanța activă nu este o substanță sterilă, care urmează însă a fi utilizată într-un medicament steril, atunci, conform CEP, în ultimele etape ale sintezei nu trebuie să se utilizeze apa; dacă se utilizează apa, atunci trebuie dovedit faptul că substanța activă este lipsită de endotoxine bacteriene.
Documente	
1.	Copia certificatului de conformitate cu Farmacopeea Europeană (actualizat).
2.	În cazul adăugării unui loc de fabricație, Formularul de cerere de variație trebuie să precizeze în mod clar fabricanții „actuali” (aprobați la autorizarea de punere pe piață sau ca urmare a unei variații) și „propuși”.
3.	Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).
4.	Dacă este cazul, un document care să indice materialele care intră sub incidența prevederilor <i>Ghidului privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și veterinar</i> , inclusiv cele utilizate în fabricarea substanței active/excipientului. Pentru fiecare material de acest tip se includ următoarele informații: denumirea fabricantului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și modul de utilizare.
5.	O declarație a persoanei calificate (PC) reprezentând fiecare deținător de autorizație de fabricație indicat în cerere, dacă substanța activă este utilizată ca material de start, și o declarație a persoanei calificate (PC) a fiecărui deținător de autorizație de fabricație indicat în cerere ca fiind responsabil de eliberarea seriei. Aceste declarații trebuie să arate că fabricantul/fabricanții substanței active menționați în cerere își desfășoară activitatea în conformitate cu prevederile ghidurilor detaliate referitoare la buna practică de fabricație pentru materialele de start. În anumite împrejurări se poate accepta o declarație unică – vezi observația de la variația/variațiile nr. B.II.b.1. De asemenea, este necesară o declarație a PC pentru fabricația de produși intermediari, în timp ce, în ceea ce privește actualizările certificatelor pentru substanțe active și produși intermediari, declarația PC este necesară numai în cazul în care lista locurilor efective de fabricație s-a modificat în raport cu versiunea anterioară aprobată a certificatului.
6.	Dovezi corespunzătoare pentru a confirma conformitatea apei utilizate în etapele finale ale sintezei substanței active cu cerințele corespunzătoare privind calitatea apei de uz farmaceutic.

B.III.2 Schimbare în vederea realizării conformității cu Farmacopeea Europeană sau cu o farmacopee națională a unui stat membru	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbarea specificației/specificațiilor unei substanțe nedescrise anterior în Farmacopeea Europeană, în vederea realizării conformității depline cu Farmacopeea Europeană sau cu o farmacopee națională a unui stat membru			
1. Substanță activă	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA _{NI}
2. Excipient/Materialul de start al substanței active	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Schimbare în vederea realizării conformității cu versiunea actualizată a monografiei relevante a Farmacopeii Europene sau a farmacopeii naționale a unui stat membru.	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Schimbarea specificațiilor în vederea trecerii de la farmacopeea națională a unui stat membru la Farmacopeea Europeană	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Condiții

1. Schimbarea/Schimbările se efectuează exclusiv în scopul respectării farmacopeei. Toate testele incluse în specificație trebuie să fie conforme cu standardele farmacopeice după realizarea modificării, cu excepția oricăror alte teste suplimentare.
2. Specificațiile suplimentare față de cele din farmacopee privind proprietățile specifice ale medicamentului (precum profilele de mărime a particulelor, forma polimorfă, biotestele, agregatele) rămân nemodificate.
3. Nu există modificări semnificative din punct de vedere calitativ și cantitativ ale profilului impurităților, cu excepția cazului în care specificațiile devin mai restrictive
4. Nu este necesară validarea suplimentară a unei metode farmacopeice noi sau modificate

Documente

1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE).
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și cele propuse.
3. Date de analiză (sub forma unui tabel comparativ) privind două serii industriale de substanță activă/excipient/material de start al substanței active, pentru toate testele care respectă noua specificație și, în plus, dacă este cazul, date comparative privind profilul de dizolvare al medicamentului pe cel puțin o serie pilot. Pentru medicamentele din plante medicinale, se pot accepta date comparative privind dezagregarea.
4. Date care să demonstreze capacitatea monografiei de a controla substanța, de exemplu o comparație între impuritățile potențiale și nota de transparență a monografiei.

Observație: Nu este necesară informarea ANMDM cu privire la o monografie actualizată din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru, în cazul în care în dosarul unui medicament autorizat se face trimitere la „ediția curentă”.

B.IV Dispozitive medicale

B.IV.1 Schimbarea unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care nu face parte integrantă din ambalajul primar.			
1. Dispozitiv cu marcaj CE	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{NI}
2. Nu este aplicabil medicamentelor de uz uman			
3. Dispozitiv de administrare de tip spațiator pentru inhalatoare cu doze măsurate sau alt dispozitiv care poate avea un impact major asupra eliberării substanței active a medicamentului (de exemplu, nebulizator)			II
b) Eliminarea unui dispozitiv	4, 5	1, 5	IA _{NI}
c) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care este parte integrantă din ambalajul primar.			II
Condiții			
1. Dispozitivul de măsurare sau de administrare propus trebuie să elibereze cu precizie doza necesară din medicamentul în cauză, în conformitate cu posologia aprobată, iar rezultatele acestor studii trebuie să existe.			
2. Noul dispozitiv este compatibil cu medicamentul.			
3. Modificarea/Modificările nu trebuie să conducă la modificări substanțiale ale informațiilor despre medicament.			
4. Medicamentul poate fi administrat cu aceeași precizie.			
5. Nu este aplicabilă medicamentelor de uz uman.			
6. Dispozitivul medical nu este utilizat ca solvent al medicamentului.			
7. În cazul în care dispozitivul are rol de măsurare, marcajul CE trebuie să permită măsurarea.			

Documente
1. Modificarea secțiunii/secțiunilor relevante din dosar (prezentate în format DTC-UE), care să cuprindă descrierea, o schiță detaliată și compoziția materialului din care este confecționat dispozitivul și furnizorul dacă este cazul, precum și versiunea revizuită a informațiilor despre medicament, dacă sunt necesare.
2. Dovada marcajului CE și, dacă dispozitivul are rol de măsurare, dovada marcajului CE trebuie să includă și numărul format din 4 cifre al organismului notificat.
3. Date care demonstrează acuratețea, precizia și compatibilitatea dispozitivului.
4. Mostre din noul dispozitiv, când este cazul (vezi cerințele României din IPS privind mostrele).
5. Justificarea eliminării dispozitivului.
<i>Observație:</i> În ceea ce privește B.IV.1.c), se reamintește solicitanților că orice modificare care are ca rezultat o „formă farmaceutică nouă” necesită depunerea unei cereri de extensie de linie.

B.V. Schimbări ale unei autorizații de punere pe piață ca urmare a altor proceduri de reglementare

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Includerea în dosarul autorizației de punere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii PMF) a unei versiuni noi, actualizate sau modificate a dosarului standard al plasmiei (Plasma Master File - PMF)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Prima includere a unei versiuni noi a dosarului standard al plasmiei, care afectează proprietățile medicamentului			II
b) Prima includere a unei versiuni noi a dosarului standard al plasmiei, care nu afectează proprietățile medicamentului		1, 2, 3, 4	IB
c) Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al plasmiei în situația în care modificările afectează proprietățile medicamentului		1, 2, 3, 4	IB
d) Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al plasmiei în situația în care modificările nu afectează proprietățile medicamentului	1	1, 2, 3, 4	IA _{NI}
Condiții			
1. Versiunea actualizată/modificată a dosarului standard al plasmiei a obținut un certificat de conformitate cu legislația Uniunii Europene în acord cu OMS nr. 906/2006 care transpune anexa I a Directivei 2001/83/CE.			
Documente			
1. Declarație din care să reiasă următoarele: - certificatul și raportul de evaluare a PMF sunt integral aplicabile medicamentului autorizat, - deținătorul PMF a furnizat deținătorului autorizației de punere pe piață certificatul PMF, raportul de evaluare și dosarul PMF (dacă deținătorul autorizației de punere pe piață este diferit de deținătorul PMF), - în cazul autorizației de punere pe piață respective, certificatul și raportul de evaluare PMF înlocuiesc documentele PMF anterioare.			
2. Certificatul și raportul de evaluare PMF.			
3. Declarația unui expert în care să se prezinte toate variațiile introduse în PMF-ul certificat și să se realizeze o evaluare a posibilului impact al acestora asupra medicamentelor, inclusiv evaluările riscului specific medicamentului.			
4. Formularul de cerere de variație trebuie să prezinte în mod clar certificatul PMF EMA „actual” și „propus” (numărul de cod) din dosarul autorizației de punere pe piață. Dacă este cazul, formularul de cerere de variație trebuie să indice în mod clar toate celelalte PMF la care se referă medicamentul, chiar dacă acestea nu fac obiectul cererii.			

B.V.a.2 Includerea în dosarul autorizației de punere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii VAMF) a versiunii noi, actualizate sau modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal (VAMF - Vaccine Antigen Master File)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Prima includere a versiunii noi a dosarului standard al antigenului vaccinal			II

b) Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal, în situația în care schimbările afectează proprietățile medicamentului		1, 2, 3, 4	IB
c) Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal, în situația în care schimbările nu afectează proprietățile medicamentului	1	1, 2, 3, 4	IA _{NI}
Condiții			
1. Versiunea nouă, actualizată sau modificată a dosarului standard a antigenului vaccinal a obținut un certificat de conformitate cu legislația Uniunii Europene în acord cu OMS nr. 906/2006 care transpune Anexa I a Directivei 2001/83/CE.			
Documente			
1. Declarație din care să reiasă următoarele: - certificatul și raportul de evaluare a VAMF sunt integral aplicabile medicamentului autorizat, - deținătorul VAMF a furnizat deținătorului autorizației de punere pe piață certificatul VAMF, raportul de evaluare și dosarul VAMF (dacă deținătorul autorizației de punere pe piață este diferit de deținătorul VAMF) - în cazul autorizației de punere pe piață respective, certificatul și raportul de evaluare a VAMF înlocuiesc documentele VAMF anterioare.			
2. Certificatul și raportul de evaluare a VAMF.			
3. Declarația unui expert în care să se prezinte toate variațiile introduse în VAMF-ul certificat și să se realizeze o evaluare a posibilului impact al acestora asupra medicamentelor, inclusiv evaluările riscului specific medicamentului.			
4. Formularul de cerere de variație trebuie să prezinte în mod clar certificatul VAMF EMA „actual” și „propus” (numărul de cod) din dosarul autorizației de punere pe piață. Dacă este cazul, formularul de cerere de variație trebuie să indice în mod clar toate celelalte VAMF la care se referă medicamentul, chiar dacă acestea nu fac obiectul cererii.			

B.V.b) Arbitraj

B.V.b.1 Actualizarea dosarului privind calitatea în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de arbitraj la nivelul Uniunii Europene	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Modificarea implementează rezultatul procedurii de arbitraj	1	1, 2	IA _{NI}
b) Armonizarea dosarului de calitate nu a fost inclusă în procedura de arbitraj iar actualizarea urmărește armonizarea acestuia			II
Condiții			
1. Rezultatul nu necesită o evaluare suplimentară.			
Documente			
1. La scrierea de intenție a cererii de variație se anexează: o trimitere la decizia relevantă a Comisiei Europene.			
2. Documentele depuse evidențiază în mod clar modificările introduse în timpul procedurii de arbitraj.			

C. SCHIMBĂRI PRIVIND SIGURANȚA, EFICACITATEA ȘI FARMACOVIGILENȚA

C.I MEDICAMENTE DE UZ UMAN

C.I.1 Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului în vederea implementării rezultatului procedurii de arbitraj la nivelul Uniunii Europene	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Medicamentul intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj	1	1, 2, 3	IA _{NI}
b) Medicamentul nu intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj, dar modificarea/modificările implementează rezultatul procedurii, iar deținătorul autorizației de punere pe piață nu trebuie să prezinte date suplimentare noi		1, 2, 3	IB

c) Medicamentul nu intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj, dar modificarea/modificările implementează rezultatul procedurii, iar deținătorul autorizației de punere pe piață prezintă date suplimentare noi		1, 3	II
Condiții			
1. Modificarea/Modificările implementează formularea textuală cerut de autoritate și nu necesită depunerea unor informații suplimentare și/sau o evaluare suplimentară.			
Documente			
1. La scrisoarea de intenție a cererii de variație se anexează: o trimitere la decizia relevantă a Comisiei Europene sau la acordul convenit în cadrul CMDh (dacă este cazul) cu rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul anexate.			
2. O declarație din care să reiasă că rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse sunt identice în ceea ce privește secțiunile în cauză cu cele anexate la decizia Comisiei Europene sau la acordul la care s-a ajuns în cadrul CMDh (dacă este cazul).			
3. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament.			

C.I.2 Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului unui medicament generic/hibrid/biosimilar în urma evaluării aceleiași modificări pentru medicamentul de referință	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Implementarea uneia sau mai multor modificări pentru care deținătorul autorizației de punere pe piață nu trebuie să prezinte date suplimentare noi		1, 2	IB
b) Implementarea uneia sau mai multor modificări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață (de exemplu, date privind comparabilitatea)			II
Documente			
1. La scrisoarea de intenție a cererii de variație se anexează: solicitarea EMA/ANC, dacă este cazul.			
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament.			

C.I.3 Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului medicamentelor de uz uman în vederea implementării rezultatului unei proceduri referitoare la rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) sau al studiilor de siguranță post-autorizare (PASS) sau rezultatul evaluării efectuate de către o autoritate competentă în temeiul art. 45 sau 46 din Regulamentul nr. 1901/2006	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Implementarea formulării textuale convenite de către autoritatea competentă	1	1, 2	IA _{NI}
b) Implementarea uneia sau mai multor modificări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață		2	II
Condiții			
1. Modificarea/Modificările implementează formularea textuală cerută de autoritatea competentă și nu necesită depunerea unor informații suplimentare și/sau o evaluare suplimentară.			
Documente			
1. La scrisoarea de intenție a cererii de variație se anexează: trimiterea la acordul/evaluarea autorității competente.			
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament.			

C.I.4 Modificarea/Modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului în urma apariției unor date noi referitoare la calitate, preclinice, clinice sau de farmacovigilență.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II
<i>Observație:</i> Această variație nu se aplică în cazul în care noile date au fost depuse în cadrul variației C.I.13. În astfel de cazuri, modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și/sau prospectului sunt cuprinse în domeniul de aplicare al variației C.I.13.			

C.I.5 Aplicabil medicamentelor autorizate prin procedura centralizată	Tipul variației
---	-----------------

C.I.6 Modificarea/modificările indicației/indicațiilor terapeutice	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Adăugarea unei indicații terapeutice noi sau modificarea unei indicații aprobate			II
b) Eliminarea unei indicații terapeutice			IB
<i>Observație:</i> În cazul în care schimbarea are loc în contextul implementării rezultatului unei proceduri de arbitraj sau în cazul unui medicament generic/hibrid/biosimilar în situația în care aceeași modificare a fost efectuată pentru medicamentul de referință, se aplică variația/variațiile C.I.1 și, respectiv, C.I.2.			

C.I.7 Nu se aplică medicamentelor autorizate de către ANMDM (vezi <i>Observație</i>)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) forme farmaceutice		1, 2	IB
b) concentrații		1, 2	IB
<i>Observație:</i> Având în vedere faptul că ANMDM eliberează autorizații de punere pe piață separate pentru fiecare formă farmaceutică și concentrație în parte, eliminarea unei forme farmaceutice sau a unei concentrații nu constituie o modificare, ci retragerea autorizației de punere pe piață.			

C.I.8 Introducerea unui rezumat al sistemului de farmacovigilență pentru medicamentele de uz uman sau modificarea acestuia*	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Introducerea unui rezumat al sistemului de farmacovigilență, modificări privind persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența (inclusiv datele de contact) și/sau modificarea adresei unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență (DSSF)		1, 2	IA _{NI}
Documente			
1. Rezumatul sistemului de farmacovigilență sau actualizarea elementelor relevante (după caz):			
- Dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile cu farmacovigilența și declarație pe propria răspundere care să arate că solicitantul dispune de mijloacele necesare pentru a îndeplini sarcinile și responsabilitățile enumerate la Capitolul X din Lege care transpune titlul IX din Directiva 2001/83/CE. - Datele de contact ale persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența, statele membre în care își are reședința și își desfășoară activitatea - Indicarea adresei unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență pentru medicament			
2. DSSF (dacă este disponibil)			

Observație: Această variație vizează introducerea unui DSSF, indiferent dacă dosarul tehnic al autorizației de punere pe piață conținea sau nu o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență (DDSF).

Din momentul în care baza de date menționată la art. 57 din Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 de amendare a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 devine funcțională, modificările privind persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența, inclusiv datele de contact ale acesteia (numărul de telefon și numărul de fax, adresa poștală și adresa de e-mail) și modificările adresei unde este păstrat DSSF (strada, codul poștal, orașul, țara) nu mai pot fi actualizate decât prin intermediul bazei de date menționate la art. 57 (fără a fi necesară o modificare).

