

ROMÂNIA

Buletin informativ

An. 14, Nr. 1 (53), trim. I 2012

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. I 2012

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. IV 2011

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. IV 2011

Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. IV 2011

- 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**HOTĂRĂRI ALE CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC AL ANMDM**

• Hotărârea nr. 3/07.03.2012 privind aprobarea Ghidului pentru utilizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale a Procedurii administrative a Uniunii Europene privind eliberarea oficială a seriilor de produse biologice	4
• Hotărârea nr. 4/07.03.2012 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind modalitatea de gestionare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale pentru medicamentele de uz uman în raport cu denumiri ale suplimentelor alimentare, ale produselor cosmetice și ale dispozitivelor medicale	131
• Hotărârea nr. 7/07.03.2012 de abrogare a Hotărârii nr. 7/09.03.2007 referitoare la aprobarea conținutului certificatului seriei de fabricație a unui medicament exportat de fabricant într-o țară în baza unui acord de recunoaștere mutuală (Mutual Recognition Agreement = MRA)	134
• Lista seriilor de medicamente retrase în trim. I 2012	135
• Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. IV 2011	138
• Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim IV 2011	140
• Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. IV 2011	162

HOTĂRÂREA

nr. 3/07.03.2012

**privind aprobarea Ghidului pentru utilizarea de către
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
a Procedurii administrative a Uniunii Europene privind eliberarea oficială a
seriilor de produse biologice**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010 modificat prin Ordinului ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 07.03.2012, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă Ghidul pentru utilizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a Procedurii administrative a Uniunii Europene privind eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice, conform Anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Nr. 16/15.06.2007 privind aprobarea Ghidului pentru utilizarea de către Agenția Națională a Medicamentului a Procedurii administrative a Comisiei Europene privind eliberarea oficială a seriilor de produse biologice.

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

GHID
pentru utilizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
a Procedurii administrative a Uniunii Europene privind eliberarea oficială a seriilor de
medicamente biologice

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. - Prezentul ghid este o traducere și o adaptare a Procedurii administrative a Uniunii Europene (UE) pentru eliberarea oficială a seriilor de către autoritatea de control, elaborat de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentului și Îngrijirea Sănătății (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare = EDQM) în 2011 și care este aplicabil autorităților competente din statele membre ale Uniunii Europene (UE) și statelor care au semnat Acordul Spațiului Economic European (SEE): Norvegia, Islanda și Liechtenstein.

CAPITOLUL II
Baza legală

Art. 2. - Prezentul Ghid implementează prevederile art. 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, care transpune prevederile art. 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate.

Art. 3. - Art. 826 din Legea nr. 95/2006 prevede că, în interesul sănătății publice, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) poate cere depunerea de probe în vederea testării, de către laboratorul propriu sau un laborator certificat/recunoscut de ANMDM, înainte de comercializarea în România a seriilor de medicamente imunologice sau de medicamente derivate din sânge uman sau plasmă umană.

Art. 4. - Procedura administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control (Official Control Authority Batch Release = OCABR) constă în determinări analitice, evaluarea documentației și emiterea Certificatului de eliberare oficială a seriei de medicament imunologic.

Art. 5. - În cazul în care rezultatele testărilor și evaluării documentației sunt corespunzătoare, ANMDM emite Certificatul de eliberare oficială a seriei, conform modelului din Anexa Nr. II.

Art. 6. - Prezentul ghid este aplicabil medicamentelor imunologice sau medicamentelor derivate din sânge uman sau plasmă umană fabricate în România, în țări terțe sau în state membre ale UE pentru care nu a fost efectuată eliberarea oficială a seriei de către o autoritate de control și pentru care comercializarea se face numai în România.

Art. 7. - Eliberarea oficială a seriei în cazul medicamentelor imunologice și medicamentelor derivate din sânge uman sau plasmă umană se adaugă aceleia care trebuie efectuată de fabricant pentru o serie dată, în conformitate cu art. 760 din Legea nr. 95/2006 care transpune art. 51 al Directivei 2001/83/CE actualizate.

Art. 8. - (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este înscrisă în lista Laboratoarelor Oficiale de Control al Medicamentului (Official Medicines Control Laboratories = OMCL) din UE, care efectuează eliberarea oficială a seriilor.

(2) Lista menționată la alin. (1) este disponibilă la Consiliul Europei - EDQM, Departamentul Standardizare biologică, rețeaua OMCL și Îngrijirea Sănătății (DBO), secțiunea eliberarea seriei și este actualizată periodic.

(3) ANMDM face parte din categoria laboratoarelor citate în art. 826 din Legea nr. 95/2006, care transpune prevederile art. 114 al Directivei 2001/83/CE, actualizate.

Art. 9. - În conformitate cu prevederile Legii nr. 95/2006, ANMDM recunoaște eliberarea oficială a seriilor efectuată de autoritatea de control din orice alt stat membru al UE.

Art. 10. - Eliberarea oficială a seriei pentru un medicament imunologic sau medicament derivat din sânge uman sau plasmă umană efectuată de o autoritate de control dintr-un stat membru al UE este valabilă pentru toate celelalte state membre, inclusiv pentru România.

Art. 11. - Certificatul de eliberare oficială a seriei furnizat de o autoritate de control dintr-un stat membru al UE reprezintă documentul utilizat de statele membre, inclusiv de România, pentru a demonstra faptul că eliberarea oficială a seriei a avut loc.

Art. 12. - Cu toate că Legea nr. 95/2006 exclude în mod specific efectuarea testărilor pentru eliberarea seriei de către ANMDM în cazul unei serii deja eliberate de un alt stat membru, nu este exclusă totuși testarea unei astfel de serii în cadrul supravegherii post-marketing.

Art. 13. - (1) Formularea folosită în alin. (1) (medicamente imunologice) și formularea folosită în alin. (2) (derivate din sânge și plasmă) din art. 826 al Legii nr. 95/2006 sunt aproape identice, singura diferență dintre ele fiind menționarea exclusiv în alin. (1), a frazei: „în cazul unei serii fabricate în alt stat membru”.

(2) Semnificația practică a acestei formulări pentru medicamentele imunologice este următoarea: când o serie de medicament imunologic este fabricată și comercializată în România, atunci ANMDM va efectua, în mod normal, eliberarea oficială a seriei.

(3) Totuși, ANMDM poate decide să recunoască eliberarea oficială a seriei efectuată de autoritatea de control dintr-un alt stat membru în cazul unui medicament imunologic fabricat în România.

(4) Mai mult, atunci când o serie de medicament imunologic este comercializată în statul membru în care a fost fabricată și acel stat membru nu cere eliberarea oficială a seriei de către autoritatea de control, atunci OMCL din orice alt stat membru poate acționa ca autoritate de control în scopul eliberării oficiale a seriei în cadrul UE.