În cazul în care deținătorul autorizației de punere pe piață face uz de posibilitatea de a actualiza informațiile de mai sus prin intermediul bazei de date menționate la art. 57, acesta trebuie să indice în autorizația de punere pe piață faptul că informațiile actualizate privind aceste elemente sunt incluse în baza de date.

C.I.9 Modificarea/Modificările unui sistem de farmacovigilență existent, astfel cum este prezentat în descrierea detaliată a sistemului de farmacovigilență (DDSF).	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Schimbarea persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența și/sau a datelor de contact ale acesteia și/sau a procedurii de rezervă	1	1	IA _{NI}
b) Modificarea/Modificările bazei de date de siguranță și/sau a principalelor acorduri contractuale pentru îndeplinirea obligațiilor de farmacovigilență și/sau modificarea locului în care se desfășoară activități de farmacovigilență	1, 2, 3	1	IA _{NI}
c) Altă modificare/Alte modificări ale DDSF fără impact asupra funcționării sistemului de farmacovigilență (precum schimbarea principalelor locuri de stocare/arhivare, schimbările administrative)	1	1	IA
d) Modificarea/Modificările unei DDSF în urma evaluării acesteia în raport cu un alt medicament al aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață	4	1, 2	IA _{NI}
Condiții			
1. Sistemul de farmacovigilență propriu-zis rămâne nemodificat.			
2. Sistemul de baze de date a fost validat (dacă este cazul).			
3. Transferul de date din alte sisteme de baze de date a fost validat (dacă este cazul).			
4. Aceleași modificări ale DDSF sunt introduse pentru toate medicamentele aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață (aceeași versiune finală a DDSF)			
Documente			
1. Cea mai recentă versiune a DDSF și, dacă este cazul, cea mai recentă versiune a addendumului specific medicamentului. Aceste documente trebuie să includă variațiile legate de persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența a) un CV sumar al noii persoane calificate responsabile cu farmacovigilența, b) dovada înregistrării persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența în EudraVigilance și c) o nouă declarație a deținătorului autorizației de punere pe piață și a persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența privind disponibilitatea acestora și mijloacele de raportare a reacțiilor adverse, semnate de noua persoană calificată responsabilă cu farmacovigilența și de deținătorul autorizației de punere pe piață și care reflectă orice altă schimbare subsecventă, de exemplu, modificarea organigramei. În situația în care persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența și/sau datele de contact ale acesteia nu sunt incluse într-o DDSF sau în cazul în care nu există o DDSF, nu este necesară prezentarea unei versiuni revizuite a DDSF și se depune formularul de cerere.			
2. Referința cererii/procedurii și medicamentul pentru care a fost acceptată schimbarea sau schimbările.			
<i>Observație:</i> C.I.9 cuprinde modificările operate la nivelul unui sistem de farmacovigilență existent pentru medicamentele de uz uman care nu au introdus încă un DSSF.			

Observație pentru a): Din momentul în care baza de date menționată la art. 57 din Regulamentul (UE) nr. 1235/2010 de amendare a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 devine funcțională, variațiile privind persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența, inclusiv datele de contact ale acesteia (numărul de telefon și numărul de fax, adresa poștală și adresa de e-mail) nu mai pot fi actualizate decât prin intermediul bazei de date menționate la art. 57 (fără a fi necesară o modificare). În cazul în care deținătorul autorizației de punere pe piață face uz de posibilitatea de a actualiza aceste informații prin intermediul bazei de date menționate la art. 57, acesta trebuie să indice în autorizația de punere pe piață faptul că informațiile actualizate privind aceste elemente sunt incluse în baza de date.

Observație pentru d): Evaluarea unei DDSF depuse împreună cu o nouă cerere de autorizare/extensie/variație a unei autorizații de punere pe piață poate determina schimbări ale respectivei DDSF la solicitarea ANMDM. În acest caz, astfel de schimbări pot fi introduse în DDSF pentru alte autorizații de punere pe piață ale aceluiași deținător de autorizații de punere pe piață prin prezentarea unei variații (grupate) de tipul IA_{NI}.

C.L10 Schimbarea frecvenței și/sau a datei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru medicamentele de uz uman	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2	IA _{NI}
Condiții			
1. Schimbarea frecvenței și/sau a datei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța a fost convenită de către CHMP/CMDh/ANMDM.			
Documente			
1. La scrisoarea de intenție a cererii de variație se anexează: o trimitere la acordul ANMDM.			
2. Frecvența revizuită și/sau data revizuită a transmiterii RPAS.			
<i>Observație:</i> Această variație se aplică numai în situația în care ciclul RPAS este precizat în autorizația de punere pe piață prin alte mijloace decât trimiterea la lista Uniunii Europene cu datele de referință și în situația în care este necesară depunerea RPAS.			

C.L11 Introducerea unor obligații și condiții la autorizația de punere pe piață inclusiv planul de management al riscului, sau modificarea unor asemenea obligații și condiții	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Implementarea formulării textuale aprobate de ANMDM	1	1, 2	IA _{NI}
b) Implementarea unei/unor schimbări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață în situația în care este necesară o evaluare majoră de către ANMDM*			II
Condiții			
1. Variația/variațiile implementează acțiunea solicitată de autoritate și nu necesită prezentarea unor informații suplimentare și/sau o evaluare suplimentară.			
Documente			
1. La scrisoarea de intenție a cererii de variație se anexează: o trimitere la decizia relevantă a ANMDM.			
2. Actualizarea secțiunii relevante din dosar.			
<i>Observație:</i> Această variație vizează situația în care singura modificare introdusă se referă la condițiile și/sau obligațiile la autorizația de punere pe piață, inclusiv planul de management al riscului, precum și la condițiile și/sau obligațiile la autorizațiile de punere pe piață acordate în situații excepționale. *Introducerea unui plan de management al riscurilor solicitat de ANMDM implică întotdeauna o evaluare majoră.			

C.L12 Includerea sau eliminarea simbolului negru și a declarațiilor explicative pentru medicamentele din lista medicamentelor care fac obiectul unei monitorizări suplimentare	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2	IA _{NI}

Condiții
1. Medicamentul este inclus sau eliminat din lista medicamentelor care fac obiectul unei monitorizări suplimentare (după caz)
Documente
1. La scrisoarea de intenție a cererii de variație se anexează: o trimitere la lista medicamentelor care fac obiectul unei monitorizări suplimentare
2. Versiunea revizuită a informațiilor despre medicament
<i>Observație:</i> Această variație vizează situația în care includerea sau eliminarea simbolului negru și a declarațiilor explicative nu este realizată în cadrul unei alte proceduri de reglementare (de exemplu, procedura de reînnoire sau de modificare care afectează informațiile despre medicament).

C.I.13 Alte variații care nu sunt cuprinse în mod specific în altă parte a prezentei anexe și care implică depunerea de studii la ANMDM*	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II
<i>Observație:</i> În cazurile în care evaluarea de către ANMDM a datelor transmise duce la schimbări la nivelul rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului, schimbarea relevantă a rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării sau a prospectului este cuprinsă în variație. Includerea declarației de conformitate prevăzute la alin. (3) art. 28 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 este și aceasta cuprinsă în această variație [cu condiția respectării cerințelor prevăzute în Regulamentul (CE) nr. 1901/2006]. * Această variație nu se aplică variațiilor care pot fi considerate ca fiind din oficiu de tip IB în cadrul oricărei alte secțiuni din prezenta anexă.			

C.II Neaplicabil medicamentelor de uz uman	Tipul variației
--	-----------------

D. PMF/VAMF

D.1 Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului certificatului VAMF	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1	IA _{NI}
Condiții			
1. Deținătorul certificatului VAMF rămâne aceeași persoană juridică.			
Documente			
1. Un document oficial emis de un organism oficial relevant (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire sau noua adresă.			

D.2 Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului certificatului PMF	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1	IA _{NI}
Condiții			
1. Deținătorul certificatului PMF rămâne aceeași persoană juridică.			
Documente			
1. Un document oficial emis de un organism oficial relevant (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire sau noua adresă.			

D.3 Schimbarea deținătorului actual al certificatului PMF sau transferul certificatului PMF către un nou deținător (cu alte cuvinte o altă persoană juridică).	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{NI}

Documente	
1.	Un document care include datele de identificare (denumire și adresă) ale deținătorului actual al certificatului PMF (cedentul) și datele de identificare (denumire și adresă) ale persoanei către care se face transferul (cesionarul), împreună cu data propusă a transferului – semnat de ambele companii.
2.	Din cel mai recent certificat PMF, copia paginii intitulată „Certificat de conformitate cu legislația comunitară a dosarului standard al plasmelor (PMF) EMA”.
3.	Dovada stabilirii noului deținător (extras din Registrul Comerțului și traducerea în limba engleză a acestuia) – semnată de ambele companii.
4.	Confirmare a transferului către cessionar a documentației complete aferente PMF, începând de la prima certificare a PMF – semnată de ambele companii.
5.	Scrisoare de autorizare care include datele de contact ale persoanei responsabile cu comunicarea între ANMDM și deținătorul PMF – semnată de cessionar.
6.	Scrisoare de angajament privind îndeplinirea tuturor obligațiilor curente și restante (dacă există) – semnată de cessionar.

D.4 Schimbarea denumirii și/sau a adresei unui centru de transfuzie sanguină, inclusiv a centrelor de colectare a sângelui/plasmei	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1, 2	1, 2, 3	IA
Condiții			
1. Centrul de transfuzie sanguină rămâne aceeași persoană juridică.			
2. Schimbarea trebuie să fie de natură administrativă (de exemplu, fuziune, preluare); schimbarea denumirii centrului de transfuzie sanguină/centrului de colectare, cu condiția ca centrul de transfuzie sanguină să rămână același.			
Documente			
1. O declarație semnată din care să reiasă că schimbarea nu implică o modificare a sistemului de calitate a centrului de transfuzie sanguină.			
2. Declarație semnată din care să reiasă că lista centrelor de colectare nu a fost modificată.			
3. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF.			

D.5 Înlocuirea sau adăugarea unui centru de colectare a sângelui/plasmei la nivelul unui centru de transfuzie sanguină inclus deja în PMF	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1, 2, 3	IB
Documente			
1. Date epidemiologice privind markerii virali pentru centrul de colectare a sângelui/plasmei din ultimii 3 ani. Pentru centrele nou deschise sau în cazul în care încă nu există date, o declarație din care să reiasă că datele epidemiologice vor fi furnizate în momentul următoarelor actualizări anuale.			
2. Declarație conform căreia centrul își desfășoară activitatea în aceleași condiții cu celelalte centre aparținând centrului de transfuzie sanguină, conform contractului standard dintre centrul de transfuzie sanguină și deținătorul PMF.			
3. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF.			

D.6 Eliminarea sau schimbarea statutului (operațional/neoperațional) al centrului/centrelor de transfuzie sanguină/centrului/centrelor de colectare a plasmei sau de testare a sângelui donat și a amestecurilor de plasmă	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1, 2	1	IA
Condiții			
1. Eliminarea sau schimbarea statutului nu trebuie să aibă loc în urma unor incidente din domeniul BPF.			
2. În cazul schimbării statutului de la neoperațional la operațional, centrul/centrele trebuie să îndeplinească cerințele legale referitoare la inspecții.			
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF.			

D.7 Adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină pentru colectarea de sânge/plasmă care nu este inclus în PMF.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II

D.8 Înlocuirea sau adăugarea unui centru de testare a sângelui donat și/sau a amestecurilor de plasmă la nivelul unui centru de transfuzie sanguină deja inclus în PMF.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1, 2	IB
Documente			
1. O declarație din care să reiasă că testările se desfășoară pe baza aceluiași PSO (proceduri standard de operare) și/sau metode de testare deja acceptate.			
2. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF.			

D.9 Adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină pentru testarea sângelui donat și/sau a amestecurilor de plasmă care nu este inclus în PMF.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II

D.10 Înlocuirea sau adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină sau a unui nou centru/unor noi centre de păstrare a plasmei	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1, 2	IB
Documente			
1. Declarație din care să reiasă că centrul de păstrare funcționează pe baza aceluiași PSO ca și centrul de transfuzie sanguină.			
2. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF.			

D.11 Eliminarea unui centru de transfuzie sanguină sau a unui centru/unor centre de păstrare a plasmei	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1	IA
Condiții			
1. Eliminarea nu trebuie să aibă loc în urma unor incidente BPF.			
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF.			

D.12 Înlocuirea sau adăugarea unei companii implicate în transportul de plasmă.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1	IB
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF, inclusiv o listă a tuturor centrelor de transfuzie sanguină care apelează la serviciile acestei companii de transport, un rezumat al procedurilor de efectuare a transportului în condiții corespunzătoare (perioadă, temperatură și respectarea BPF) și confirmarea validării condițiilor de transport.			

D.13 Eliminarea unei companii implicate în transportul de plasmă	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1	IA
Condiții			
1. Eliminarea nu trebuie să aibă loc în urma unor incidente BPF.			
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF.			

D.14 Adăugarea unui kit de testare care poartă marcajul CE pentru testarea donărilor individuale de sânge ca nou kit de testare sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1, 2	IA
Condiții			
1. Noul kit de testare poartă marcajul CE.			
Documente			
1. Lista locurilor de testare în care este utilizat kitul.			
2. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF, inclusiv informații actualizate privind testarea, în conformitate cu „Prevederile ghidurilor referitoare la cerințele privind datele științifice pentru un PMF”.			

D.15 Adăugarea unui kit de testare care nu poartă marcajul CE pentru testarea donărilor individuale de sânge ca nou kit de testare sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Noul kit de testare nu a mai fost aprobat în PMF pentru niciun centru de testare a sângelui donat			II
b) Noul kit de testare a fost aprobat în PMF pentru un alt centru sau pentru alte centre de testare a sângelui donat		1, 2	IA
Documente			
1. Lista centrelor de testare unde kitul este utilizat în mod curent și lista centrelor de testare unde kitul urmează să fie utilizat.			
2. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF, inclusiv informații actualizate privind testarea, în conformitate cu „Prevederile ghidurilor referitoare la cerințele privind datele științifice pentru un PMF”.			

D.16 Schimbarea kitului/metodei utilizate pentru testarea amestecurilor (anticorpi, antigene sau testul NAT).	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II

D.17 Introducerea sau extinderea procedurii de carantină	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
	1	1	IA
Condiții			
1. Procedura de carantină este o procedură mai restrictivă (de exemplu, eliberarea este permisă doar după retestarea donatorilor).			
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor relevante din dosarul PMF, inclusiv justificarea introducerii sau extinderii perioadei de carantină, locurile în care se aplică această procedură și, în ceea ce privește schimbarea procedurii, un arbore decizional incluzând noile condiții.			

D.18 Eliminarea perioadei de carantină sau reducerea acesteia.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1	IB
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor relevante din dosarul PMF			

D.19 Înlocuirea sau adăugarea de recipiente de păstrare a sângelui (de exemplu, pungi, flacoane)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) Noile recipiente de păstrare a sângelui poartă marcajul CE	1, 2	1	IA
b) Noile recipiente de păstrare a sângelui nu poartă marcajul CE			II
Condiții			
1. Recipientul poartă marcajul CE.			
2. Criteriile de calitate a sângelui din recipient rămân nemodificate.			
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF, inclusiv denumirea recipientului, fabricantul, specificațiile soluției anticoagulante, confirmarea marcajului CE și denumirea centrelor de transfuzie sanguină în care este folosit recipientul.			

D.20 Schimbarea condițiilor de păstrare/transport	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
a) condiții de păstrare și/sau transport	1	1	IA
b) perioada maximă de păstrare a plasmei	1, 2	1	IA
Condiții			
1. Schimbarea trebuie să restrângă condițiile și să fie conformă cerințelor din Farmacopeea Europeană privind plasma umană pentru fracționare.			
2. Perioada maximă de păstrare este mai scurtă decât cea anterioară.			
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor și anexelor relevante din dosarul PMF, inclusiv o descriere detaliată a noilor condiții, confirmarea validării condițiilor de păstrare/transport și denumirea centrului/centrelor de transfuzie sanguină în cadrul căruia/căroră are loc schimbarea (dacă este cazul).			

D.21 Introducerea unui test pentru markeri virali în cazul în care aceasta va avea impact major asupra evaluării siguranței virale.	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II

D.22 Schimbarea metodei de preparare a unui amestec de plasmă (de exemplu, metoda de fabricație, dimensiunea amestecului, păstrarea probelor din amestecul de plasmă)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
		1	IB
Documente			
1. Versiunea actualizată a secțiunilor relevante din dosarul PMF.			