Art. 14. - În conformitate cu prevederile art. 826 al Legii nr. 95/2006, în cazul unei serii de medicament imunologic sau medicament derivat din sânge uman sau plasmă umană care urmează a fi comercializată în România și care a fost supusă procedurii de eliberare oficială a seriei de către autoritatea de control dintr-un alt stat membru, ANMDM nu va efectua nici o repetare a testării și nici un control suplimentar cum ar fi solicitarea și verificarea rezumatului protocolului seriei.

Art. 15. - În cazul medicamentelor imunologice și al medicamentelor derivate din sânge uman și plasmă umană autorizate prin procedura centralizată se aplică o procedură specifică de eliberare oficială a seriei de către autoritatea de control, care nu face obiectul prezentului ghid.

Art. 16. - (1) În conformitate cu art. 840 al Legii nr. 95/2006 care transpune art. 123 al Directivei 2001/83/CE, ori de câte ori România ia decizia de a interzice comercializarea unui medicament imunologic sau medicament derivat din sânge uman sau plasmă umană, trebuie să aducă această decizie la cunoștința Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA).

(2) În conformitate cu aceste prevederi legale, precum și în interesul sănătății publice, este necesară existența unui mecanism de schimb de informații privind neconformitatea unui medicament imunologic sau a unui medicament derivat din sânge uman sau plasmă umană analizat conform prevederilor Legii nr. 95/2006 care transpune Directiva 2001/83/CE actualizată și conform prezentului ghid privind eliberarea oficială a seriei de către autoritatea de control.

CAPITOLUL III

Scop

Art. 17. – Legea nr. 95/2006 impune recunoașterea în România a procesului de eliberare oficială a seriei efectuată de oricare autoritate de control din oricare alt stat membru al UE.

Art. 18. - Prezentul ghid, utilizat de ANMDM pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente imunologice și medicamente derivate din sânge uman sau plasmă umană care se intenționează a fi comercializate în România, se bazează pe procedura administrativă pentru eliberarea oficială a seriei de către autoritatea de control în SEE, inclusiv UE.

Art. 19. – (1) Ca o măsură suplimentară de protecție a sănătății publice, prezentul ghid descrie un sistem de schimb de informații între toate autoritățile competente din UE și deținătorii de APP implicați, cu privire la seriile considerate neconforme în urma testărilor pentru eliberarea oficială a seriei efectuate de o autoritate de control din UE.

(2) Prezentul ghid prevede, în Anexa Nr. V, formatul agreat în UE pentru rapoartele anuale OMCL privind testarea în vederea eliberării oficiale a seriei.

Art. 20. – Prezentul ghid are ca scop facilitarea îndeplinirii cerințelor Legii nr. 95/2006 și recunoașterii în România a eliberării oficiale a seriei efectuate de către o autoritate de control în cadrul Uniunii Europene, precum și a valabilității sale; ghidul include și modelul certificatului de eliberare oficială a seriei emise în UE (Anexa Nr. II).

Art. 21. - Prezentul ghid se adresează deopotrivă și deținătorilor de APP, oferind informații privind documentele utilizate în comunicările legate de eliberarea oficială a seriei de către autoritatea de control, între deținătorii APP și autoritățile competente din statele membre ale UE.

CAPITOLUL IV

Principii

Art. 22. – (1) În România, stat membru al UE în care se aplică eliberarea oficială a seriei de către autoritatea de control (ANMDM), pentru toate seriile de medicamente imunologice și medicamente derivate din sânge uman sau plasmă umană care urmează a fi comercializate, trebuie să existe un certificat de eliberare oficială a seriei emis de o autoritate de control dintr-un stat membru al UE.

(2) Existența certificatului de eliberare oficială a seriei demonstrează faptul că seria de medicament a fost examinată și testată de un OMCL din UE în acord cu această procedură și cu ghidurile OCABR privitoare la medicamentele biologice din cadrul UE, precum și faptul că seria respectivă este conformă cu specificațiile aprobate menționate în monografiile corespunzătoare din Farmacopeea Europeană și în APP.

CAPITOLUL V

Procedura de eliberare oficială a seriei

Art. 23. – (1) Având în vedere faptul că în România se aplică eliberarea oficială a seriilor de medicamente imunologice și medicamente derivate din sânge uman sau plasmă umană, ANMDM informează deținătorii de APP că medicamentele respective vor fi supuse procedurii OCABR aplicabile în UE; se utilizează în acest scop modelul prezentat în Anexa Nr. I.

(2) Scrisoarea de informare adresată de ANMDM deținătorului APP precizează persoana de contact din ANMDM căreia trebuie să i se transmită documentele și materialele necesare pentru eliberarea oficială a seriilor,

(3) În cazul seriilor eliberate oficial de o altă autoritate de control dintr-un alt stat membru, deținătorul APP va trimite la ANMDM:

a) copie a certificatului de eliberare oficială a seriei emis de către autoritatea de control din statul membru respectiv;

b) scrisoarea de informare privind intenția de comercializare, redactată conform modelului prevăzut în Anexa Nr. IV.

(4) În cazul seriilor care nu au fost eliberate oficial de o altă autoritate de control dintr-un alt stat membru, deținătorul APP va trimite la ANMDM:

- probe relevante pentru seria care urmează a fi comercializată în România, pentru testarea de laborator;

- rezumatul protocolului seriei conform modelului prezentat în Anexa Nr. VI;

- copie a certificatului de conformitate emis de fabricant;

- scrisoarea de informare privind intenția de comercializare, redactată conform modelului prevăzut în Anexa Nr. IV.

(5) ANMDM trebuie informat de către deținătorul APP cu privire la variațiile nou aprobate cu impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a rezumatului protocolului de serie și care sunt relevante pentru laboratorul de control. Deținătorul APP trebuie să precizeze data de la care variațiile vor fi implementate (se va preciza prima serie afectată)¹.

Art. 24. - În cazul medicamentelor imunologice și derivate din sânge uman și plasmă umană, autorizate prin procedura centralizată, se aplică o procedură specială de eliberare oficială a seriilor, care nu face obiectul prezentului ghid.

Art. 25. - Procedura OCABR folosită de ANMDM se bazează pe procedura OCABR folosită în UE și constă din:

a) evaluarea critică a rezumatului protocolului seriei după modelul prezentat în Anexa Nr. VI;

b) testarea probelor prezentate de fabricant, conform ghidurilor corespunzătoare.

Art. 26. - (1) În mod obișnuit, OCABR constă numai într-o singură fază de testare.

(2) În situații speciale, descrise la art. 35, se poate identifica necesitatea efectuării unei a doua faze de testare, care se aplică doar ca măsură tranzitorie.

Art. 27. - ANMDM finalizează eliberarea oficială a seriei în 60 de zile de la primirea setului complet de documente și materiale, prevăzute la art. 23 alin. (4) precum și a sumelor aferente tarifelor corespunzătoare, prevăzute în ordinul ministrului sănătății referitor la tarifele practicate de ANMDM, în vigoare.

Art. 28. - ANMDM efectuează eliberarea oficială a seriei în condițiile unui sistem de asigurare a calității bazat pe standardul internațional ISO 17025.

Art. 29. - În cazul în care o serie este considerată adecvată pentru eliberare, ANMDM emite un certificat de eliberare oficială a seriei, incluzând detaliile menționate în modelul de certificat prezentat în Anexa Nr. II; certificatul este editat în mod obișnuit în limba română.

Art. 30. - (1) Dacă o serie este neconformă cu specificațiile, această informație va fi adusă la cunoștința deținătorului APP și, printr-un mecanism de schimb rapid de informații, persoanelor de contact specificate (OMCL, autorități competente, EMA, Comisia Europeană și EDQM, DBO, Secțiunea eliberarea seriei) din cadrul rețelei UE.

(2) Modelul de informare privind neconformitatea, denumit în continuare buletin de neconformitate, este prezentat în Anexa Nr. III.

(3) ANMDM furnizează la cerere altor state membre detalii tehnice privind neconformitatea depistată; același principiu se aplică și în cazul retragerii seriei de către fabricant sau în cazul deficiențelor de metodologie de control.

Art. 31. - În cazul particular când există o înțelegere între ANMDM și fabricant pentru testarea în paralel a seriilor, orice serie care este neconformă pentru anumite teste și este retrasă

¹ Dacă se preconizează o perioadă de suprapunere cu seriile fabricate utilizând APP anterior aprobat, acest fapt trebuie adus la cunoștința ANMDM de către deținătorul APP la momentul inițierii procedurii de eliberare a seriei.

de fabricant înainte de finalizarea procedurii de eliberare oficială a seriei, nu se consideră oficial ca fiind neconformă; totuși, informația privind retragerea va fi difuzată în rețeaua OMCL pentru OCABR, pentru a preveni posibilitatea ca aceste serii să fie supuse procedurii de eliberare a seriei de un alt OMCL.

Art. 32. - Schimburile de informații menționate la art. 30 și 31 ale prezentului ghid au loc în conformitate cu art. 839 al Legii nr. 95/2006 care transpune prevederile art. 122 al Directivei 2001/83/CE actualizată.

Art. 33. - Certificatul pentru eliberarea oficială a seriei este emis de ANMDM pentru deținătorul APP.

Art. 34. - (1) În cazul în care deținătorul APP intenționează să comercializeze în România un medicament imunologic sau un medicament derivat din sânge uman sau plasmă umană pentru care a fost emis certificatul de eliberare oficială a seriei de o autoritate de control dintr-un alt stat membru al UE, acesta trimite la ANMDM o copie a certificatului, împreună cu formularul de informare privind intenția de comercializare în România, redactat în conformitate cu modelul prevăzut în Anexa Nr. IV.

(2) După trimiterea acestor documente la ANMDM, deținătorul APP poate comercializa seria în România, în condițiile în care, într-un interval de șapte zile, ANMDM nu a formulat nici o obiecție.

Art. 35. - Există situații în care poate fi necesară o a doua fază de testare care trebuie efectuată de o autoritate oficială de control, cum ar fi:

- a) o schimbare semnificativă în procesul de fabricație;
- b) o schimbare a locului de fabricație;
- c) apariția de reacții adverse;
- d) inconstanțe semnificative în procesul de fabricație;
- e) schimbări în procedurile de testare ale fabricantului;
- f) variabilitate neașteptată în rezultatele testelor de control de calitate efectuate de fabricant sau ANMDM;
- g) întocmirea unor rapoarte de inspecție critice.

Art. 36. – (1) Prin sistemul rapid de informare, instituția (OMCL, autoritate competentă și/sau inspectorate) care solicită testarea de fază 2 trebuie să ceară OMCL-ului care a efectuat eliberarea oficială a seriei, inițierea fazei 2 de testare pentru medicamentul implicat, prin informarea persoanelor de contact specificate și prin justificarea solicitării.

(2) Faza 2 de testare reprezintă un set de testări suplimentare aplicate numai pentru o anumită perioadă, exceptând cazurile în care se specifică altceva; acest ultim caz implică revizuirea corespunzătoare a ghidului specific medicamentului implicat.

CAPITOLUL VI

Raportul anual

Art. 37. – (1) ANMDM trebuie să elaboreze un raport anual în care să prezinte un rezumat al testărilor pentru eliberarea oficială a seriilor efectuate, care trebuie prezentat conform modelului prevăzut în Anexa Nr. V.

(2) ANMDM participă la schimbul de rapoarte anuale care se realizează în condiții de confidențialitate, între OMCL-urile din rețea și EDQM (Departamentul Standardizare biologică, rețeaua OMCL și Îngrijirea Sănătății (DBO)); EMA și Comisia Europeană vor fi informate de către EDQM asupra problemelor de importanță majoră.