D.23 Modificări la nivelul etapelor de urmat în cazul în care se constată retrospectiv necesitatea excluderii sângelui donat de la prelucrare (procedura „retrospectivă”)	Condiții obligatorii	Documente obligatorii pentru depunere	Tipul variației
			II

**FORMULAR DE CERERE PENTRU
VARIAȚIE LA TERMENII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UMAN ☐ ☐ AUTORIZARE NAȚIONALĂ PRIN PRM ☐ AUTORIZARE CENTRALIZATĂ ☐ AUTORIZARE NAȚIONALĂ Statul Membru de Referință/Autoritatea de Referință pentru evaluarea partajată ☐ AT ☐ BE ☐ BG ☐ CY ☐ CZ ☐ DE ☐ DK ☐ EE ☐ EL ☐ ES ☐ FI ☐ FR ☐ HR ☐ HU ☐ IE ☐ IS ☐ IT ☐ LI ☐ LT ☐ LU ☐ LV ☐ MT ☐ NL ☐ NO ☐ PL ☐ PT ☐ RO ☐ SE ☐ SI ☐ SK ☐ UK ☐ EMA Stat Membru Interesat/State Membre Interesate ☐ AT ☐ BE ☐ BG ☐ CY ☐ CZ ☐ DE ☐ DK ☐ EE ☐ EL ☐ ES ☐ FI ☐ FR ☐ HR ☐ HU ☐ IE ☐ IS ☐ IT ☐ LI ☐ LT ☐ LU ☐ LV ☐ MT ☐ NL ☐ NO ☐ PL ☐ PT ☐ RO ☐ SE ☐ SI ☐ SK ☐ UK ☐ NICIUNUL Tipul cererii (se bifează toate opțiunile aplicabile) ☐ Tip IA_{IN} ☐ Tip IA ☐ Tip IB neclasificată⁴ ☐ Tip IB ☐ Tip II ☐ Tip II Art. 29⁵ ☐ Variație individuală ☐ Variații grupate ☐ Inclusiv o extensie de linie⁶ ☐ Evaluare partajată	VETERINAR ☐ Numărul/Numerele variației³:.....
--	---

³ Medicamente de uz uman: Numărul trebuie completat de către deținătorul autorizației de punere pe piață, astfel încât să reflecte numărul corect al procedurii de recunoaștere mutuală conform Capitolului 1 din „Ghidul de bună practică pentru depunerea și gestionarea variațiilor în Procedura de recunoaștere mutuală” (<http://www.hma.eu>).

Medicamente de uz veterinar: Numărul variației se emite de Statul Membru de Referință înaintea depunerii cererii, conform Ghidului de bună practică aferent VMRFG (<http://www.hma.eu>).

Procedura centralizată: Se furnizează numărul procedurii EMA (nu numărul intern al DAPP), în caz că este cunoscut DAPP. Pentru procedurile de evaluare partajată cu EMA ca autoritate de referință, se furnizează numărul procedurii de evaluare partajată EMA „de înalt nivel”.

² O variație se consideră „neclasificată” în situația în care variația propusă nu este considerată variație minoră de tip IB conform Ghidului Comisiei Europene sau nu a fost clasificată ca variație tip IB într-o recomandare în baza art. 5. În cazul neîndeplinirii uneia sau mai multor condiții stabilite în ghid pentru variații de tip IA, modificarea respectivă poate fi depusă ca variație de tip IB, cu excepția cazului în care modificarea este clasificată în mod specific ca variație majoră de tip II.

³ În cazul în care variațiile fac parte dintr-o depunere grupată care include o extensie de linie, acest formular de cerere trebuie considerat anexă a formularului de cerere de autorizare a extensiei de linie.

Modificarea privește/Modificările privesc (numai pentru variațiile tip IB și tip II, se bifează toate opțiunile aplicabile):

- ☐ Indicație
☐ Cerințe pediatrice
☐ Siguranță
☐ Urmare a unei restricții urgente din motive de siguranță
☐ Calitate
☐ Variație anuală pentru vaccinurile umane ale gripei
☐ Specii țintă neproducătoare de hrană pentru consumul uman
☐ Alte modificări

Denumirea și adresa solicitantului/deținătorului
autorizației de punere pe piață⁷:

Numele și adresa persoanei de contact⁸:

Număr de telefon:

Număr de fax (opțional):

E-mail:

MEDICAMENTE CARE FAC OBIECTUL PREZENTEI CERERI⁹

Denumirea (inventată) comercială a medicamentului/ medicamentelor:	Substanța/ Substanțele active	Forma farmaceutică	Concentrația	Denumirea deținătorului autorizației/autorizațiilor de punere pe piață:	Numărul/ Numele autorizației/ autorizațiilor de punere pe piață: ¹⁰	Numărul variației PRM ^{Eroare!} Marcaj în document nedefinit.

⁴Variație tip II depusă în baza art. 29 al Regulamentului (CE) Nr. 1901/2006.

⁵ Pentru evaluarea partajată sau variațiile grupate care afectează mai multe autorizații de punere pe piață (APP), se indică deținătorul APP care urmează a fi deținător APP de referință pentru gestionarea procedurii.

⁶ Conform prevederilor din secțiunea 2.4.3 din Partea IA/Modulul 1 a *Formularului de cerere*. Dacă diferă, se atașează documentul de împuternicire. În cazul evaluării partajate sau al variațiilor grupate ca afectează mai multe autorizații de punere pe piață (APP), pentru cerere se desemnează o singură persoană de contact (vezi și căsuța semnatarului de mai jos).

⁹ În cazul unei liste foarte lungi (mai mult de o pagină), se poate atașa ca anexă la cererea de variație.

Pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată, Anexa A a medicamentului/medicamentelor care fac obiectul cererii trebuie atașată ca anexă la cererea de variație.

Pentru procedura de evaluare partajată depusă la EMA, care include medicamente autorizate național, detaliile referitoare la medicamentele și statele membre respective trebuie atașate ca Anexă B la cererea de variație (se utilizează macheta de pe *website-ul EMA*).

¹⁰ Se indică numerele APP-urilor care fac obiectul cererii (un interval, dacă este adecvat). Pentru numărul variației, care este specific medicamentului, vezi *Ghidul de bună practică privind variațiile*, Capi exemplu: NL/H/0123/001-004/IB/033/G

Variații de tip II – indicație terapeutică nouă – informații referitoare la medicamentele orfane:

(Secțiunea se completează numai pentru medicamentele de uz uman; se șterge această secțiune în cazul în care variația nu se referă la o indicație terapeutică nouă)

EXISTĂ O SOLICITARE DE DESEMNARE CA ORFAN, PENTRU ACEASTĂ INDICAȚIE TERAPEUTICĂ NOUĂ?

- ☐ Nu
☐ Da Numărul procedurii de desemnare ca orfan:

☐ Procedură în desfășurare

☐ Procedură finalizată

Data (aaaa-ll-zz):

Pe baza criteriului „beneficiu semnificativ”: ☐ Da
☐ Nu

Numărul din Registrul medicamentelor orfane:

☐ Se atașează copia Deciziei de desemnare

☐ Desemnare ca orfan refuzată

Data (aaaa-ll-zz):

Numărul de referință al deciziei Comisiei Europene:

☐ Retragerea desemnării ca orfan

Data (aaaa-ll-zz):

INFORMAȚII REFERITOARE LA EXCLUSIVITATEA PE PIAȚĂ

Există un alt medicament desemnat ca orfan pentru o afecțiune privind noua indicație terapeutică propusă prin prezenta cerere de variație?

- ☐ Nu
☐ Da

Se precizează numărul/numerele din Registrul medicamentelor orfane:

Dacă DA, există o autorizație de punere pe piață în UE pentru alt medicament desemnat ca medicament orfan?

- ☐ Nu
☐ Da

Se precizează:

▪ Denumirea, indicațiile terapeutice, concentrația, forma farmaceutică a medicamentului autorizat:

▪ Denumirea deținătorului autorizației de punere pe piață:

▪ Numărul/Numerele autorizației/autorizațiilor de punere pe piață:

▪ Data autorizării:

Dacă DA, medicamentul care face obiectul prezentei cereri de variație este considerat „similar” oricărui medicament desemnat orfan autorizat? (în conformitate cu definiția din art. 3 al Regulamentului Comisiei Europene (CE) Nr. 847/2000)

- ☐ Nu (se completează modulul 1.7.1)
☐ Da (se completează modulele 1.7.1 și 1.7.2)

Notă: Se repetă, după caz

Variații de tip II – cerințe pentru medicamente de uz pediatric:

(Secțiunea se completează numai pentru medicamentele de uz uman; secțiunea se completează numai pentru variațiile care se referă la o indicație terapeutică nouă sau variațiile legate de implementarea PIP).

(Notă: Pentru medicamentele aceleiași¹⁴ deținător de autorizații de punere pe piață, trebuie avută în vedere noțiunea de „autorizație globală” prevăzută de art. 700 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, care transpune art. 6 alin. (1) al doilea subparagraf al Directivei 2001/83/CE, amendată).

○ ACESTEI CERERI DE VARIAȚIE I SE APLICĂ PREVEDERILE ARTICOLULUI 8 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC, DEOARECE:

- Cererea se referă la o indicație terapeutică nouă pentru un medicament autorizat, care:
 - este protejat de un certificat suplimentar de protecție în baza Regulamentului (CE) Nr. 469/2009
 - este protejat de un brevet care susține obținerea unui certificat suplimentar de protecție
- Cererea se referă la o procedură anterioară/în desfășurare/paralelă, care determină aplicarea prevederilor art. 8. Numărul procedurii autorității competente/EMA:
- **ACESTEI CERERI DE VARIAȚIE NU I SE APLICĂ PREVEDERILE ARTICOLULUI 8 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC, DEOARECE:**
 - medicamentul autorizat nu este protejat de un certificat suplimentar de protecție în baza Regulamentului (CE) Nr. 469/2009 sau de un brevet care susține obținerea unui certificat suplimentar de protecție
 - cererea se referă la o autorizație de punere pe piață ca medicament cu utilizare medicală bine stabilită, generic, hibrid, biosimilar sau medicament din plante medicinale cu utilizare tradițională
- **CEREREA SE REFERĂ LA O INDICAȚIE TERAPEUTICĂ NOUĂ PENTRU UN MEDICAMENT DE UZ PEDIATRIC AUTORIZAT [PAEDIATRIC USE MARKETING AUTHORISATION (PUMA)].**

- ☐ **CEREREA SE REFERĂ LA STUDII PEDIATRICE DEPUSE ÎN CONFORMITATE CU ART. 45 SAU 46 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC.**
- ☐ **CEREREA SE REFERĂ LA STUDII PEDIATRICE INCLUSE ÎN PLANUL DE INVESTIGAȚIE PEDIATRICĂ**

CEREREA INCLUDE:

- PIP¹⁵ Numărul/Numerele deciziei/deciziilor PIP:
 - Exceptarea specifică produsului¹⁶ Numărul/Numerele deciziei/deciziilor de exceptare:
 - Exceptarea de clasă Numărul/Numerele deciziei/deciziilor de exceptare:
- (Notă: în modulul 1.10 se introduce o copie a deciziei PIP/de exceptare specifică produsului, inclusiv opinia Comitetului Pediatric (Paediatric Committee - PDCO) și Rezumatul Raportului)
- CEREREA A FĂCUT OBIECTUL VERIFICĂRII CONFORMITĂȚII PIP?**
- Nu
 - Da
- Dacă, DA, se indică documentul de referință de conformitate:
- (Notă: Dacă sunt disponibile, o copie a raportului de conformitate al PDCO însoțit, unde este cazul, de opinia PDCO sau de documentul emis de autoritatea națională competentă trebuie incluse în modulul 1.10)
- ☐ Sumarul rezultatelor PIP sub formă tabelară se găsește în modulul 1.10

¹⁴ „Același” solicitant/deținător al autorizației de punere pe piață: conform Comunicatului Comisiei Europene (98/C 299/03) (adică aparținând aceleiași societăți-mamă sau grup de societăți sau care au încheiat acorduri sau care au recurs la practici concertate de punere pe piață)

¹⁵ Se bifează când opinia PIP include o exceptare

¹⁶ Se bifează numai dacă există o opinie de exceptare specifică produsului, care acoperă toate subgrupurile populației pediatrice

Variații de tip II – extinderea exclusivității datelor/exclusivității pe piață:

(Dacă nu este cazul, această secțiune se șterge)

PREZENTA SOLICITARE ESTE SUSȚINUTĂ ȘI DE URMĂTOARELE ARTICOLE DIN LEGEA NR. 95/2006 PRIVIND REFORMA ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII, CU MODIFICĂRILE ȘI COMPLETĂRILE ULTERIOARE (DENUMITĂ ÎN CONTINUARE LEGE), SAU DE REGULAMENTUL (CE) NR. 726/2004:

- Art. 704 alin. (1) din Lege/Art. 14 alin. (11) din Regulamentul (CE) Nr. 726/2004 (un an de exclusivitate pe piață pentru o nouă indicație)
- Art. 704 alin. (5) din Lege (un an de exclusivitate a datelor pentru o nouă indicație)
- Art. 785 din Lege (un an de exclusivitate a datelor pentru schimbarea clasificării pentru eliberare)

(Notă: În modulul 1.5.3 trebuie inclus raportul care susține solicitarea privind extinderea exclusivității datelor/exclusivității pe piață)

Unde este cazul, se includ următoarele propuneri de modificare a informațiilor despre medicament în secțiunile relevante ale formatului DTC-UE sau ale formatului din volumul 6B, *Instrucțiuni pentru solicitanți*:

- ☐ Rezumatul caracteristicilor produsului
- ☐ Deținătorul autorizației de fabricație responsabil pentru eliberarea seriei și condițiile la autorizația de punere pe piață¹⁷
- ☐ Etichetare
- ☐ Prospect
- ☐ Machete¹⁸
- ☐ Specimene

Declarația solicitantului:

Aceasta reprezintă o notificare/cerere de modificare a termenilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață de mai sus, conform propunerilor deja precizate. Declar că *(Se marchează declarațiile corespunzătoare)*:

- ☐ Nu există alte modificări în afara celor identificate în această cerere (cu excepția celor vizate în alte variații depuse în paralel);
- ☐ Unde este cazul, sunt îndeplinite toate condițiile stabilite pentru variația/variațiile în discuție;
- ☐ În cazul notificărilor de tip IA: au fost depuse documentele necesare, conform tipului de modificare propus;
- ☐ Tariful de evaluare a fost plătit;
- ☐ Această cerere a fost depusă simultan în SMR și toate SMI *(pentru medicamentele autorizate în cadrul Procedurii de recunoaștere mutuală și de evaluare partajată)* sau atât la EMA cât și (Co-) Raportorului *(pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată)* sau, în caz de evaluare partajată care implică EMA, la autoritățile competente relevante și/sau SMR/SMI *(după caz) și EMA*;
- ☐ În cazul evaluării partajate sau al variațiilor grupate care vizează mai multe autorizații de punere pe piață: autorizațiile de punere pe piață aparțin aceluiași deținător.

Schimbarea va fi implementată/Schimbările vor fi implementate începând cu data de¹⁹:

☐ Următoarea serie de producție/Următoarea tipărire

☐ Data: _____

¹⁷ numai pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată (Anexa II a autorizației de punere pe piață UE).

¹⁸ vezi Capitolul 7 al Volumului 6A din *Instrucțiuni pentru solicitanți* sau *Transferul de informații* conținute în *Instrucțiuni pentru solicitanți*, Volumul 2A, Capitolul 7 (<http://www.hma.eu>) sau *Cerințele privind dosarul medicamentelor autorizate prin procedură centralizată* (<http://www.ema.europa.eu>).

¹⁹ Se completează numai pentru variațiile tip IB și tip II.

Tarifele plătite Suma²⁰ _____

Se specifică tipul tarifului în conformitate cu reglementările naționale Eroare! Marcaj în document nedefinit.

Semnatarul principal²¹ _____

Funcția (Denumirea postului) _____

Numele în clar _____

Data _____

☐ Pentru evaluarea partajată/gruparea mai multor autorizații de punere pe piață: primul semnatar confirmă împuternicirea de a semna în numele persoanelor de contact desemnate, conform celor menționate în secțiunea 2.4.3 din Partea IA/Modulul 1 al *Formularului de cerere de autorizare* pentru fiecare dintre autorizațiile de punere pe piață vizate.

Al doilea semnatar _____

Funcția (Denumirea postului) _____

Numele în clar _____

Data _____

²⁰ În cazul depunerii la EMA (inclusiv în cazul evaluării partajate care include medicamente PRM și/sau medicamente pur naționale), această secțiune poate fi lăsată necompletată.

²¹ Este obligatorie semnarea cererii de către semnatarul principal

LISTA VARIAȚIILOR (se șterge imediat după completarea cererii)

Variația va fi selectată/Variațiile vor fi selectate din lista prezentată în continuare și inclusă/incluse în secțiunea „Tipul de modificare/Tipurile de modificări – Variații incluse în prezenta cerere” de mai sus, în conformitate cu instrucțiunile următoare:

Se include/includ numai modificarea/modificările care face/fac obiectul cererii de variație.