**INFORMARE A DEȚINĂTORULUI APP PRIVIND CERINȚELE PENTRU
ELIBERAREA OFICIALĂ A SERIEI DE MEDICAMENT BIOLOGIC²**

1. În conformitate cu art. 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, care transpune articolul 114 din Directiva 2001/83/CE actualizată, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) solicită, pentru fiecare serie de medicament biologic, prezentarea, în vederea eliberării oficiale a seriei, de eșantioane și rezumatul protocolului de serie conform modelului prezentat în Anexa Nr. VI. ANMDM verifică dacă seria în cauză este conformă cu specificațiile aprobate în documentele depuse pentru obținerea Autorizației de punere pe piață (APP) și monografiile relevante ale Farmacopeei Europene, ediția în vigoare.
2. Eșantioanele și rezumatele protocolului seriei trebuie să fie transmise către Departamentul Evaluare și Control Produse Biologice din cadrul ANMDM și să fie prezentate în concordanță cu procedurile în vigoare pentru eliberarea oficială a seriei și cu ghidurile relevante specifice medicamentului.
 - i. Eșantioanele prezentate trebuie să fie colectate în așa fel încât să fie reprezentative pentru seria respectivă;
 - ii. Fiecare recipient prezentat trebuie să fie etichetat cu eticheta finală; dacă există motive valide să nu se procedeze așa, trebuie prezentat un specimen din eticheta finală și pe fiecare recipient trebuie să existe o etichetă cu numele medicamentului, numărul seriei, dozare și numele deținătorului APP;
 - iii. Eșantioanele din alte etape decât cea a seriei finale trebuie să fie etichetate astfel încât să indice clar etapa procesului de fabricație și data la care eșantionul a fost înfiolat, numele medicamentului, numărul seriei (sau altă identificare corespunzătoare) și numele deținătorului APP;
3. Deținătorul APP are responsabilitatea de a se asigura că s-au furnizat toate eșantioanele și documentația necesară care să permită eliberarea oficială a seriei de către ANMDM, adică:
 - descrierea detaliată a testărilor în-proces, testarea medicamentului finit și specificațiile, prevăzute în documentația de obținere a APP,
 - metode de testare incluzând detalii despre standardele de referință,
 - etichete,
 - un exemplar al rezumatului protocolului seriei.Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale poate cere informații suplimentare care să faciliteze procedura de eliberare oficială a seriei, pe care producătorul este obligat să le furnizeze.
4. Punerea pe piață a seriei trebuie să fie însoțită de certificatul oficial de eliberare a seriei.

² Se aplică în cazul medicamentelor biologice pentru care nu a fost efectuată eliberarea oficială a seriei de o altă autoritate de control dintr-un stat membru al UE

CERTIFICAT DE ELIBERARE OFICIALĂ A SERIEI DE MEDICAMENT BIOLOGIC

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE – Str. Av.
Sănătescu, nr.48, sect.1, 011478 – București

ELIBERAREA OFICIALĂ A SERIEI DE CĂTRE AUTORITATEA DE CONTROL DIN ROMÂNIA –
Medicament Finit

Examinat conform art. 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune art. 114 al Directivei 2001/83/EC actualizată și în acord cu procedura administrativă corespunzătoare pentru eliberarea seriei de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Denumirea comercială a medicamentului	
Denumire comună internațională/ Denumire cf. Ph. Eur./Denumire comună	
Nr. serie inscripționat pe ambalaj și alte numere de identificare asociate cu această serie (de ex.: nr. serie vrac)	
Tipul recipientului	
Nr. recipiente/serie	
Nr. doze/recipient	
Data începerii perioadei de valabilitate	
Data expirării	
Număr Autorizație de punere pe piață, eliberată de:	
Numele și adresa producătorului	
Numele și adresa deținătorului APP (dacă este altul decât producătorul)	

Această serie a fost examinată în baza procedurilor documentate care fac parte din sistemul de calitate, sistem în acord cu standardul ISO/IEC 17025. Verificarea s-a bazat pe³:

- Ghidul relevant pentru medicament sau în absența acestuia,
- Evaluarea rezumatului protocolului seriei și pe testele de control de laborator corespunzătoare, așa cum sunt specificate în cererea pentru APP

Această serie este conformă cu specificațiile aprobate ce decurg din monografiile Ph. Eur. și din documentele furnizate pentru obținerea autorizației de punere pe piață și este ELIBERATĂ, numai pentru piața internă din România.

Semnătura	
Numele și funcția semnatarului	Președinte ANMDM
Data eliberării	

Numărul certificatului :

.....

³ Se menține varianta corespunzătoare

BULETIN DE NECONFORMITATE

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE – Str. Av. Sănătescu, nr. 48, sect.1, 011478 - București

BULETIN DE NECONFORMITATE – Medicament Finit

Examinat conform art. 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune art. 114 al Directivei 2001/83/CE actualizată și în acord cu procedura administrativă corespunzătoare pentru eliberarea oficială a seriei de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Denumirea comercială a medicamentului	
Denumire comună internațională/Denumire cf. Ph. Eur./Denumire comună	
Nr. Serie înscris pe ambalaj și alte numere de identificare asociate cu această serie (de ex.: nr. de serie al vracului)	
Tipul recipientului	
Nr. recipiente/serie	
Nr. doze/recipient	
Data expirării	
Număr Autorizație de punere pe piață, eliberată de:	
Numele și adresa producătorului	
Numele și adresa deținătorului APP (dacă este altul decât producătorul)	

Această serie a fost examinată în baza procedurilor documentate care fac parte din sistemul de calitate, sistem în acord cu standardul ISO/IEC 17025. Verificarea s-a bazat pe⁴:

- Ghidul relevant pentru medicament sau în absența acestuia,
- Evaluarea rezumatului protocolului seriei și pe testele de control de laborator corespunzătoare, așa cum sunt specificate în cererea pentru APP

Această serie NU este în concordanță cu specificațiile aprobate ce decurg din APP/ monografiile relevante ale Ph.Eur. și NU POATE FI ELIBERATĂ.

Detaliile tehnice ale acestei neconformități sunt disponibile la cerere.

Motivul neconformității:

Comentarii (pe scurt, dacă sunt relevante):

Semnătura	
Numele și funcția semnatarului	Președinte ANMDM
Data eliberării	

Numărul buletinului:

.....

⁴ Se menține varianta corespunzătoare

**FORMULAR DE INFORMARE A ANMDM PRIVIND INTENȚIA DE
COMERCIALIZARE A UNEI SERII DE MEDICAMENT BIOLOGIC DE UZ UMAN ÎN
ROMÂNIA
Model folosit de deținătorii APP**

Adresa:	<i>Se specifică numele și adresa persoanei de contact din România</i>
----------------	---

Denumire comercială:	<i>Denumirea comercială a medicamentului în România</i>
Nr. serie înscris pe ambalajul de comercializare :	<i>Numărul seriei de medicament care urmează să fie comercializat în România</i>
Alte numere de identificare asociate acestei serii (se oferă suficiente detalii pentru a permite trasabilitatea până la nivelul vracului):	<i>Numărul seriei vracului, numărul seriei de medicament finit și numărul de serie al ambalajului</i>
Numărul de recipiente ce vor fi comercializate în România:	
Număr APP:	<i>Număr APP în România</i>
Numele și adresa deținătorului APP:	<i>Deținătorul APP pentru medicamentul comercializat în România</i>
Data începerii perioadei de valabilitate:	
Data de expirare în România:	
Data de la care se intenționează comercializarea:	

OMCL-ul care efectuează eliberarea seriei:	
Nr. certificatului de eliberare a seriei:	

Prin prezenta declar că:

- această serie este conformă cu autorizația de punere pe piață și monografiile FE relevante;
- această serie este aceeași cu aceea la care se face referire în certificatul de eliberare a seriei care însoțește prezentul formular.

Se atașează o copie a certificatului de eliberare (oficială, efectuată de autoritatea de control sau neoficială, emis de fabricant) a seriei .