În cazul cererilor pentru variații neclasificate în ghid, solicitantul trebuie să declare aceste variații ca „altă variație” („z”), cu utilizarea acelei secțiuni din listă care corespunde celei mai detaliate descrieri a modificării, inclusiv tipul variației propus în acest caz. Se indică dacă variația a făcut obiectul unei proceduri în baza art. 5 din Regulamentul privind variațiile. Exemple de astfel de variații z) au fost deja incluse în cadrul unui număr relevant de variații și secțiuni.

În cazul variațiilor tip IA, în ultima coloană, trebuie declarată data implementării acestora de către deținătorul autorizației de punere pe piață.

În secțiunea „Scopul exact” a formularului de cerere trebuie furnizate detalii complete privind scopul exact al variației vizate.

Exemple de prezentare a variației/variațiilor în secțiunea “Tip de modificare/Tipuri de modificări” din formularul de cerere.

De exemplu, cerere pentru modificare în afara limitelor aprobate ale specificației substanței active:

B.I.b.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unei substanțe active, material de start/produs intermediar/ reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Tipul variației
☒ f) Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației substanței active	II

De exemplu, cerere pentru o variație „neclasificată” privind limitele din specificația substanței active:

B.I.b.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unei substanțe active, material de start/produs intermediar/ reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Tipul variației	
☒ z) Altă variație	☐ IA ☒ IB ☐ II	☐ Art 5

De exemplu, cerere pentru o variație „neclasificată” privind controlul substanței active:

B.I.b Schimbare în controlul substanței active	Tipul variației	
☒ z) Altă variație	☐ IA ☒ IB ☐ II	☐ Art 5

Din formularul de cerere care se depune se șterg toate modificările din listă care nu fac obiectul cererii.

A. Schimbări administrative	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

	Tipul variației	
☐ A.1 Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului autorizației de punere pe piață	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

A.2 Schimbarea denumirii (inventate) a medicamentului	Tipul variației	
☐ a) pentru medicamente autorizate centralizat	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o Data implementării:
☐ b) pentru medicamente autorizate național	IB	

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

	Tipul variației	
☐ A.3 Schimbarea denumirii substanței active sau a unui excipient	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

	Tipul variației	
☐ A.4 Schimbarea denumirii și/sau a adresei: fabricantului (inclusiv, dacă este cazul, a locului/ale locurilor de testare pentru controlul calității); sau a/ale deținătorului dosarului standard al substanței active (Active Substance Master File - ASMF); sau a/ale furnizorului substanței active, materialului de start, reactivului sau produsului intermediar utilizat în fabricarea substanței active (în cazul specificării în dosarul tehnic) dacă la dosarul autorizat nu este anexat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană; sau a/ale fabricantului unui excipient nou (în cazul specificării în dosarul tehnic)	☐ IA	☐ IB ^o Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

A.5 Schimbarea denumirii și/sau adresei fabricantului/importatorului medicamentului [inclusiv a locului de eliberare a seriei sau de testare a seriei pentru control calității]		Tipul variației		
☐ a)	Printre activitățile care intră în responsabilitatea fabricantului/importatorului se numără și eliberarea seriei	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ b)	Printre activitățile care intră în responsabilitatea fabricantului/importatorului nu se numără și eliberarea seriei	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației		
☐ A.6	Schimbarea codului ATC/codului Vet ATC	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației		
☐ A.7	Renunțarea la locurile de fabricație a unei substanțe active, unui produs intermediar sau unui medicament, la locul de ambalare, la fabricantul responsabil de eliberarea seriei, la locul de testare a seriei pentru controlul calității sau la furnizorul unui material de start, reactiv sau excipient (dacă se specifică în dosar)*	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

*Notă: În cazul în care autoritățile și-au anunțat intenția de a efectua o inspecție, eliminarea locului în cauză trebuie notificată imediat.

		Tipul variației	
☐ A.8	Modificarea datei de efectuare a auditului destinat verificării respectării bune practici de fabricație (BPF) de către fabricantul substanței active *	☐ IA	Data implementării:

B.I.a Schimbări în fabricația substanței active	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.I.a.1 Schimbare la nivelul fabricantului unui material de start/unui reactiv/unui produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active sau schimbare la nivelul fabricantului substanței active (inclusiv a locurilor de testare pentru controlul calității, dacă este cazul), dacă la dosarul autorizat nu este anexat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană	Tipul variației	
☐ a) Fabricantul propus face parte din același grup farmaceutic cu fabricantul deja autorizat.	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]	Data implementării:
☐ b) Adăugarea unui fabricant al substanței active, pe baza unui ASMF	II	
☐ c) Fabricantul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație fundamental diferite, care pot conduce la modificări importante ale caracteristicilor de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților, care necesită calificare, sau ale proprietăților fizico-chimice, cu influență asupra biodisponibilității	II	
☐ d) Fabricant nou de material pentru care este necesară o evaluare a siguranței virale și/sau a riscului TSE	II	
☐ e) Schimbarea se referă la o substanță activă biologică sau un material de start/un reactiv/un produs intermediar utilizat în fabricarea unui medicament biologic/imunologic	II	
☐ f) Schimbări la nivelul procesului de testare pentru controlul calității substanței active: înlocuirea sau adăugarea unui loc nou în care se efectuează controlul/testarea seriei	☐ IA ☐ IB [□]	Data implementării:
☐ g) Adăugarea unui nou fabricant al substanței active fără ASMF și care necesită actualizarea semnificativă a secțiunii din dosar referitoare la substanța activă respectivă	II	
☐ h) Adăugarea unui loc alternativ de sterilizare pentru substanța activă, care utilizează o metodă din Farmacopeea Europeană	IB	
☐ i) Introducerea unui loc nou de micronizare	☐ IA ☐ IB [□]	
☐ j) Schimbări la nivelul procesului de testare pentru controlul calității unei substanțe active biologice: înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei, care să includă o metodă biologică/imunologică/imunochimică	II	
☐ k) Loc nou de păstrare a băncii de celule master și/sau a băncilor de celule de lucru	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.a.2 Schimbări la nivelul procesului de fabricație a substanței active		Tipul variației		Data implementării:
☐ a)	Schimbare minoră la nivelul procesului de fabricație a substanței active	☐ IA	☐ IB ^o	
☐ b)	Schimbare majoră la nivelul procesului de fabricație a substanței active, care poate avea impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului.	II		
☐ c)	Schimbarea se referă la o substanță biologică/imunologică sau la utilizarea unei substanțe derivate chimic diferite în fabricarea unei substanțe biologice/imunologice, care poate avea un impact semnificativ asupra calității/siguranței și eficacității medicamentului, fără a avea legătură cu un protocol	II		
☐ d)	Schimbarea se referă la un medicament din plante medicinale și implică modificarea oricăreia dintre următoarele elemente: sursa geografică, etapele de fabricație sau procesul de fabricație	II		
☐ e)	Schimbare minoră la nivelul părții restrictive/închise a unui dosar standard al substanței active	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.a.3 Schimbare la nivelul mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației		Data implementării:
☐ a)	Creșterea de până la 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a seriei la momentul autorizării	☐ IA	☐ IB ^o	
☐ b)	Reducerea de până la 10 ori	☐ IA	☐ IB ^o	
☐ c)	Schimbarea impune evaluarea comparabilității unei substanțe active biologice/imunologice	II		
☐ d)	Creșterea de peste 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a seriei la momentul autorizării	IB		
☐ e)	Mărimea seriei de substanță activă biologică/imunologică crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, duplicarea liniei).	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.Ia.4 Schimbare la nivelul testărilor interfazice sau al limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active		Tipul variației		
☐	a) Restrângerea limitelor interfazice	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	b) Adăugarea unor noi limite și teste interfazice	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	c) Eliminarea unui test interfazic nesemnificativ	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	d) Extinderea limitelor aprobate în cadrul testărilor interfazice, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	II		
☐	e) Eliminarea unui test interfazic, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	II		
☐	f) Adăugarea sau înlocuirea unui test interfazic ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.Ia.5 Schimbări ale substanței active a unui vaccin uman al gripei sezoniere, pre-pandemice sau pandemice		Tipul variației
☐	a) Înlocuirea tulpinii/tulpinilor dintr-un vaccin uman al gripei sezoniere, pre-pandemice sau pandemice	II

B.Ib Schimbări în controlul substanței active		Tipul variației	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.Ib.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unei substanțe active, material de start/produs intermediar/reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației		
☐	a) Restrângerea limitelor specificației pentru medicamentele care fac obiectul eliberării seriei de către autoritatea oficială de control	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	b) Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	c) Adăugarea unui nou parametru de testare, împreună cu metoda de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	d) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	e) Eliminarea unui parametru de testare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active și/sau a medicamentului	II		
☐	f) Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației substanței active	II		
☐	g) Extinderea limitelor aprobate ale specificației pentru materiale de start/produsi intermediari, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active și/sau a medicamentului	II		
☐	h) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția substanțelor active biologice sau imunologice) unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐	i) În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru pentru substanța activă, o schimbare în specificație de la referința internă la cea dintr-o farmacopee neoficială sau dintr-o farmacopee a unei țări terțe	IB		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.b.2 Schimbarea procedurii de testare a unei substanțe active sau a unui material de start/a unui reactiv/ unui produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației		
☐ a)	Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Eliminarea unei proceduri de testare a substanței active sau a unui material de start/a unui reactiv/ unui produs intermediar, în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ c)	Alte schimbări ale procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unui reactiv, fără efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ d)	Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imuno-chimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică	II		
☐ e)	Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unei substanțe active sau a unui material de start/produs intermediar	IB		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.c Schimbare în sistemul de închidere a recipientului unei substanțe active	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.I.c.1 Schimbare la nivelul ambalajului primar al substanței active	Tipul variației	
☐ a) Compoziție calitativă și/sau cantitativă	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Compoziție calitativă și/sau cantitativă în cazul unei substanțe active biologice/imunologice sterile și necongelate	II	
☐ c) Substanțe active lichide (nesterile)	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.c.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor specificației ambalajului primar al substanței active	Tipul variației	
☐ a) Restrângerea limitelor specificației	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Adăugarea unui parametru de testare nou și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.c.3 Schimbare în procedura de testare a ambalajului primar al substanței active	Tipul variației	
☐ a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.d.1 Schimbare la nivelul perioadei de retestare/păstrare sau a condițiilor de păstrare a substanței active, în lipsa din dosarul autorizat a unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană, care să includă perioada de retestare		Tipul variației		
a) Perioadă de retestare/păstrare				
☐	1. Reducere	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	2. Extinderea perioadei de retestare pe baza extrapolării rezultatelor unui studiu de stabilitate efectuat în alte condiții decât cele prevăzute de ghidurile ICH*	II		
☐	3. Extinderea perioadei de păstrare a unei substanțe active biologice/imunologice, care nu este în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat.	II		
☐	4. Extinderea sau introducerea unei perioade de retestare/păstrare susținute de date de stabilitate în timp real	IB		
b) Condiții de păstrare				
☐	1. Trecerea la condiții de păstrare mai restrictive a substanței active	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	2. Schimbarea condițiilor de păstrare ale unei substanțe active biologice/imunologice, în situația în care studiile de stabilitate nu s-au efectuat conform cu protocolul de stabilitate aprobat	II		
☐	3. Schimbarea condițiilor de păstrare a substanței active	IB		
c) Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat				
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.e.1 Introducerea unui nou spațiu optim de proiectare sau extinderea unui spațiu optim de proiectare aprobat pentru substanța activă, cu privire la:		Tipul variației
☐	a) Fabricarea substanței active în cadrul unei singure unități operative, inclusiv testele și/sau procedurile de testare interfazică rezultate	II
☐	b) Proceduri de testare pentru materialele de start/reactivi/produși intermediari și/sau substanța activă	II

	Tipul variației
B.I.e.2 Introducerea unui protocol post-autorizare de gestionare a schimbărilor în cazul substanței active ☐	II

	Tipul variației	Data implementării:
B.I.e.3 Eliminarea unui protocol aprobat de gestionare a schimbărilor în cazul substanței active ☐	☐ IA _{NI} ☐ IB ^o	

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.e.4 Modificări ale unui protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Variații majore la un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor	II	
☐ b) Variații minore la un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor, care nu afectează strategia definită în protocol	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.I.e.5 Implementarea schimbărilor prevăzute într-un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Implementarea schimbării nu necesită date justificative suplimentare	☐ IA _{NI} ☐ IB ^o	
☐ b) Implementarea schimbării necesită date justificative suplimentare	IB	
☐ c) Implementarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a Schimbări în descrierea și compoziția medicamentului	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.II.a.1 Schimbarea sau adăugarea de inscripționări, ștanțări sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea unor cerneluri utilizate pentru marcarea medicamentelor.	Tipul variației	
☐ a) Modificări ale inscripționărilor, ștanțărilor sau altor marcaje	☐ IA _{NI} ☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b) Modificări ale șanțurilor/liniilor mediane destinate divizării în doze egale	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a.2 Schimbarea formei sau dimensiunilor formei farmaceutice		Tipul variației		
☐	a) Comprimate cu eliberare imediată, capsule, supozitoare și ovule	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	b) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită și comprimate prevăzute cu linie mediană cu rol de divizare în doze egale	IB		
☐	c) Adăugarea unui nou kit pentru un preparat radiofarmaceutic cu un alt volum de umplere	II		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a.3 Schimbări ale compoziției (la nivelul excipienților) medicamentului		Tipul variației		
a) Schimbări în compoziția sistemului de aromatizare sau colorare				
☐	1. Adăugare, eliminare sau înlocuire	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	2. Creștere sau scădere	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	3. Medicamente biologice de uz veterinar cu administrare orală pentru care agentul colorant sau aromatizant este important pentru administrare la speciile de animale țintă	II		
b) Alți excipienți				
☐	1. Orice modificare minoră a compoziției cantitative a medicamentului în ceea ce privește excipienții.	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐	2. Modificări cantitative sau calitative ale unuia sau mai multor excipienți, care pot avea efect semnificativ asupra siguranței, calității sau eficacității medicamentului.	II		
☐	3. Modificare privind un medicament biologic/imunologic	II		
☐	4. Orice excipient nou care include utilizarea unor materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea datelor privind siguranța virală sau a riscului de TSE.	II		
☐	5. Modificare susținută printr-un studiu de bioechivalență.	II		
☐	6. Înlocuirea unui singur excipient cu un excipient comparabil, cu aceleași caracteristici funcționale și în cantitate similară.	IB		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a.4 Modificare în masa filmului de acoperire în cazul formelor farmaceutice orale sau modificare în masa învelișului capsulelor		Tipul variației		
☐ a)	Forme farmaceutice solide cu administrare orală	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită, al căror film de acoperire constituie un factor critic pentru mecanismul de eliberare	II		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a.5 Schimbare a concentrației unui medicament parenteral cu utilizare totală, în doză unică, a cărui cantitate de substanță activă pe unitate dozată (concentrația) rămâne aceeași		Tipul variației
☐		II
B.II.a.6 Eliminarea din cutie a ambalajului primar care conține solventul/diluantul		Tipul variației
☐		IB

B.II.b Schimbări în fabricația medicamentului		Tipul variației	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.II.b.1 Înlocuirea sau adăugarea unui loc de fabricație pentru o parte sau întreg procesul de fabricație a medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Locul de ambalare secundară	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Locul de ambalare principală	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, testării seriei pentru controlul calității și a ambalării secundare, pentru medicamente biologice/imunologice sau pentru forme farmaceutice obținute prin procese de fabricație complexe.	II		
☐ d)	Loc de fabricație care necesită o inspecție inițială sau o inspecție specifică medicamentului	II		
☐ e)	Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, a testării seriei pentru controlul calității și a ambalării primare și secundare pentru medicamente nesterile.	IB		
☐ f)	Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, a testării seriei pentru controlul calității și a ambalării secundare pentru medicamente sterile (inclusiv cele fabricate în mediu aseptice), cu excepția medicamentelor biologice/immunologice.	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IIb.2 Schimbare la nivelul proceselor de import, eliberare a seriei și testare a seriilor pentru controlul calității medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei pentru un medicament biologic/ imunologic, oricare dintre metodele de testare desfășurare în acel loc fiind o metodă biologică/imunologică	II		
☐ c)	Înlocuirea sau adăugarea unui fabricant responsabil cu importul și/sau eliberarea seriei			
☐ 1.	Nu include controlul/testarea seriei	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 2.	Include controlul/testarea seriei	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 3.	Include controlul/testarea seriei pentru un medicament biologic/imunologic, iar oricare dintre metodele de testare desfășurate în acel loc este o metodă biologică/ imunologică/ imunochimică.	II		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IIb.3 Schimbare în procesul de fabricație a medicamentului, inclusiv a unui produs intermediar utilizat în fabricarea medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Schimbare minoră în procesul de fabricație	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Schimbare majoră în procesul de fabricație, care poate avea efect semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului	II		
☐ c)	Medicamentul este un medicament biologic/imunologic, iar schimbarea impune o evaluare a comparabilității.	II		
☐ d)	Introducerea unei metode nestandardizate de sterilizare finală	II		
☐ e)	Introducerea sau creșterea supradozării pentru substanța activă	II		
☐ f)	Schimbare minoră în procesul de fabricație a unei suspensii orale apoase	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IIb.4 Schimbare la nivelul mărimii seriei de fabricație (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) a medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată la momentul autorizării	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Reducerea de până la 10 ori	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ c)	Schimbarea impune evaluarea comparabilității unui medicament biologic/imunologic sau schimbarea de la nivelul mărimii seriei impune un nou studiu de bioechivalență	II		
☐ d)	Schimbarea se referă la toate celelalte forme farmaceutice obținute prin procese de fabricație complexe	II		
☐ e)	Creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobate la momentul autorizării pentru formele farmaceutice (cu administrare orală) cu eliberare imediată	IB		
☐ f)	Mărimea seriei unui medicament biologic/imunologic crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, duplicarea liniei).	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IIb.5 Schimbare la nivelul testărilor interfazice sau schimbarea limitelor aplicate în timpul procesului de fabricație a medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor interfazice	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Adăugarea unor teste și limite noi	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ c)	Eliminarea unui test interfazic nesemnificativ	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ d)	Eliminarea unui test interfazic, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II		
☐ e)	Extinderea limitelor interfazice aprobate, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II		
☐ f)	Adăugarea sau înlocuirea unei test interfazic ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IIc Schimbări la nivelul controlului excipienților în medicamentul finit		Tipul variației		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