Semnătura persoanei calificate:	
Numele persoanei calificate:	
Data eliberării:	

MODEL DE RAPORT ANUAL PENTRU REȚEAUA OMCL - OCABR MEDICAMENTE BIOLOGICE DE UZ UMAN

CUPRINS

Se introduce cuprinsul raportului.

PARTEA 1: SECȚIUNEA GENERALĂ

Introducere – *numele și adresa organizației precum și perioada acoperită de raport.*

Secțiunea A: Organizarea OMCL

A.1 STRUCTURA GENERALĂ (se prezintă datele administrative)

A.2 Aspecte legate de personal (se indică numele persoanelor responsabile pentru activitățile relevante)

Secțiunea B: Sistemul de Asigurarea Calității (sistemul existent, situația auditurilor externe/vizitelor)

Se vor menționa progresele în dezvoltarea unui sistem de asigurarea calității care, pentru OMCL, trebuie să îndeplinească cerințele standardului internațional ISO 17025.

PARTEA 2: SECȚIUNEA TEHNICĂ

Secțiunea A: Statusul de aplicare al art. 114 din Directiva 2001/83/CE actualizată

Se include o declarație explicită a aplicării art. 114 pentru derivate de sânge și plasmă și/sau vaccinuri, împreună cu prevederile legale relevante din legislația națională (art. 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul).

Secțiunea B: Prezentarea seriilor testate pentru OCABR și trasabilitatea seriilor (Pentru medicamentele biologice de uz uman românești sau provenite din țări terțe sau din state membre ale UE pentru care nu a fost efectuată eliberarea oficială a seriei, care urmează a fi comercializate numai în România)

Această secțiune conține numărul total de serii de medicamente eliberate în timpul perioadei de raportare, împreună cu numărul total de serii respinse sau retrase, precum și justificarea acestor acțiuni.

B.1 Tabele cumulative

Exemplu pentru medicamente derivate de sânge și plasmă

Tipul medicamentului	Denumirea comercială	Producător	Număr de serii testate	Număr de serii eliberate

Total serii testate:

Total serii eliberate:

Exemplu pentru vaccinuri

Tipul de vaccin	Denumirea comercială	Producător	Număr de serii testate	Număr de serii eliberate

Total serii testate:

Total serii eliberate:

B.2 Detalii privind seriile respinse/retrase

Nume comun	Producător	Denumirea comercială	Număr serie	Potența nominală (medicamente din sânge) sau număr de doze (vaccinuri)	Numărul total de recipiente din serie	Data expirare	Data constatării neconformității sau data retragerii	Justifica-re

Sunt cerute informații suplimentare, de exemplu, acțiuni ulterioare

B.3 Trasabilitatea seriilor

B3.1 Lista detaliată a seriilor testate de OMCL

Nume comun	Producător	Denumirea comercială	Număr serie	Potența nominală (medicamente din sânge) sau număr de doze (vaccinuri)	Numărul total de recipiente din serie	Data expirare	Data certificatului de eliberare	Număr APP utilizat pentru eliberarea seriei

B3.2 Lista detaliată a seriilor importate, eliberate de alt stat membru

Nume comun	Producător	Denumirea comercială	Număr serie	Potența nominală (medicamente din sânge) sau număr de doze (vaccinuri)	Numărul total de recipiente comercializate în statul membru	Data expirare	Data eliberării	OMCL care face eliberarea seriei

Secțiunea C: Detalii tehnice privind metodele aplicate pentru OCABR

Secțiunea se referă la specificarea metodelor de laborator aplicate de OMCL pentru testele listat în ghidurile corespunzătoare (de exemplu, dacă testul este descris în monografia FE, în APP, într-o cerință OMS sau dacă reprezintă o metodă în house validată). De asemenea, se indică orice detalii relevante, cum ar fi utilizarea serurilor de referință de la producător.

Exemplu pentru medicamente de sânge

Medicament	Test(e) la eliberare	Descriere succintă; se indică tipul metodei (FE, OMS, APP sau in house)
Ex: Albumina	Aspect	
	Distribuția mărimii moleculare	
	Activator de prekalikreină	

Alte detalii relevante (dacă este cazul)	<i>Ex: orice material de referință utilizat, proveniența și identitatea</i>	
Factor VIII	Solubilitate și aspect	
	Potența	
Alte detalii relevante (dacă este cazul)		

Exemplu pentru vaccinuri (și componente ale vaccinurilor)

Componenta vaccinului	Test(e) la eliberare	Descriere succintă; se indică tipul metodei (FE, OMS, APP sau in house)
Ex: Vaccinuri conținând componenta difterică	Potența Identitate	
Alte detalii relevante (dacă este cazul)		
Vaccinuri hepatita A, inclusiv combinații	Potența Identitate Conținut antigenic	
Alte detalii relevante (dacă este cazul)		
Vaccinuri hepatita B, inclusiv combinații	Potență și identitate Conținut AgHBs in vitro Puritate și identitate	
Alte detalii relevante (dacă este cazul)		

Secțiunea D: Prezentarea rezultatelor obținute la testare

Secțiunea se referă la specificațiile utilizate și rezultatele obținute la testările efectuate pentru OCABR. Rezultatele trebuie furnizate preferabil sub formă de grafice sau figuri, care să demonstreze efectuarea analizei tendințelor în special pentru datele privind potența). Se specifică pe axe valorile obținute, precum și limitele specificațiilor. În cazul în care sunt oferite grafice, nu mai sunt necesare tabele cu rezultate. Datele obținute de OMCL trebuie comparate cu cele obținute de producător (incluse de preferat în graficele de analiză a tendințelor).

Se include o interpretare a datelor de către OMCL.

Se vor menționa specificațiile utilizate, nu doar conformitatea cu APP sau FE.

Se vor include datele obținute pentru materialele de referință, precum și identificarea clară a acestora.

Se includ date suplimentare din rezumatul protocolului seriei, acolo unde este relevant.

Este importantă furnizarea informațiilor privind seriile neconforme; aceste serii vor fi raportate în secțiunea B2. În această secțiune vor fi prezentate și detaliile privitoare la seriile respinse și motivația neconformității, precum și orice acțiune ulterioară întreprinsă.

Exemplu pentru vaccin dT – Diftavax Sanofi Pasteur

Specificații aplicate (se indică proveniența specificațiilor - APP sau FE)

Vrac final	
Test	<i>Specificația aplicată</i>
Potența pentru componenta difterică	
Potența pentru componenta tetanică	
Medicament finit	
Test	<i>Specificația aplicată</i>
Aspect	
Identitate componenta difterică	
Identitate componenta tetanică	

Testarea potenței pentru componenta difterică

Se introduc grafice comparative pentru rezultatele OMCL și producător

Se introduc comentarii suplimentare, dacă este cazul.