B.II.c.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unui excipient		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d)	Schimbare în afara limitelor aprobate ale specificației	II		
☐ e)	Eliminarea unui parametru de testare care poate avea efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II		
☐ f)	Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)	IB		
☐ g)	În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru pentru excipient, o schimbare în specificație de la referința internă la cea dintr-o farmacopee neoficială sau dintr-o farmacopee a unei țări terțe	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.c.2 Schimbarea procedurii de testare a unui excipient		Tipul variației		
☐	a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	b) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	c) Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic	II		
☐	d) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)	IB		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.c.3 Schimbarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de TSE		Tipul variației		Data implementării:
a)	De la un material cu risc de TSE la material de origine vegetală sau de sinteză			
☐	1. Pentru excipienți sau reactivi neutilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic	☐ IA	☐ IB ^a	
☐	2. Pentru excipienți sau reactivi utilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic	IB		
☐	b) Schimbarea sau introducerea unui material cu risc de TSE sau înlocuirea unui material cu risc de TSE cu alt material cu risc de TSE, pentru care nu există certificat de conformitate TSE	II		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IIc.4 Schimbare la nivelul căii de sinteză sau de recuperare a unui excipient nedescris în farmacopee (dacă este descrisă în dosar) sau a unui excipient nou		Tipul variației		
☐ a)	Schimbare minoră în calea de sinteză sau de recuperare a unui excipient nedescris în farmacopee sau a unui excipient nou	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Se modifică specificațiile sau există o modificare a proprietăților fizico-chimice ale excipientului, care poate influența calitatea medicamentului.	II		
☐ c)	Excipientul este o substanță biologică/imunologică.	II		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IId Schimbări la nivelul controlului medicamentului		Tipul variației		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

B.IId.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Restrângerea limitelor specificației pentru medicamentele care fac obiectul eliberării seriei de către autoritatea oficială de control	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d)	Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat, precum mirosul și gustul sau a testului de identificare pentru un material colorant sau aromatizant)	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ e)	Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației	II		
☐ f)	Eliminarea unui parametru de testare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II		
☐ g)	Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare, ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)	IB		
☐ h)	Actualizarea dosarului în conformitate cu prevederile unei monografii generale actualizate din Farmacopeea Europeană pentru medicament *	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	
☐ i)	Introducerea prevederilor Farmacopeii Europene 2.9.40 (Uniformitatea unităților dozate) pentru înlocuirea metodei curent aprobate, fie Farmacopeea Europeană 2.9.5 (Uniformitatea masei), fie Farmacopeea Europeană 2.9.6 (Uniformitatea conținutului)	☐ IA	☐ IB ^a	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.d.2 Modificare în procedura de testare a medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei metode alternative deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ c)	Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic sau înlocuirea unui preparat biologic de referință și care nu face parte dintr-un protocol aprobat	II		
☐ d)	Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	IB		
☐ e)	Actualizarea procedurii de testare în conformitate cu monografia generală actualizată din Farmacopeea Europeană	☐ IA	☐ IB ^o	
☐ f)	Pentru a reflecta conformitatea cu Farmacopeea Europeană și eliminarea trimeriei la metoda de testare internă perimată și la codul metodei de testare*	☐ IA	☐ IB ^o	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.d.3 Variații referitoare la introducerea eliberării în timp real sau a eliberării parametrice în fabricația medicamentului		Tipul variației
☐		II

B.II.e Schimbări la nivelul sistemului de închidere a recipientului medicamentului		Tipul variației
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II
		☐ Art 5 Data implementării:

B.II.e.1 Schimbare la nivelul ambalajului primar al medicamentului		Tipul variației		Data implementării:
a) Compoziția calitativă și cantitativă				
☐	1. Forme farmaceutice solide	☐ IA	☐ IB ^a	
☐	2. Forme farmaceutice semisolide și lichide nesterile	IB		
☐	3. Medicamente sterile și medicamente biologice/ imunologice	II		
☐	4. Variația se referă la un ambalaj cu o capacitate redusă de protecție, care determină modificări ale condițiilor de păstrare și/sau o restrângere a termenului de valabilitate.	II		
b) Modificarea tipului de recipient sau adăugarea unui nou recipient				
☐	1. Forme farmaceutice solide, semisolide și lichide nesterile	IB		
☐	2. Medicamente sterile și medicamente biologice/ imunologice	II		
☐	3. Eliminarea unui recipient destinat ambalării primare, ceea ce nu conduce la eliminarea completă a unei concentrații sau a unei forme farmaceutice	☐ IA	☐ IB ^a	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor specificației ambalajului primar al medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Adăugarea unui parametru nou de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ c)	Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ d)	Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.3 Schimbare la nivelul procedurii de testare a ambalajului primar al medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ c)	Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.4 Schimbare a formei sau dimensiunilor recipientului sau a sistemului de închidere (ambalajul primar)		Tipul variației		
☐ a)	Medicamente nesterile	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Schimbarea formei sau dimensiunilor afectează o parte importantă a materialului ambalajului, care poate avea un efect semnificativ asupra eliberării, utilizării, siguranței sau stabilității medicamentului	II		
☐ c)	Medicamente sterile	IB		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.5 Schimbare la nivelul mărimii ambalajului medicamentului		Tipul variației		
a) Schimbarea numărului unităților dozate (comprimate, fiole etc.) dintr-un ambalaj				
☐	1. Schimbarea se încadrează în limitele curent aprobate	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐	2. Schimbarea nu se încadrează în limitele curent aprobate	IB		
☐	b) Eliminarea unei/unor mărimi de ambalaje	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:
☐	c) Schimbarea masei/volumului de umplere a medicamentelor parenterale sterile multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială), inclusiv în cazul medicamentelor biologice/imunologice.	II		
☐	d) Schimbarea masei/volumului de umplere a medicamentelor non-parenterale multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială)	IB		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este listată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.6 Schimbarea oricărei părți a materialului de ambalaj (primar) care nu se află în contact cu formularea medicamentului [culoarea capselor de tip flip-off, inelele care reprezintă codul de culoare de pe fiole, schimbarea tecii acului de seringă (utilizarea unui tip diferit de material plastic)]		Tipul variației		
☐	a) Schimbare care afectează informațiile despre medicament	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐	b) Schimbare care nu afectează informațiile despre medicament	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.7 Schimbarea furnizorului dispozitivelor sau componentelor ambalajului (dacă a fost declarat în dosar)		Tipul variației	
☐ a)	Eliminarea unui furnizor	☐ IA	☐ IB ^o
☐ b)	Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor	☐ IA	☐ IB ^o
☐ c)	Orice schimbare a furnizorilor de spațiatoare pentru inhalatoarele cu doze măsurate	II	

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.f.1 Schimbarea termenului de valabilitate sau a condițiilor de păstrare a medicamentului		Tipul variației	
a) Reducerea termenului de valabilitate a medicamentului			
☐ 1.	După ambalarea pentru comercializare	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o
☐ 2.	După prima deschidere	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o
☐ 3.	După diluare sau reconstituire	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o
b) Extinderea termenului de valabilitate a medicamentului			
☐ 1.	După ambalarea pentru comercializare (pe baza unor date în timp real)	IB	
☐ 2.	După prima deschidere (pe baza unor date în timp real)	IB	
☐ 3.	După diluare sau reconstituire (pe baza unor date în timp real)	IB	
☐ 4.	Extinderea termenului de valabilitate pe baza extrapolării datelor de stabilitate neconforme cu prevederile ghidurilor ICH*	II	
☐ 5.	Extinderea termenului de valabilitate a unui medicament biologic/imunologic în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat	IB	
☐ c)	Schimbarea condițiilor de păstrare a medicamentelor biologice, în situația în care studiile de stabilitate nu s-au efectuat conform unui protocol de stabilitate aprobat	II	
☐ d)	Schimbarea condițiilor de păstrare a medicamentului sau a medicamentului diluat/reconstituit	IB	
☐ e)	Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat	☐ IA	☐ IB ^o
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.g.1 Introducerea unui spațiu optim de operare nou sau extinderea unui spațiu optim de operare aprobat pentru medicament, în ceea ce privește următoarele:	Tipul variației
☐ a) Una sau mai multe operații unitare la nivelul procesului de fabricație a medicamentului, inclusiv testele intermediare și/sau procedurile de testare intermediară rezultate	II
☐ b) Proceduri de testare pentru excipienți/produși intermediari și/sau medicament.	II

☐ B.II.g.2 Introducerea unui protocol post-autorizare de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament	Tipul variației
	II

☐ B.II.g.3 Eliminarea unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
--	---	--	----------------------------

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.g.4 Modificări ale unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Modificări majore aduse unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	II	
☐ b) Modificări minore aduse unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor, care nu afectează strategia definită în protocol	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.II.g.5 Implementarea schimbărilor prevăzute într-un protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Implementarea schimbării nu necesită date justificative suplimentare	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a Data implementării:
☐ b) Implementarea schimbării necesită date justificative suplimentare	IB	
☐ c) Implementarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.h.1 Actualizarea informațiilor din „Evaluarea siguranței agenților advențiali” (secțiunea 3.2.A.2)	Tipul variației
☐ a) Studii referitoare la etapele de fabricație investigate pentru prima dată în vederea identificării unui sau mai multor agenți advențiali	II
☐ b) Înlocuirea studiilor perimate referitoare la etapele de fabricație și la agenții advențiali deja declarați în dosar	
1) cu modificarea evaluării riscului	II
2) fără modificarea evaluării riscului	IB

B.III.1 Depunerea unui certificat nou sau a versiunii actualizate a unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană ori eliminarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană: - pentru o substanță activă - pentru un material de start/un reactiv/un produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active - pentru un excipient	Tipul variației		
a) Certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.			
☐ 1. Certificat nou de la un fabricant deja autorizat	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ 2. Certificat actualizat de la un fabricant deja autorizat	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ 3. Certificat nou de la un fabricant nou (înlocuire sau adăugare)	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ 4. Eliminarea unor certificate (în cazul în care există mai multe certificate per material)	☐ IA	☐ IB [□]	
☐ 5. Certificat nou pentru o substanță activă nesterilă, care urmează a fi utilizată într-un medicament steril, în cazul în care apa este utilizată în ultimele etape ale sintezei și materialul nu este declarat ca fiind lipsit de endotoxine	IB		
b) Certificat TSE de conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru o substanță activă/material de start /reactiv/produs intermediar sau excipient			
☐ 1. Certificat nou pentru o substanță activă de la un fabricant nou sau deja autorizat	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ 2. Certificat nou pentru un material de start/un reactiv/un produs intermediar sau un excipient de la un fabricant nou sau deja autorizat	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ 3. Certificat actualizat de la un fabricant deja autorizat	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ 4. Eliminarea unor certificate (în cazul în care există mai multe certificate per material)	☐ IA	☐ IB [□]	

☐ 5.	Certificat nou/actualizat de la un fabricant deja autorizat/nou care folosește materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară o evaluare a riscurilor cu privire la posibila contaminare cu agenți adventițiali	II	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.III.2 Schimbare în vederea realizării conformității cu Farmacopeea Europeană sau cu o farmacopee națională a unui stat membru		Tipul variației	
☐ a)	Schimbarea specificației/specificațiilor unei substanțe nedescrise anterior în Farmacopeea Europeană, în vederea realizării conformității depline cu Farmacopeea Europeană sau cu o farmacopee națională a unui stat membru		
☐ 1.	Substanță activă	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a Data implementării:
☐ 2.	Excipient/Materialul de start al substanței active	☐ IA	☐ IB ^a Data implementării:
☐ b)	Schimbare în vederea realizării conformității cu versiunea actualizată a monografiei relevante a Farmacopeii Europene sau a farmacopeii naționale a unui stat membru.	☐ IA	☐ IB ^a Data implementării:
☐ c)	Schimbarea specificațiilor în vederea trecerii de la farmacopeea națională a unui stat membru la Farmacopeea Europeană	☐ IA	☐ IB ^a Data implementării:
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IV Schimbări la nivelul dispozitivelor medicale		Tipul variației	
☐ z)	Alte variații	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.IV.1 Schimbarea unui dispozitiv de măsurare sau de administrare		Tipul variației	
☐ a)	Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care nu face parte integrantă din ambalajul primar		
☐ 1.	Dispozitiv cu marcaj CE	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a Data implementării:
☐ 2.	Dispozitiv fără marcaj CE (numai pentru medicamente de uz veterinar)	IB	
☐ 3.	Dispozitiv de administrare de tip spațiator pentru inhalatoare cu doze măsurate sau alt dispozitiv care poate avea un impact major asupra eliberării substanței active a medicamentului (de exemplu, nebulizator)	II	

☐ b) Eliminarea unui dispozitiv	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care este parte integrantă din ambalajul primar.	II		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IV.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația dispozitivului de măsurare sau de administrare pentru medicamentele de uz veterinar	Tipul variației		
☐ a) Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Lărgirea limitelor aprobate ale specificației, care are un efect semnificativ asupra calității globale a dispozitivului	II		
☐ d) Eliminarea unui parametru din specificație care are un efect semnificativ asupra calității globale a dispozitivului	II		
☐ e) Adăugarea unui nou parametru în specificație ca urmare a problemelor de siguranță sau calitate	IB		
☐ f) Eliminarea unui parametru nesemnificativ din specificație (de exemplu eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IV.3 Schimbări la nivelul procedurii de testare a dispozitivului de măsurare sau de administrare pentru medicamentele de uz veterinar	Tipul variației		
☐ a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Alte modificări ale procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei metode alternative deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.V.a.1 Includerea în dosarul autorizației de punere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii PMF) a unei versiuni noi, actualizate sau modificate a dosarului standard al plasmei (Plasma Master File - PMF)	Tipul variației
☐ a) Prima includere a unei versiuni noi a dosarului standard al plasmei, care afectează proprietățile medicamentului	II
☐ b) Prima includere a unei versiuni noi a dosarului standard al plasmei, care nu afectează proprietățile medicamentului	IB

☐ c)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al plasmiei, în situația în care modificările afectează proprietățile medicamentului	IB	
☐ d)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al plasmiei, în situația în care modificările nu afectează proprietățile medicamentului	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a

Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.V.a.2 Includerea în dosarul autorizației de punere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii VAMF) a versiunii noi, actualizate sau modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal (VAMF - Vaccine Antigen Master File)		Tipul variației	
☐ a)	Prima includere a versiunii noi a dosarului standard al antigenului vaccinal	II	
☐ b)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal, în situația în care schimbările afectează proprietățile medicamentului	IB	
☐ c)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal, în situația în care schimbările nu afectează proprietățile medicamentului	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a

Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.V.b.1 Actualizarea dosarului privind calitatea în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de arbitraj la nivelul Uniunii Europene		Tipul variației	
☐ a)	Modificarea implementează rezultatul procedurii de arbitraj	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a
☐ b)	Armonizarea dosarului de calitate nu a fost inclusă în procedura de arbitraj iar actualizarea urmărește armonizarea acestuia	II	

Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I Schimbări (Siguranță/Eficacitate) la nivelul medicamentelor de uz uman și veterinar		Tipul variației	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

C.I.1 Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului în vederea implementării rezultatului procedurii de arbitraj la nivelul Uniunii Europene		Tipul variației	
☐ a)	Medicamentul intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a

Data implementării:

☐ b)	Medicamentul nu intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj, dar modificarea/modificările implementează rezultatul procedurii, iar deținătorul autorizației de punere pe piață nu trebuie să prezinte date suplimentare noi	IB
☐ c)	Medicamentul nu intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj, dar modificarea/modificările implementează rezultatul procedurii, iar deținătorul autorizației de punere pe piață prezintă date suplimentare noi	II

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I.2	Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului unui medicament generic/hibrid/biosimilar în urma evaluării aceleiași modificări pentru medicamentul de referință	Tipul variației
☐ a)	Implementarea uneia sau mai multor modificări pentru care deținătorul autorizației de punere pe piață nu trebuie să prezinte date suplimentare noi	IB
☐ b)	Implementarea uneia sau mai multor modificări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață (de exemplu, date privind comparabilitatea)	II

C.I.3	Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului medicamentelor de uz uman în vederea implementării rezultatului unei proceduri referitoare la rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) sau al studiilor de siguranță post-autorizare (PASS) sau rezultatul evaluării efectuate de către o autoritate competentă în temeiul art. 45 sau 46 din Regulamentul nr. 1901/2006	Tipul variației
☐ a)	Implementarea formulării textuale convenite de către autoritatea competentă	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a
☐ b)	Implementarea uneia sau mai multor modificări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață	II
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II

☐ Art 5
Data
implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I.4	Modificarea /Modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului în urma apariției unor date noi referitoare la calitate, preclinice, clinice sau de farmacovigilență.	Tipul variației
☐		II

C.I.5 Modificarea statutului legal al medicamentelor autorizate centralizat		Tipul variației
☐ a)	Pentru medicamente generice/hibride/biosimilare după aprobarea modificării statutului legal pentru medicamentul de referință	IB
☐ b)	Toate celelalte modificări ale statutului legal	II

C.I.6 Modificarea/modificările indicației/indicațiilor terapeutice		Tipul variației
☐ a)	Adăugarea unei indicații terapeutice noi sau modificarea unei indicații aprobate	II
☐ b)	Eliminarea unei indicații terapeutice	IB

C.I.7 Eliminarea unei:		Tipul variației
☐ a)	Forme farmaceutice	IB
☐ b)	Concentrații	IB

C.I.8 Introducerea unui rezumat al sistemului de farmacovigilență pentru medicamentele de uz uman sau modificarea acestuia *		Tipul variației	
☐ a)	Introducerea unui rezumat al sistemului de farmacovigilență, modificări privind persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența (inclusiv datele de contact) și/sau modificarea adresei unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență (DSSF)	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I.9 Modificarea/Modificările unui sistem de farmacovigilență existent, astfel cum este prezentat în descrierea detaliată a sistemului de farmacovigilență (DDSF)		Tipul variației		
☐ a)	Schimbarea persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența și/sau a datelor de contact ale acesteia și/sau a procedurii de rezervă	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ b)	Modificarea/Modificările bazei de date de siguranță și/sau a principalelor acorduri contractuale pentru îndeplinirea obligațiilor de farmacovigilență și/sau modificarea locului în care se desfășoară activități de farmacovigilență	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ c)	Altă modificare/Alte modificări ale DDSF, fără impact asupra funcționării sistemului de farmacovigilență (precum schimbarea principalelor locuri de stocare/arhivare, schimbările administrative)	☐ IA	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ d)	Modificarea/Modificările unei DDSF în urma evaluării acesteia în raport cu un alt medicament al aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață	☐ IA _{NI}	☐ IB ^o	Data implementării:
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^o Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
☐	C.I.10 Schimbarea frecvenței și/sau a datei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru medicamentele de uz uman	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
☐	C.I.11 Introducerea unor obligații și condiții la autorizația de punere pe piață inclusiv planul de management al riscului, sau modificarea unor asemenea obligații și condiții		
☐	a) Implementarea formulării textuale aprobate de ANMDM	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a
☐	b) Implementarea unei/unor schimbări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață în situația în care este necesară o evaluare majoră de către ANMDM*	II	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
☐	C.I.12 Includerea sau eliminarea simbolului negru și a declarațiilor explicative pentru medicamentele din lista medicamentelor care fac obiectul unei monitorizări suplimentare	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
☐	C.I.13 Alte variații care nu sunt cuprinse în mod specific în altă parte a prezentei anexe și care implică depunerea de studii la ANMDM*	II	

		Tipul variației	
☐	C.II Schimbări la nivelul medicamentelor de uz veterinar		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

		Tipul variației	
☐	C.II.1 Variații referitoare la o modificare sau o adăugare a unei specii țintă neproducătoare de hrană pentru om.	II	

		Tipul variației	
☐	C.II.2 Eliminarea unei specii țintă producătoare sau neproducătoare de hrană pentru om.		
☐	a) Eliminare ca urmare a unei probleme de siguranță	II	
☐	b) Eliminarea nu este ca urmare a unei probleme de siguranță	IB	

	Tipul variației
C.II.3 ☐ Modificări ale timpului de așteptare pentru un medicament de uz veterinar	II

	Tipul variației
C.II.4 ☐ Variații referitoare la înlocuirea sau adăugarea unui serotip, tulpini, antigen sau amestecuri de serotipuri, tulpini sau antigene pentru un vaccin de uz veterinar împotriva gripei aviare, febrei aftoase sau bolii limbii albastre.	II

	Tipul variației
C.II.5 ☐ Variații referitoare la înlocuirea unei tulpini pentru un vaccin de uz veterinar împotriva gripei ecvine	II

	Tipul variației
C.II.6 ☐ Schimbări ale etichetării sau prospectului care nu sunt în legătură cu rezumatul caracteristicilor produsului.	IB
☐ a) Informații administrative care privesc reprezentanța deținătorului	☐ IA _{NI}
☐ b) Altă variație	IB

	Tipul variației
C.II.7 Introducerea unui nou sistem de farmacovigilență	
☐ a) Care nu a fost evaluat de autoritatea competentă națională relevantă/EMA pentru un alt medicament al aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață	II
☐ b) Care nu a fost evaluat de autoritatea competentă națională relevantă/EMA pentru un alt medicament al aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață	IB

	Tipul variației
C.II.8 ☐ Schimbarea frecvenței și/sau a datei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS)	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D. Schimbări la nivelul PMF/VAMF	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

	Tipul variației	
D.1 ☐ Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului certificatului VAMF	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]	Data implementării:

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

	Tipul variației	
D.2 ☐ Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului certificatului PMF	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]	Data implementării:

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

	Tipul variației	
D.3 ☐ Schimbarea deținătorului actual al certificatului PMF sau transferul certificatului PMF către un nou deținător (cu alte cuvinte, o altă persoană juridică).	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]	Data implementării:

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației		Data implementării:
D.4	Schimbarea denumirii și/sau a adresei unui centru de transfuzie sanguină, inclusiv a centrelor de colectare a sângelui/plasmei	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
D.5	Înlocuirea sau adăugarea unui centru de colectare a sângelui/plasmei la nivelul unui centru de transfuzie sanguină inclus deja în PMF	IB	

		Tipul variației		Data implementării:
D.6	Eliminarea sau schimbarea statutului (operațional/neoperațional) al centrului/centrelor de transfuzie sanguină/centrului/centrelor de colectare a plasmei sau de testare a sângelui donat și a amestecurilor de plasmă	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
D.7	Adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină pentru colectarea de sânge/plasmă care nu este inclus în PMF	II	

		Tipul variației	
D.8	Înlocuirea sau adăugarea unui centru de testare a sângelui donat și/sau a amestecurilor de plasmă la nivelul unui centru de transfuzie sanguină de ja inclus în PMF	IB	

		Tipul variației	
D.9	Adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină pentru testarea sângelui donat și/sau a amestecurilor de plasmă care nu este inclus în PMF	II	

		Tipul variației	
D.10	Înlocuirea sau adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină sau a unui nou centru/unor noi centre de păstrare a plasmei	IB	

		Tipul variației		Data implementării:
D.11	Eliminarea unui centru de transfuzie sanguină sau a unui centru/unor centre de păstrare a plasmei	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
D.12	Înlocuirea sau adăugarea unei companii implicate în transportul de plasmă.	IB	

		Tipul variației		Data implementării:
D.13	Eliminarea unei companii implicate în transportul de plasmă	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației		Data implementării:
D.14	Adăugarea unui kit de testare care poartă marcajul CE pentru testarea donărilor individuale de sânge ca nou kit de testare sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent	☐ IA	☐ IB [□]	

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.15 Adăugarea unui kit de testare care nu poartă marcajul CE pentru testarea donărilor individuale de sânge donat ca nou kit de testare sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent		Tipul variației		Data implementării:
☐ a)	Noul kit de testare nu a mai fost aprobat în PMF pentru niciun centru de testare a sângelui donat	II		
☐ b)	Noul kit de testare a fost aprobat în PMF pentru un alt centru sau pentru alte centre de testare a sângelui donat	☐ IA	☐ IB ^o	

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.16	Schimbarea kitului/metodei utilizate pentru testarea amestecurilor (anticorpi, antigene sau testul NAT).	Tipul variației	
☐		II	

D.17	Introducerea sau extinderea procedurii de carantină.	Tipul variației		Data implementării:
☐		☐ IA	☐ IB [□]	

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.18	Eliminarea perioadei de carantină sau reducerea acesteia.	Tipul variației	
☐		IB	

D.19 Înlocuirea sau adăugarea de recipiente de păstrare a sângelui (de exemplu, pungi, flacoane)		Tipul variației		Data implementării:
☐ a)	Noile recipiente de păstrare a sângelui poartă marcajul CE	☐ IA	☐ IB [□]	
☐ b)	Noile recipiente de păstrare a sângelui nu poartă marcajul CE	II		

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.20	Schimbarea condițiilor de păstrare/transport	Tipul variației		Data implementării:
☐ a)	condiții de păstrare și/sau transport	☐ IA	☐ IB [□]	
☐ b)	perioada maximă de păstrare a plasmei	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.21	Introducerea unui test pentru markeri virali în cazul în care aceasta va avea impact major asupra evaluării siguranței virale.	Tipul variației	
☐		II	

D.22	Schimbarea metodei de preparare a unui amestec de plasmă (de exemplu, metoda de fabricație, dimensiunea amestecului, păstrarea probelor din amestecul de plasmă)	Tipul variației	
☐		IB	

D.23	Modificări la nivelul etapelor de urmat în cazul în care se constată retrospectiv necesitatea excluderii sângelui donat de la prelucrare (procedura „retrospectivă”).	Tipul variației	
☐		II	

HOTĂRÂREA

Nr. 22/12.08.2013

**referitoare la aprobarea Termenilor standard prescurtați românești,
utilizați pentru etichetarea preparatelor parenterale, oftalmice,
auriculare și nazale, în concordanță cu cei aprobați de Comisia
Farmacopeii Europene**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 158/18.02.2013, în conformitate cu Regulamentul de organizare și funcționare al Consiliului științific al ANMDM, art. 8 alin (1), adoptă prin procedura scrisă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă Termenii standard prescurtați românești, utilizați pentru etichetarea preparatelor parenterale, oftalmice, auriculare și nazale, în concordanță cu cei aprobați de Comisia Farmacopeii Europene, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

**PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,**

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

TERMENII STANDARD PRESCURTAȚI ROMÂNEȘTI

pentru preparate parenterale, oftalmice, auriculare și nazale în concordanță cu

Termenii standard prescurtați europeni

(Short Terms/Patient friendly)

aprobați de

Comisia Farmacopeii Europene,
Directoratul European pentru Calitatea medicamentelor (EDQM),
Consiliul Europei, Strasbourg

Listele de Termeni standard europeni au fost întocmite de Comisia Farmacopeii Europene la cererea Comisiei Europene, în vederea utilizării uniforme în autorizațiile de punere pe piață (APP), rezumatele caracteristicilor produselor (RCP), prospecte, etichetare și în bazele de date electronice europene destinate medicamentelor.

Termenii standard au dublu scop, de a informa pacientul/utilizatorul/medicul prescriptor și de a diferenția medicamentele care au aceeași denumire comercială.

Date fiind obiectivele prospectului și ale etichetării, este necesar ca orice termen standard și combinație de termeni standard să aibă în vedere pacientul.

Termenii standard trebuie să exprime informații esențiale asupra proprietăților și utilizării medicamentelor. Informația esențială care trebuie furnizată pentru toate medicamentele este „forma farmaceutică”, definită astfel:

În Ghidul de utilizare a termenilor standard al EDQM se precizează:

„*Forma farmaceutică* este combinația dintre forma în care un medicament este prezentat de fabricant (*forma de prezentare*) și modul în care se administrează, incluzând forma fizică (*forma de administrare*)”.

Lista termenilor standard europeni pentru formele farmaceutice prezintă termenii de bază necesari caracterizării formelor farmaceutice. Termenii standard pot fi utilizați pentru medicamentele destinate uzului uman și veterinar. Acești termeni sunt numiți *Termeni standard compleți (full standard terms)*.

Având în vedere că la unele forme farmaceutice mărirea etichetei nu permite utilizarea unui termen standard complet, se acceptă în mod excepțional utilizarea *Termenilor standard prescurtați (short terms)*, aprobați de Comisia Farmacopeii Europene.

Următorii **Termeni standard prescurtați românești** pot fi utilizați numai la etichetarea anumitor forme farmaceutice, când mărirea etichetei nu permite inscripționarea unui termen standard complet.

Preparate oftalmice <i>Eye preparations</i>				
Termeni standard compleți		Nr.1) monogr. din F.E.	Termeni standard prescurtați	
română	engleză		română	engleză
Cremă oftalmică	<i>Eye cream</i>	nr. 1163	-	-
Gel oftalmic	<i>Eye gel</i>	nr. 1163	-	-
Unguent oftalmic	<i>Eye ointment</i>	nr. 1163	-	-
Picături oftalmice, soluție	<i>Eye drops, solution</i>	nr. 1163	Picături oftalmice*	<i>Eye drops*</i>
Picături oftalmice, suspensie	<i>Eye drops, suspension</i>	nr. 1163	Picături oftalmice*	<i>Eye drops*</i>
Picături oftalmice, pulbere și solvent pentru soluție	<i>Eye drops, powder and solvent for solution</i>	nr. 1163	-	-
Picături oftalmice, pulbere și solvent pentru suspensie	<i>Eye drops, powder and solvent for suspension</i>	nr. 1163	-	-
Solvent oftalmic pentru reconstituire	<i>Eye drops, solvent for reconstitution</i>	-	-	-
Picături oftalmice cu eliberare prelungită	<i>Eye drops, prolonged-release</i>	nr. 1163	-	-
Soluție pentru baie oculară	<i>Eye lotion</i>	nr. 1163	-	-
Solvent pentru baie oculară	<i>Eye lotion, solvent for reconstitution</i>	-	-	-
Insert oftalmic	<i>Ophthalmic insert</i>	nr.1163	-	-
Bandă oftalmică	<i>Ophthalmic strip</i>	-	-	-

Preparate auriculare <i>Ear preparations</i>				
Termeni standard compleți		Nr. 1) monogr. din F.E.	Termeni standard prescurtați	
română	engleză		română	engleză
Cremă auriculară	<i>Ear cream</i>	nr. 652	-	-
Gel auricular	<i>Ear gel</i>	nr. 652	-	-
Unguent auricular	<i>Ear ointment</i>	nr. 652	-	-
Picături auriculare, soluție	<i>Ear drops, solution</i>	nr. 652	Picături auriculare*	<i>Ear drops*</i>
Picături auriculare, suspensie	<i>Ear drops, suspension</i>	nr. 652	Picături auriculare*	<i>Ear drops*</i>
Picături auriculare, pulbere și solvent pentru suspensie	<i>Ear drops, powder and solvent for suspension</i>	nr. 652	-	-
Picături auriculare, emulsie	<i>Ear drops, emulsion</i>	nr. 652	Picături auriculare*	<i>Ear drops*</i>
Pulbere auriculară	<i>Ear powder</i>	nr. 652	-	-
Spray auricular, soluție	<i>Ear spray, solution</i>	nr. 652	Spray auricular*	<i>Ear spray*</i>
Spray auricular, suspensie	<i>Ear spray, suspension</i>	nr. 652	Spray auricular*	<i>Ear spray*</i>
Spray auricular, emulsie	<i>Ear spray, emulsion</i>	nr. 652	Spray auricular*	<i>Ear spray*</i>
Soluție pentru spălări auriculare	<i>Ear wash, solution</i>	nr. 652	Spălări auriculare*	<i>Ear wash*</i>
Emulsie pentru spălări auriculare	<i>Ear wash, emulsion</i>	nr. 652	Spălări auriculare*	<i>Ear wash*</i>
Tampon auricular	<i>Ear tampon</i>	nr. 1155	-	-
Creion auricular	<i>Ear stick</i>	nr. 1154	-	-

Preparate nazale <i>Nasal preparations</i>				
Termeni standard compleți		Nr. 1) monogr. din F.E.	Termeni standard prescurtați	
română	engleză		română	engleză
Cremă nazală	<i>Nasal cream</i>	nr. 676	-	-
Gel nazal	<i>Nasal gel</i>	nr. 676	-	-
Unguent nazal	<i>Nasal ointment</i>	nr. 676	-	-
Picături nazale, soluție	<i>Nasal drops, solution</i>	nr. 676	Picături nazale*	<i>Nasal drops*</i>
Picături nazale, suspensie	<i>Nasal drops, suspension</i>	nr. 676	Picături nazale*	<i>Nasal drops*</i>
Picături nazale, emulsie	<i>Nasal drops, emulsion</i>	nr. 676	Picături nazale*	<i>Nasal drops*</i>
Pulbere nazală	<i>Nasal powder</i>	nr. 676	-	-
Spray nazal, soluție	<i>Nasal spray, solution</i>	nr. 676	Spray nazal*	<i>Nasal spray*</i>
Spray nazal, suspensie	<i>Nasal spray, suspension</i>	nr. 676	Spray nazal*	<i>Nasal spray*</i>
Spray nazal, emulsie	<i>Nasal spray, emulsion</i>	nr. 676	Spray nazal*	<i>Nasal spray*</i>
Soluție pentru spălări nazale	<i>Nasal wash</i>	nr. 676	-	-
Creion nazal	<i>Nasal stick</i>	nr. 676	-	-

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III/2013

Nr. crt.	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
1.	TRIDERM	Cremă		combinații	Schering Plough Labo NV, Belgia/ Merck Sharp & Dohme România SRL	0MCEA07002, 0MCEA11003, 1MCEA01003, 1MCEA04003, 1MCEA08001, 1MCEA10002, 1MCEA11001, 2MCEA02004, 2MCEA03004, 2MCEA04001, 2MCEA06001, 2MCEA10002, 2MCEA12001, 2MCEA15003, 2MCEA19001, 2MCEA19002, 2MCEA20002, 3MCEA01002, 3MCEA06001	Rezultat în afara specificației referitor la parametrul „dipropionat de beta metazonă” obținut în urma testărilor de laborator efectuate în timpul studiului de stabilitate (la 12 luni de la fabricția produsului)	Retragere din unitățile de distribuție angro	05.07.2013
2.	CONVULEX	capsule moi gastrorezistente	300 mg	acid valproic și săruri	Gerot Pharmazeutika GES.M.B.H., Austria	1J099A (exp. 30.09.2016)	Pe ambalajul primar (folia de blister) este menționată forma farmaceutică „capsule”, în loc de „capsule moi gastrorezistente”	Retragere voluntară și re-etichetarea blisterului	24.07.2013
3.	DIANE-35	Drajeuri		combinații	Bayer Pharma AG, Germania	02028B, 13092A, 14103D, 14114D, 22138B, 23163D, 24173B	Expirarea termenului de 3 luni pentru finalizarea implementării variației aprobate de ANMDM în data de 22.02.2013 (privind prospectul și informațiile referitoare la etichetarea produsului)	Retragere voluntară și distrugere	30.07.2013

Nr. crt.	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
4.	CLIMEN	Drajeuri		combinații	Bayer Pharma AG, Franța/ Bayer Pharma AG, Germania	14334B	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea variației la APP nr. 3625/2003/01 din 02.08.2011	Retragere voluntară și distrugere	01.08.2013
5.	SUTENT	Capsule	50 mg	sunitinib	Pfizer Italia SRL, Italia/ Pfizer Ltd., Marea Britanie	T737E, U299B	Identificarea a 2 cutii de produs contrafăcut în rețeaua legală de distribuție în România și Germania	Retragerea voluntară a celor 2 serii	06.08.2013
6.	IMODIUM	Capsule	2 mg	clorhidrat de loperamidă	Janssen-Cilag, Franța/ McNeil Products Ltd C/O Johnson & Johnson, Marea Britanie	2EV0501 (exp. 04.2017)	Pe ambalajul primar (blister Al/PVC) nu este inscripționată denumirea substanței active (clorhidrat de loperamidă)	Retragerea tuturor seriilor necorespunzător inscripționate	14.08.2013
7.	DUOFILM	soluție cutanată		combinații	Stiefel Lab. Ireland Ltd., Irlanda/ GSK Consumer Healthcares SRL	Toate seriile fabricate conform APP nr. 7224/2006/01	Expirarea perioadei de 1 an de la transferul DAPP aprobat de ANMDM în data de 31.07.2012, conform OMS nr. 810/2006	Retragere voluntară și distrugere	04.09.2013

Nr. crt.	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
8.	ZOVIRAX	Cremă	5%	aciclovir	Glaxo Operations UK Ltd, Marea Britanie/ GSK Consumer Healthcare, Marea Britanie	Toate seriile fabricate conform APP nr. 7384/2006/01-02	Expirarea termenului de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a variației la APP nr. 7384/2006/01-02 din data de 02.09.2011 (schimbarea denumirii comerciale, a formei farmaceutice și a concentrației)	Retragere voluntară și distrugere	25.09.2013
9.	BYDUREON	pulbure și solvent pt. sol. inj. cu eliberare prelungită	2 mg	exenatin	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG	C164001	Rezultate în afara specificației la parametrul „uniformitatea conținutului”	Retragere voluntară și distrugere	25.09.2013
10.	MELLEVA	comprimate filmate	2 mg/0,035mg	combinații	Laboratoire Macors, Franța/ Ladee Pharma Kft, Ungaria	Toate seriile	Retragerea APP-ului medicamentului menționat	Retragere voluntară și distrugere	25.09.2013

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. II 2013

În trimestrul II 2013 s-au primit 244 de cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

- A02 - Medicamente pentru tulburări determinate de hiperaciditate
- A03 – Medicamente pentru tulburări gastro-intestinale funcționale
- A07 – Antidiareice antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale
- A10 - Medicamente utilizate în diabet
- A13 – Tonice
- B01 – Anticoagulante
- B02 – Antihemoragice
- B03 – Antianemice
- B05 – Substituenți de sânge și soluții perfuzabile
- C05 – Vasoprotectoare
- C07 – Medicamente betablocante
- C08 – Blocante selective ale canalelor de calciu
- C09 - Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină
- C10 – Hipolipemiente
- D01 – Antifungice de uz dermatologic
- G03 - Hormonii sexuali și modulatorii aparatului genital
- G04 - Medicația aparatului urinar
- H02 – Corticosteroizi de uz sistemic
- J01 - Antibiotice de uz sistemic
- J02 – Antimicotice de uz sistemic
- J05 – Antivirale de uz sistemic
- J07 – Vaccinuri
- L01 – Antineoplazice
- L04 – Imunosupresoare
- M01 - Medicamente antiinflamatoare și antireumatice
- M02 – Medicamente topice pentru dureri articulare și musculare
- N01 – Anestezice
- N02 – Analgezice
- N03 – Antiepileptice
- N04 – Antiparkinsoniene
- N05 – Psiholeptice
- N06 – Psihoanaleptice
- N07 – Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos
- R01 – Medicamente nazale
- R02 – Medicamente pentru zona oro-faringiană
- R03 – Medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale C.R.

R05 – Medicamente pentru tratamentul tusei

R06 – Antihistaminice de uz sistemic

R07 – Alte medicamente pentru tratamentul aparatului respirator

S01 – Medicamente folosite în oftalmologie

V03 – Alte preparate terapeutice

V09 – Radiofarmaceutice pentru diagnostic

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. II 2013

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
ACIDUM IBANDRONICUM	ACID IBANDRONIC SYNTHON HISPANIA 150mg	compr. film.	150mg	SYNTHON HISPANIA S.L.	SPANIA	5588	2013	10
ACIDUM RISEDRONICUM	RISEDRONAT TEVA 35 mg	compr. film.	35mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5633	2013	14
ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	URSOROM 250 mg	caps.	250mg	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	5662	2013	01
ACIDUM ZOLEDRONICUM	ACID ZOLEDRONIC POLIPHARMA 4 mg/5 ml	conc. pt. sol. perf.	4mg/5ml	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	5582	2013	04
ACIDUM ZOLEDRONICUM	ACID ZOLEDRONIC POLIPHARMA 5 mg	sol. perf.	5mg	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	5583	2013	01
ACIDUM ZOLEDRONICUM	ACID ZOLEDRONIC PFIZER 4 mg/5 ml	conc. pt. sol. perf.	4mg/5ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	5612	2013	01
AMLODIPINUM	NORVASC 10 mg capsule	caps.	10mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	5657	2013	10
AMLODIPINUM	ALGENPIN 5 mg	compr.	5mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L	LUXEMBURG	5580	2013	02
AMLODIPINUM	ALGENPIN 10 mg	compr.	10mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L	LUXEMBURG	5581	2013	02
AMLODIPINUM	NORVASC 5 mg capsule	caps.	5mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	5656	2013	11
AMLODIPINUM	NORVASC 5 mg	compr.	5mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	5654	2013	16
AMLODIPINUM	NORVASC 10 mg	compr.	10mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	5655	2013	17
AMOXICILLINUM+ ACIDUM CLAVULANICUM	AMOXIPLUS 1000 mg/200 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	1000mg/200mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	5521	2013	03
ARTEMETHER+ LUMEFANTRINE	ARTEMETHER & LUMEFANTRINE	compr.	20mg/120mg	CN UNIFARM S.A.	ROMÂNIA	14	2013	01
ARTESUNATE	LARINATE	pulb. pt. sol. inj.	60mg	CN UNIFARM S.A.	ROMÂNIA	16	2013	01
BETAHISTINUM	EMPERIN 8 mg	compr.	8 mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5544	2013	04
BETAHISTINUM	EMPERIN 16 mg	compr.	16 mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5545	2013	07
BETAHISTINUM	EMPERIN 24 mg	compr.	24 mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5546	2013	06
BETAHISTINUM	VESTIBO 24 mg	compr.	24mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	5677	2013	06
BETAMETHASONUM+ GENTAMICINUM+ CLOTRIMAZOLUM	TRESYL	cremă		FITERMAN PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	5506	2013	01
CAPECITABINUM	CAPECITABINA MEDICO UNO 150 mg	compr. film.	150mg	MEDICO UNO WORLDWIDE (CYPRUS) LTD	CIPRU	5569	2013	02

CAPECITABINUM	CAPECITABINA MEDICO UNO 500 mg	compr. film.	500mg	MEDICO UNO WORLDWIDE (CYPRUS) LTD	CIPRU	5570	2013	02
CAPECITABINUM	CAPECITABINA SANDOZ 150 mg	compr. film.	150mg	SANDOZ SRL ROMÂNIA	ROMÂNIA	5558	2013	13
CAPECITABINUM	CAPECITABINA SANDOZ 500 mg	compr. film.	500mg	SANDOZ SRL ROMÂNIA	ROMÂNIA	5559	2013	13
CAPECITABINUM	CAPECITALOX 150 mg	compr. film.	150mg	PHAROS GENERICS LTD.	CIPRU	5586	2013	02
CAPECITABINUM	CAPECITALOX 500 mg	compr. film.	500mg	PHAROS GENERICS LTD.	CIPRU	5587	2013	02
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL SANDOZ 6,25 mg	compr.	6,25mg	HEXAL AG	GERMANIA	5663	2013	06
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL SANDOZ 12,5 mg	compr.	12,5 mg	HEXAL AG	GERMANIA	5664	2013	06
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL SANDOZ 25 mg	compr.	25mg	HEXAL AG	GERMANIA	5665	2013	06
COMBINAȚII	SMOFKABIVEN CENTRAL	emulsie perf.		FRESENIUS KABI ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	5674	2013	18
COMBINAȚII	ALGOPIRIN	compr. film.		MEDICIENT S.R.L.	ROMÂNIA	5652	2013	03
COMBINAȚII	MOLAXOLE	pulb. pt. sol. orală		MEDA AB	SUEDIA	5679	2013	20
COMBINAȚII	STEROFUNDIN ISO	sol. perf.		B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	5649	2013	18
COMBINAȚII	SMOFKABIVEN CENTRAL FARA ELECTROLITI	emulsie perf.		FRESENIUS KABI ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	5675	2013	18
COMBINAȚII	SMOFKABIVEN PERIPHERAL	emulsie perf.		FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	5676	2013	12
COMBINAȚII (ATORVASTATINUM+ AMLODIPINUM)	ATORDAPIN 10 mg/10 mg	compr. film.	10mg/10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5508	2013	10
COMBINAȚII (ATORVASTATINUM+ AMLODIPINUM)	AMLODIPINA/ATORVASTATIN A KRKA 10 mg/10 mg	compr. film.	10mg/10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5509	2013	10
COMBINAȚII (ATORVASTATINUM+ AMLODIPINUM)	TORVALIPIN PLUS 5 mg/10 mg	compr. film.	5mg/10mg	ACTAVIS GROUP PTCEHF.	ISLANDA	5616	2013	12
COMBINAȚII (ATORVASTATINUM+ AMLODIPINUM)	TORVALIPIN PLUS 10 mg/10 mg	compr. film.	10mg/10mg	ACTAVIS GROUP PTCEHF.	ISLANDA	5617	2013	12
COMBINAȚII (AZELASTINUM+ FLUTICASONUM)	SYNAZE 137 micrograme/ 50 micrograme/doză	spray naz., susp.	137micrograme/ 50micrograme/ doză	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	5572	2013	04
COMBINAȚII (AZELASTINUM+ FLUTICASONUM)	DYMOLIN 137 micrograme/ 50 micrograme/doză	spray naz., susp.	137micrograme/ 50micrograme/ doză	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	5573	2013	04
COMBINAȚII (AZELASTINUM+ FLUTICASONUM)	DYMISTA 137 micrograme/ 50 micrograme/doză	spray naz., susp.	137micrograme/ 50micrograme/ doză	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	5574	2013	04
COMBINAȚII (AZELASTINUM+ FLUTICASONUM)	DYLASTINE 137 micrograme/ 50 micrograme/doza	spray naz., susp.	137micrograme/ 50micrograme/ doză	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	5575	2013	04

COMBINAȚII (CLINDAMYCINUM+ TRETINOINUM)	ZANEA 10 mg/g + 0,25 mg/g	gel	10mg/g+ 0,25mg/g	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	5669	2013	02
COMBINAȚII (DROSPIRENONUM+ ETINILESTRADIOLUM)	VEYANN 3 mg/0,02 mg	compr. film.	3mg/0,02mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5562	2013	04
COMBINAȚII (ETINILESTRADIOLUM+ DROSPIRENONUM)	YVIDUALLY 00,2mg/3 mg	compr. film.	0,02mg/3mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	5618	2013	05
COMBINAȚII (IBUPROFENUM+ PSEUDOEDEFDRINUM)	MUCOGRIP 200 mg/30 mg	compr. film.	200mg/30mg	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	5566	2013	02
COMBINAȚII (LAMIVUDINUM+ ZIDOVUDINUM)	LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA AUROBINDO 150 mg/300 mg	compr. film.	150mg/ 300mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	5565	2013	02
COMBINAȚII (NORGESTIMATUM+ ETINILESTRADIOLUM)	NORGESTIMAT/ETINILESTRAD IOL FAMY CARE 250 micrograme/35 micrograme	compr.	250micrograme/ 35micrograme	FAMY CARE EUROPE LIMITED	MAREA BRITANIE	5615	2013	04
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TANYDON HCT 40 mg/12,5mg	compr.	40mg/12,5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	5602	2013	08
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TANYDON HCT 80 mg/12,5mg	compr.	80mg/12,5mg	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	ROMÂNIA	5603	2013	08
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TANYDON HCT 80 mg/25mg	compr.	80mg/25mg	GEDEON RICHTER ROMÂNIA S.A.	ROMÂNIA	5604	2013	08
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TELMISARTAN/HIDROCLOROT IAZIDA EGIS 40 mg/12,5mg	compr.	40mg/12,5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	5619	2013	10
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TELMISARTAN/HIDROCLOROT IAZIDA EGIS 80 mg/12,5mg	compr.	80mg/12,5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	5620	2013	06
COMBINAȚII (TELMISARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	TELMISARTAN/ HIDROCLOROTIAZIDA EGIS 80 mg/25 mg	compr.	80mg/25mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	5621	2013	06
COMBINAȚII (ZOFENOPRILUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	ZOMEN PLUS 30 mg/12,5 mg	compr. film.	30mg/12,5mg	MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.	LUXEMBURG	5678	2013	07
DES Loratadinum	DES Loratadina Teva 0,5 mg/ml	sol. orală	0,5mg/ml	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5551	2013	05
Diclofenacum	Diclofenactis 10 mg/g	gel	10mg/g	TIS FARMACEUTIC S.A.	ROMANIA	5589	2013	01
Docetaxelum	Tolnexa 20 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5593	2013	03
Drotaverinum	NO-SPA 40 mg	compr.	40mg	SANOFI-AVENTIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	5578	2013	02
Drotaverinum	NO-SPA FORTE 80 mg	compr.	80mg	SANOFI-AVENTIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	5579	2013	05