Testarea potenței pentru componenta tetanică

Se introduc grafice comparative pentru rezultatele OMCL și producător

Se introduc comentarii suplimentare, dacă este cazul..

Aspect și identitate

Rezultate obținute.

Se introduc comentarii suplimentare, dacă este cazul.

Date privind preparatele de referință utilizate.

Secțiunea E: Activități de dezvoltare de metode, dificultăți tehnice

Se menționează dificultățile întâmpinate în munca de testare și dezvoltare, precum și sugestiile pentru îmbunătățirea/ actualizarea ghidurilor și monografiilor FE.

Secțiunea F: Activități în rețeaua OMCL

Se menționează studiile colaborative EDQM sau studiile PTS sau alte studii colaborative sau studii externe rețelei, de determinare a performanței.

Secțiunea G: Alte activități conexe

OMCL-urile sunt încurajate să raporteze activitățile relevante – studii de supraveghere post-comercializare, testări punctuale, eliberare pentru alte piețe acolo unde este relevant (de exemplu, OMS, eliberare națională limitată)

- Fiecare Autoritate competentă/ OMCL care impune OCABR pentru toate medicamentele de pe piață, trebuie să elaboreze rapoarte anuale.
- Statele membre din rețeaua OMCL care aleg să nu aplice OCABR trebuie să completeze cel puțin Partea 1 și Partea a 2-a, secțiunea A și Secțiunea B.3.2.
- Toate statele membre sunt încurajate să raporteze orice activitate conexă (studii de supraveghere post-comercializare, testări punctuale, eliberare pentru alte piețe acolo unde este relevant (de exemplu, OMS, eliberare limitată pentru piața națională) în Partea a 2-a, secțiunea G.
- În funcție de activitatea specifică a statului membru, autoritatea competentă/OMCL va completa secțiunile relevante ale raportului anual.
- Indiferent de destinația medicamentului, trebuie acoperite toate activitățile OCABR. Raportul trebuie să fie cât mai succint posibil, dar este important să fie prezentată informația necesară pentru promovarea transparenței și a încrederii în cadrul rețelei, în vederea încurajării recunoașterii mutuale conform legislației europene. Este de asemenea, utilă analiza tendințelor datelor generate de producător și OMCL.
- Rapoartele trebuie să fie disponibile persoanelor de contact desemnate (pentru medicamente din sânge sau vaccinuri) cu două săptămâni înaintea întâlnirii anuale, cu excepția unor decizii comune și comunicat în rețeaua OMCL.
- Rapoartele anuale nu sunt destinate publicării și se adresează strict rețelei EC/EEA OCABR pentru medicamente biologice și secretariatului.

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN BCG DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile PSO ANMDM DECPB/S/055 care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografia 0163 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Dacă testele sunt realizate “in vitro”: cel puțin 50 de recipiente monodoza sau multidoza din fiecare serie de produs finit.

Dacă testele sunt realizate “in vivo”: o cantitate echivalentă cu cel puțin 320 doze unice umane din fiecare serie de produs final vrac sau din prima serie de produs finit derivată din aceasta.

Laboratorul de Control trebuie să realizeze următoarele teste:

- teste “in vivo” pentru fiecare nouă serie de sămânță de lucru:

- testul pentru micobacteriile virulente
- reactivitatea dermică excesivă

- teste “in vitro” pe produsul finit:

- aspect
- identitate
- numărul de unități viabile (testul de potență)

3. Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1 Informații sumare privind produsul finit (serie de produs finit)

Denumirea comercială:

Denumirea internațională/denumire Ph Eur/
denumirea comună (după caz)

Numărul seriei:

Produs finit:

Produs în vrac:

Tip de recipient:

Numărul total de recipiente din această serie:

Numărul de doze pe recipient:

Compoziția/volum doză unică umană:

Data expirării:

Debutul perioadei de valabilitate

Temperatura de păstrare:

Numărul autorizației de punere pe piață
emis de (Stat membru/UE):

Numele și adresa producătorului:

Numele și adresa deținătorului autorizației de
punere pe piață (dacă este altul decât producătorul):

Albumina umană folosită în producție (dacă
este cazul), numărul de serie, producătorul:

(dacă această serie a fost testată și eliberată de către un OMCL, certificatul de eliberare trebuie furnizat)

.....

3.2 Informații privind producția

Locul de fabricare:

.....

Data fabricării:

.....

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, diferitele locuri de producție, numere de identificare și schema de amestecare.

3.2.1 Materii prime

Datele de mai jos sunt prezentate pentru fiecare serie pentru care se solicita controlul. Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de lucru se prezintă numai la primul control.

Identificarea și sursa de materii prime (în special orice materiale de origine umană sau animală, de exemplu plasma, ser, tulpini bacteriene, lot de sămânță master, lot de sămânță de lucru, excipienți și prezervanți etc.):

.....

Data preparării și numărul de referință al lotului/loturilor de sămânță.
Data aprobării protocolului, demonstrând conformitatea cu cerințele monografiilor Ph Eur și cu Autorizația de punere pe piață

.....

Teste pe materii prime (incluzând: origine, puritate bacteriană, identitatea, caracteristici biochimice, absența micobacteriilor virulente, dermatotest):

.....

Detalii de fabricație, controale efectuate în timpul fabricării și data efectuării testelor

.....

3.2.2 Etape intermediare

Număr serie produs intermediar

.....

Data (date) ale fabricării

.....

Volumul, temperatura de păstrare, condiții de păstrare și perioada de păstrare aprobată

.....

Detalii de producție incluzând numărul și volumul recipientelor inoculate, data inoculării, data recoltării

.....

Controale efectuate în timpul fabricării și data efectuării testelor (incluzând identitate,

impurități, teste de stabilitate, sterilitate)

3.2.2.1 Vaccin - produs final vrac

Număr de serie

Data fabricării

Natura substanțelor adăugate produsului
final și concentrația finală

Albumina umană utilizată în procesele de
fabricație

Număr de serie

Producător

Data eliberării de către producător

Etape ale procesului de fabricație în care
această serie este folosită

Informațiile privind excipienții derivați din sânge uman (de exemplu, albumină) nu trebuie detaliate mai puțin decât cele cerute pentru un ingredient activ în ceea ce privește documentația materiilor prime, ca și specificațiile și testele pe produs finit. Cu toate acestea este suficientă o copie a certificatului de eliberare a seriei de către autoritatea de control, dacă seria de albumină a fost eliberată de un OMCL, conform procedurii de eliberare a seriei de către Autoritatea Oficială de Control.

Concentrația bacteriană

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Testul pentru contaminare bacteriană și fungică

Metoda

Mediu

Data însămânțării

Data citirii rezultatelor

Rezultat

Identificare

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Calculul unităților viabile înainte de liofilizare

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Testul pentru micobacterii virulente

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

3.3 Seria de produs finit

Număr de serie
 Data umplerii
 Data liofilizării
 Tipul recipientului
 Numărul de recipiente după inspecție
 Volumul de umplere

Aspect

Metoda:
 Specificația:
 Date:
 Rezultat:

Umiditate reziduală

Metoda
 Specificația
 Data
 Rezultat

Concentrația bacteriană

Metoda
 Specificația
 Data
 Rezultat

Testul pentru micobacterii virulente (dacă nu este făcut pe produsul în vrac)

Metoda
 Specificația
 Data
 Rezultat

Reactivitate dermică excesivă (este permisă omisiunea după rezultate satisfacatoare pe lotul de sămânță și 5 serii consecutive de vrac final obținute din lotul de sămânță respectiv

Metoda
 Specificația
 Data
 Rezultat

Testul pentru contaminare bacteriană și fungică

Metoda
 Mediu
 Volum inoculat
 Data însămânțării
 Data citirii rezultatelor
 Rezultat

Identificare

Metoda
 Specificația
 Data

Rezultat

Calculul unităților viabile înainte de liofilizare

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Media ratei de supraviețuire

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Stabilitatea la temperatură

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Data începerii perioadei de valabilitate

4. Certificarea

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirma că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:

Funcție:

Data:

Semnătura:

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN DIFTERO-TETANIC (ADSORBIT) DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile PSO ANMDM DECPB/S/055 care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografiile 0647 (conținut redus de antigene) sau 0444 a Farmacopeei Europene sunt relevante pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Pentru fiecare serie nouă de produs în vrac, echivalentul a cel puțin 100 de doze unice umane (poate fi vrac final, recipiente monodoză sau multidoză).

Pentru fiecare serie de produs finit, cel puțin 30 monodoze de produs finit (sau un volum egal distribuit în recipiente multidoză).

Laboratorul de control trebuie să realizeze următoarele teste:

Pentru fiecare serie nouă de vaccin în vrac:

- Testul de potență pentru fiecare componentă nouă⁵

Testul de potență nu mai este cerut pe seriile de produs finit subsecvente provenite din aceeași serie de produs în vrac. Pentru eliberarea testului de potență, o serie de vaccin în vrac divizată în mai multe recipiente intermediare este considerată ca o singură serie de vaccin în vrac.

Pentru produsul finit:

- Aspect
- Identitate (un test de măsurare a gradului de adsorbție poate servi ca test de identitate)

⁵ OMCL poate limita retestarea potenței *in vivo*, dacă sunt furnizate date suficiente care să demonstreze consistența testului pentru respectivul produs. Înaintea reducerii testului de potență, OMCL trebuie să obțină aprobarea prin consultarea cu OMCL din rețea, potrivit procedurii interne corespunzătoare.

3 Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

Ghidul pentru acest vaccin face referiri la secțiuni corespunzătoare din alte ghiduri numai în scopul simplificării structurii prezentului ghid. Informațiile furnizate de producător în protocoalele individuale nu vor face referire la alte produse.

3.1 Informații sumare privind produsul finit (serie de produs finit)

Denumirea comercială:	
Denumirea internațională/denumire Ph Eur/ denumirea comună (după caz)	
Numărul seriei:	
Produs finit:	
Produs în vrac:	
Tip de recipient:	
Numărul total de recipiente din această serie:	
Numărul de doze pe recipient:	
Compoziția/volum doză unică umană:	
Data expirării:	
Debutul perioadei de valabilitate	
Temperatura de păstrare:	

Numărul autorizației de punere pe piață
emis de (Stat membru/UE):

Numele și adresa producătorului:

Numele și adresa deținătorului autorizației
de punere pe piață (dacă este altul decât
producătorul):

3.2. Informații privind producția

Locul de fabricare:

Data fabricării:

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, locații de fabricație, numere de identificare și schema de amestec.

3.2.1 Materii prime

Datele de mai jos sunt prezentate pentru fiecare serie de produs venit la control. Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de lucru se prezintă numai la primul control.

Pentru materiile prime ce privesc componenta difterică și tetanică (secțiunea 3.2.1.) se va ține seama de Procedura de eliberare a seriei de către Autoritatea de Control pentru Vaccinul Combinat Diftero-Tetano-Pertussis (Corpuscular) (Adsorbit), din prezentul ghid.

3.2.2 Etape intermediare

Pentru etapele intermediare ce privesc componenta difterică și tetanică se va ține seama de Procedura de eliberare a seriei de către Autoritatea de Control pentru Vaccinul Combinat Diftero-Tetano-Pertussis (Corpuscular) (Adsorbit), din prezentul ghid.

- Recolte unice: se ține seama de secțiunea 3.2.2.1
- Seria de vaccin în vrac cu anatoxina difterică și/sau anatoxina tetanică purificate: secțiunea 3.2.2.2.
- Seria de vaccin DT în vrac: secțiunea 3.2.2.4

3.3 Seria de produs finit

Număr de serie

Data condiționării

Tipul de recipient

Numărul de recipiente după inspecție

Volumul pe recipient

Aspect

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Identitate

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Volum extractibil

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

pH

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Conținut în aluminiu

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Testul pentru sterilitate

Metoda	
Mediile de cultură	
Volumul inoculat	
Data însămânțării	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

Debutul perioadei de valabilitate	
-----------------------------------	-------

4. Certificarea

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul

XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
Funcție:
Data:
Semnătura:

**ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN COMBINAT
DIFTERO-TETANO-PTUSSIS (CORPUSCULAR) DE CĂTRE
AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)**

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană .

Monografia 0445 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Pentru fiecare serie nouă de produs în vrac, echivalentul a cel puțin 100 de doze unice umane (poate fi vrac final, recipiente monodoză sau multidoză).

Pentru fiecare serie de produs finit, cel puțin 30 recipiente monodoză de produs finit (sau un volum egal distribuit în recipiente multidoză).

Laboratorul de control trebuie să realizeze următoarele teste:

Pentru fiecare serie nouă de vaccin în vrac:

- Testul de potență (pentru fiecare componentă nouă)⁶
- Testul de toxicitate specifică pentru componenta pertussis (când rezultatele obținute pentru testul creșterii în greutate pe șoareci sunt neconforme, trebuie să se efectueze testul pentru endotoxine bacteriene și testul pe celule CHO)

(testul de potență și cel de toxicitate specifică sunt cerute numai în cazul când a fost utilizată o nouă serie de produs în vrac. În cazul seriilor de produs finit condiționate din aceeași serie de produs în vrac, acest test nu se mai efectuează. În scopul realizării testului de potență, o serie de vaccin în vrac repartizată într-un număr de recipiente intermediare este considerată ca o serie de vaccin final în vrac.)