DUTASTERIDUM	DUTASTERIDA TEVA 0,5 mg	caps. moi	0,5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5557	2013	07
ENTACAPONUM	ENCAPIA 200mg	compr. film.	200mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	5632	2013	09
ESCITALOPRAMUM	ESTAN 5 mg	compr. film.	5mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	5549	2013	14
ESCITALOPRAMUM	ESTAN 10 mg	compr. film.	10mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	5550	2013	14
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM TORRENT 5 mg	compr. film.	5mg	TORRENT PHARMA SRL	ROMÂNIA	5534	2013	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM TORRENT 10 mg	compr. film.	10mg	TORRENT PHARMA SRL	ROMÂNIA	5535	2013	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM TORRENT 15 mg	compr. film.	15mg	TORRENT PHARMA SRL	ROMÂNIA	5536	2013	01
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM TORRENT 20 mg	compr. film.	20mg	TORRENT PHARMA SRL	ROMÂNIA	5537	2013	01
ESOMEPRAZOLUM	REMESOLIN 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	ACTAVISGROUP PTCEHF.	ISLANDA	5670	2013	26
ESOMEPRAZOLUM	REMESOLIN 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	ACTAVISGROUP PTCEHF.	ISLANDA	5671	2013	26
ETONOGESTRELUM	NEXPLANON 68 mg	implant	68mg	N.V. ORGANON	OLANDA	5510	2013	01
GABAPENTINUM	GRIMODIN 100 mg	caps.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5666	2013	03
GABAPENTINUM	GRIMODIN 300 mg	caps.	300mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5667	2013	02
GABAPENTINUM	GRIMODIN 400 mg	caps.	400mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5668	2013	02
GALANTAMINUM	GALANTAMINA ZENTIVA 8 mg	caps. elib. prel.	8mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	5554	2013	08
GALANTAMINUM	GALANTAMINA ZENTIVA 16 mg	caps. elib. prel.	16mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	5555	2013	08
GALANTAMINUM	GALANTAMINA ZENTIVA 24 mg	caps. elib. prel.	24mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	5556	2013	08
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ACCORD 1 mg	compr.	1mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5540	2013	06
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ACCORD 2 mg	compr.	2mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5541	2013	06
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ACCORD 3 mg	compr.	3mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5542	2013	06
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ACCORD 4mg	compr.	4mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5543	2013	06
GLUCOSAMINUM	SLIDEFLEX 1178mg	compr. film.	1178mg	BLUE BIO PHARMACEUTICALS LIMITED	IRLANDA	5533	2013	11
HEPARINUM	HEPARINA POLIPHARMA	sol. inj.	5000UI/ml	POLIPHARMA INDUSTRIES S.R.L.	ROMÂNIA	5673	2013	02
HYDROXYETHYL - AMIDON	TETRASPAN 60 mg/ml	sol. perf.	60mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	5519	2013	04
HYDROXYETHYL - AMIDON	TETRASPAN 100 mg/ml	sol. perf.	100mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	5520	2013	04
IBUPROFENUM	INFLANOR 200 mg	caps. moi	200mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L.	LUXEMBOURG	5630	2013	04
IBUPROFENUM	INFLANOR 400 mg	caps. moi	400mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L.	LUXEMBOURG	5631	2013	04

IBUPROFENUM	BRUFEN 400 mg	granule eff.	400mg	ABBOTT SCANDINAVIA AB	SUEDIA	5648	2013	03
IMATINIBUM	IMATINIB RICHTER 100mg	compr. film.	100mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	5547	2013	07
IMATINIBUM	IMATINIB RICHTER 400mg	compr. film.	400mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	5548	2013	07
IMATINIBUM	MEAXIN 100mg	compr. film.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5538	2013	12
IMATINIBUM	MEAXIN 400mg	compr. film.	400mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5539	2013	08
IMATINIBUM	EGITINID 100mg	caps.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5597	2013	05
IMATINIBUM	EGITINID 400mg	caps.	400mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	5598	2013	04
IMATINIBUM	IMATINIB BIOORGANICS 100 mg	compr. film.	100mg	BIOORGANICS BV	OLANDA	5644	2013	28
IMATINIBUM	IMATINIB BIOORGANICS 400 mg	compr. film.	400mg	BIOORGANICS BV	OLANDA	5645	2013	10
IMATINIBUM	IMATINIB SYNTHON 100 mg	compr. film.	100mg	SYNTHON BV	OLANDA	5646	2013	28
IMATINIBUM	IMATINIB SYNTHON 400 mg	compr. film.	400mg	SYNTHON BV	OLANDA	5647	2013	10
IMUNOGLOBULINA NORMALA PT. ADM. INTRAVASCULARĂ	OCTAGAM 10%	sol. perf.	100 mg/ml	OCTAPHARMA (IP) LIMITED	MAREA BRITANIE	5651	2013	04
INTERFERONUM ALFA (HUIFN-ALFA -LE)	MULTIFERON 3 milioane UI	sol. inj. în seringă preumplută	3milioane UI	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM INTERNATIONAL AB	SUEDIA	5641	2013	01
IRINOTECANUM	IRINOTECAN CSC 20 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	CSC PHARMACEUTICALS HANDELSGBH	AUSTRIA	5601	2013	04
ISOSORBIDI MONONITRAS	MONONITRON EP 60mg	compr. elib. prel.	60mg	ZENTIVA S.A.	ROMÂNIA	5599	2013	02
KETOPROFENUM	KETOPROFENTIS 25 mg/g	gel	25mg/g	TISFARMACEUTIC S.A.	ROMÂNIA	5661	2013	01
LEVOCETIRIZINUM	LEVOCETIRIZINA SANDOZ 5 mg	compr. film.	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	5639	2013	36
LEVODOPUM+ BENSERAZIDUM	LEVODOPA/BENSERAZIDE TEVA 200mg/50mg	compr.	200mg/50mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5640	2013	06
LEVONORGESTRELUM	JAYDESS 13,5 mg	sist. cu cedare intrauterină	13,5mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	5638	2013	02
LEVONORGESTRELUM	DONASERT 20 micrograme/24 ore	sistem cu cedare intrauterină	20micrograme/24ore	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	5672	2013	01
MEMANTINUM	MEMANTINA TEVA 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5527	2013	17
MEMANTINUM	MEMANTINA TEVA 20 mg	compr. orodispersabile	20mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5528	2013	14
METHYLPREDNISOLONUM ACEPONAT	ADVANTAN MILK 1mg/g	emulsie cut.	1mg/g	INTENDISGBH	GERMANIA	5507	2013	02
MONTELUKASTUM	ASTMASAN 4 mg	compr. mast.	4mg	SANDOZ SRL	ROMÂNIA	5567	2013	17
MONTELUKASTUM	ASTMASAN 5 mg	compr. mast.	5mg	SANDOZ SRL	ROMÂNIA	5568	2013	17
OCTOCOGALFA	RECOMBIMATE 250 UI/5 ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	250UI/5ml	BAXTER AG	AUSTRIA	5590	2013	02
OCTOCOGALFA	RECOMBIMATE 500 UI/5 ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	500UI/5ml	BAXTER AG	AUSTRIA	5591	2013	02

OCTOCOGALFA	RECOMBINATE 1000 UI/5 ml	pulb+solv. pt. sol. inj.	1000UI/5ml	BAXTER AG	AUSTRIA	5592	2013	02
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL STADA 10 mg	caps. gastrorez.	10mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	5605	2013	25
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL STADA 20 mg	caps. gastrorez.	20mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	5606	2013	25
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL STADA 40 mg	caps. gastrorez.	40mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	5607	2013	25
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL ZENTIVA 10 mg	caps. gastrorez.	10mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	5627	2013	12
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL ZENTIVA 20 mg	caps. gastrorez.	20mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	5628	2013	11
OMEPRAZOLUM	OMEPRAZOL ZENTIVA 40 mg	caps. gastrorez.	40mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	5629	2013	10
ORLISTATUM	BODIGO 120 mg	caps.	120mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	5571	2013	03
OXALIPLATINUM	OXALIPLATINA TEVA 5 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	5mg/ml	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	5650	2013	04
OXALIPLATINUM	ELOXATIN 5mg/ml	conc. pt. sol. perf.	5mg/ml	SANOFI-AVENTIS FRANCE	FRANȚA	5600	2013	03
OXALIPLATINUM	OXALIPLATIN KABI 5 mg/ml	pulb. pt. sol. perf.	5mg/ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC.	MAREA BRITANIE	5613	2013	02
PANTOPRAZOLUM	PIADOR 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	5576	2013	01
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL ATB 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	ANTIBIOTICE SA	ROMÂNIA	5577	2013	03
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SANDOZ 500 mg	compr.	500mg	SANDOZ SRL	ROMÂNIA	5584	2013	04
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SANDOZ 1000 mg	compr.	1000mg	SANDOZ SRL	ROMANIA	5585	2013	02
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ARENA 120 mg/5 ml	sol. orală pt. copii	120mg/5ml	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	5622	2013	01
PHENYLEPHRINUM	BIOFLU NAZAL 2,5 mg/ml	pic. nazale, sol.	2,5mg/ml	BIOFARM SA	ROMÂNIA	5560	2013	01
PHENYLEPHRINUM	BIOFLU NAZAL 5 mg/ml	spray naz., sol.	5mg/ml	BIOFARM SA	ROMÂNIA	5561	2013	01
PROTOXID DE AZOT	NIONTIX 100%	gaz medicinal, lichefiat		LINDE GAZ ROMANIA SRL	ROMANIA	5660	2013	10
PROTOXID DE AZOT	PROTOXID DE AZOT YES 100%	gaz medicinal, lichefiat	100%	YES PHARMACEUTICALS DEVELOPMENT SERVICES GMBH	GERMANIA	5614	2013	06
PYRITINOLUM	ENCEPHABOL 80,5 mg/5 ml	susp. orală	80,5mg/5ml	MERCK KGAA	GERMANIA	5552	2013	01
QUETIAPINUM	KVENTIAX 150 mg	compr. film.	150mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5524	2013	13
QUETIAPINUM	KVENTIAX 200 mg	compr. film.	200mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5525	2013	11
QUETIAPINUM	KVENTIAX 25 mg	compr. film.	25mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5522	2013	11
QUETIAPINUM	KVENTIAX 100 mg	compr. film.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5523	2013	11
QUETIAPINUM	KVENTIAX 300 mg	compr. film.	300mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5526	2013	13
QUININE HYDROCHLORIDUM	CINKONA	sol inj.	300mg/2ml	CN UNIFARM S.A.	ROMÂNIA	15	2013	01
RAMIPRILUM	RAMIPRIL ACCORD 1,25 mg	caps.	1,25mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5511	2013	16
RAMIPRILUM	RAMIPRIL ACCORD 2,5 mg	caps.	2,5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5512	2013	16

RAMIPRILUM	RAMIPRIL ACCORD 5 mg	caps.	5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5513	2013	16
RAMIPRILUM	RAMIPRIL ACCORD 10 mg	caps.	10mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	5514	2013	16
RIVASTIGMINUM	WERENDI 4,6 mg/24 h	plastery transdermic	4,6mg/24h	ACINO AG	GERMANIA	5634	2013	04
RIVASTIGMINUM	WERENDI 9,5 mg/24 h	plastery transdermic	9,5mg/24h	ACINO AG	GERMANIA	5635	2013	04
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMIN ACINO 4,6 mg/24 h	plastery transdermic	4,6mg/24h	ACINO AG	GERMANIA	5636	2013	04
RIVASTIGMINUM	RIVASTIGMIN ACINO 9,5 mg/24 h	plastery transdermic	9,5mg/24h	ACINO AG	GERMANIA	5637	2013	04
ROSUVASTATINUM	CRESTOR 20 mg	compr. film.	20mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	5610	2013	01
ROSUVASTATINUM	CRESTOR 10 mg	compr. film.	10mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	5609	2013	01
ROSUVASTATINUM	CRESTOR 40 mg	compr. film.	40mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	5611	2013	01
ROSUVASTATINUM	CRESTOR 5 mg	compr. film.	5mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	5608	2013	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA TERAPIA 5 mg	compr. film.	5mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	5623	2013	26
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA TERAPIA 10 mg	compr. film.	10mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	5624	2013	26
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA TERAPIA 20 mg	compr. film.	20mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	5625	2013	26
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA TERAPIA 40 mg	compr. film.	40mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	5626	2013	26
SIMVASTATINUM	SIMVASTATINA TERAPIA 10 mg	compr. film.	10mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	5594	2013	11
SIMVASTATINUM	SIMVASTATINA TERAPIA 20 mg	compr. film.	20mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	5595	2013	11
SIMVASTATINUM	SIMVASTATINA TERAPIA 40 mg	compr. film.	40mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	5596	2013	11
TERBINAFINUM	TERBINAFINA SCHOLL 10 mg/g	cremă	10mg/g	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	5643	2013	02
TETRYZOLINUM	VISINE CLASSIC 0,5 mg/ml	picături oft., sol.	0,5mg/ml	MCNEIL PRODUCTS LIMITED C/O JOHNSON & JOHNSON	MAREA BRITANIE	5653	2013	01
TIOTROPIUM	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 micrograme	sol. de inhalat	2,5micrograme	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	5642	2013	04
TOPIRAMATUM	ZIDOXER 25 mg	compr. film.	25mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	5515	2013	03
TOPIRAMATUM	ZIDOXER 50 mg	compr. film.	50mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	5516	2013	03
TOPIRAMATUM	ZIDOXER 100 mg	compr. film.	100mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	5517	2013	03
TOPIRAMATUM	ZIDOXER 200 mg	compr. film.	200mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	5518	2013	03
TOPIRAMATUM	TOPILEX 25 mg	compr. film.	25mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	5529	2013	04

TOPIRAMATUM	TOPILEX 50 mg	compr. film.	50mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	5530	2013	04
TOPIRAMATUM	TOPILEX 100 mg	compr. film.	100mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	5531	2013	04
TOPIRAMATUM	TOPILEX 200 mg	compr. film.	200mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	5532	2013	04
VALSARTANUM	VALSACOR 320 mg	compr. film.	320mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	5659	2013	11
VANCOMYCINUM	VANCOMICINA FARMAPLUS 500 mg	pulb. + solv. pt. conc. pt.sol. perf.	500mg	FARMAPLUSAS	NORVEGIA	5563	2013	01
VANCOMYCINUM	VANCOMICINA FARMAPLUS 1000 mg	pulb. + solv. pt. conc. pt.sol. perf.	1000mg	FARMAPLUSAS	NORVEGIA	5564	2013	01

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către EMA în trim. II 2013

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
IMATINIBUM	IMATINIB ACTAVIS 100 mg	caps.	100mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	825	2013	01
IMATINIBUM	IMATINIB ACTAVIS 100 mg	caps.	100mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	825	2013	02
IMATINIBUM	IMATINIB ACTAVIS 100 mg	caps.	100mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	825	2013	03
IMATINIBUM	IMATINIB ACTAVIS 100 mg	caps.	100mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	825	2013	04
IMATINIBUM	IMATINIB ACTAVIS 100 mg	caps.	100mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	825	2013	05
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	01
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	02
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	03
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	04
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	05
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	06
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	07
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	08
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	09
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	10
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	11
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	12
MEMANTINUM	MARUXA	compr. film.	10mg	KRKA D.D.	SLOVENIA	820	2013	13
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	03
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	04
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	05
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	06
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	07
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	08
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	09
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	10
MEMANTINUM	NEMDATINE 10mg	compr. film.	10mg	ACTAVISGROUP PTC EHF	ISLANDA	824	2013	19
SILDENAFILUM	VIAGRA 50 mg	compr. orodispersabile	50mg	PFIZER LIMITED	MAREA BRITANIE	98	2013	20
SILDENAFILUM	VIAGRA 50 mg	compr. orodispersabile	50mg	PFIZER LIMITED	MAREA BRITANIE	98	2013	21
SILDENAFILUM	VIAGRA 50 mg	compr. orodispersabile	50mg	PFIZER LIMITED	MAREA BRITANIE	98	2013	22
SILDENAFILUM	VIAGRA 50 mg	compr. orodispersabile	50mg	PFIZER LIMITED	MAREA BRITANIE	98	2013	23

VACCIN COMBINAT DTPA-HBV-IPV-HIB	HEXACIMA	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	828	2013	02
VACCIN COMBINAT DTPA-HBV-IPV-HIB	HEXACIMA	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	828	2013	03
VACCIN COMBINAT DTPA-HBV-IPV-HIB	HEXACIMA	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	828	2013	04
VACCIN COMBINAT DTPA-HBV-IPV-HIB	HEXACIMA	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	828	2013	05
VACCIN COMBINAT DTPA-HBV-IPV-HIB	HEXACIMA	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	828	2013	06
VACCIN COMBINAT DTPA-HBV-IPV-HIB	HEXACIMA	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	828	2013	07