Teste executate pentru fiecare serie de produs finit:

⁶ OMCL poate limita retestarea potenței *in vivo*, dacă sunt furnizate date suficiente care să demonstreze consistența testului pentru respectivul produs. Înaintea reducerii testului de potență, OMCL trebuie să obțină aprobarea prin consultarea cu OMCL din rețea, potrivit procedurii interne corespunzătoare.

- Aspect
- Identitate (un test de măsurare a gradului de adsorbție poate servi ca test de identitate)

3. Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un **model** de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca **protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit**. Aspectul esențial îl constituie **prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene**.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1 Informații sumare privind produsul finit (serie de produs finit)

Denumirea comercială:	
Denumirea internațională/denumire Ph Eur/ denumirea comună	
Numărul/numerele seriei:	
Produs finit:	
Produs în vrac:	
Tip de recipient:	
Numărul total de recipiente din această serie:	
Numărul de doze pe recipient:	
Compoziția/volum doză unică umană:	
Data expirării:	
Temperatura de păstrare:	
Numărul autorizației de punere pe piață emis de (Stat membru/UE):	
Numele și adresa producătorului:	
Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață (dacă este altul decât producătorul):	

3.2. Informații privind producția

Locul de fabricare:

Data fabricării:

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, diferite locații de producție (dacă este cazul), numere de identificare și schema de amestecare.

3.2.1 Materii prime

Datele de mai jos sunt prezentate pentru fiecare serie de produs venit la control. Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de lucru se prezintă numai la primul control.

Identificarea și sursa de materii prime

(în special orice materiale de origine umană sau animală, de exemplu tulpina bacteriană utilizată; lotul primar de sămânță, lotul de sămânță de lucru; excipienți și prezervanți etc.):

Data preparării și numărul de referință al lotului/loturilor de sămânță. Data aprobării protocolului, demonstrând conformitatea cu cerințele monografiilor relevante din Ph. Eur. și cu Autorizația de punere pe piață (pentru tulpina/tulpinile Pertussis se specifică tipurile serologice).

Teste pe materiile prime

Detalii de fabricație, controale efectuate
în timpul fabricării și data efectuării testelor

3.2.2 Etape intermediare

3.2.2.1 Recolte unice

Se anexează lista recoltelor unice, se indică mediul, data reconstituirii fiolei/fiolelor cu lotul de sămânță, data inoculărilor, perioada și temperatura de incubare, data recoltărilor, volumele recoltate, rezultatele testelor de identitate și puritate bacteriană, metoda și data inactivării, data și rezultatele testelor de inactivare, cantitatea recoltată, temperatura de păstrare, condiții de păstrare și perioada de stocare aprobată .

Pentru B. Pertussis,

Prezenta de aglutinogene

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Puritate

Metoda

Specificația

Data

Rezultat

Opacitate

Metoda
 Specificația
 Data
 Rezultat

3.2.2.2 Seria de vaccin în vrac cu anatoxina difterică sau tetanică purificate

Număr de serie

Data fabricației

Volumul, temperatura de păstrare, condiții
 de păstrare și perioada de păstrare aprobată

Conținutul în anatoxină

Metoda
 Specificație
 Data
 Rezultat (Lf/ml)

Absența toxinei tetanice sau difterice

Metoda (se specifică Lf injectat)
 Specificație
 Data
 Rezultat

Testul pentru sterilitate

Metoda
 Medii de cultură
 Volumul inoculat
 Data începerii testului
 Data finalizării testului
 Rezultat

Reversia la toxicitate: (se specifică data începerii și sfârșitului incubației, data începerii și sfârșitului testului, numărul de animale, volumul inoculat în cultura celulară (numai pentru difterie) sau injectat animalelor, numărul de animale – dacă este relevant, rezultatele testului).

Metoda (se specifică Lf injectat)
 Specificație
 Data
 Rezultat

Puritatea antigenică

Metoda
 Specificație
 Data
 Rezultat (Lf/mg azot proteic)

3.2.2.3. Suspensia B. pertussis inactivată

Număr de serie	
Data fabricației	
Volumul, temperatura de păstrare, condiții de păstrare și perioada de păstrare aprobată	

B. pertussis vie reziduală

Metoda	
Medii de cultură	
Volum inoculat	
Data începerii testului	
Data finalizării testului	
Rezultat	

Prezența toxinei pertussis

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

pH

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Identificare

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Testul pentru sterilitate

Metoda	
Medii de cultură	
Volumul inoculat	
Data începerii testului	
Data finalizării testului	
Rezultat	

Opacitate

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

3.2.2.4 Vaccin - produs final în vrac

Număr de serie	
Data fabricației	

Volumul, temperatura de depozitare, condiții
de depozitare, perioada de depozitare aprobată

Informații cu privire la compoziția produsului final vrac: se specifică datele relevante de fabricație (data adsorbției, data realizării amestecului), numărul/numerele de referință, volumul/volumele și concentrațiile (în Lf/ml pentru componenta difterică și tetanică și în unități de opacitate pentru fiecare recoltă unică de B. pertussis).

Conservant antimicrobian

Metoda
Specificație
Data
Rezultat

Formaldehidă liberă

Metoda
Specificație
Data
Rezultat

Testul pentru sterilitate

Metoda
Medii de cultură
Volumul inoculat
Data începerii testului
Data finalizării testului
Rezultat

Toxicitatea specifică (se specifică numărul animalelor, data începerii și finalizării testului de control și rezultatul testului. Pentru testul de creștere în greutate pe șoarece se dau toate detaliile privind grupul de control și grupul test (supraviețuirea, greutatea medie în ziua zero, în ziua a treia și a șaptea zi după injectare) și se indică procentajul creșterii în greutate a grupului test comparat cu grupul de control)

Metoda
Specificație
Data
Rezultat

Testul de potență (se specifică linia, sexul, greutatea și numărul animalelor, data, volume, doze și calea de imunizare și declanșare (pentru B. pertussis se specifică numărul de unități formatoare de colonii din doza de declanșare), tipul și numărul de serie, potența vaccinului de referință exprimat în unități internaționale - U.I., precum și răspunsul la fiecare nivel de doză. Se exprimă rezultatele în U.I., se specifică intervalul de confidență, panta modelului liniei paralele și rezultatul testelor privind absența linearității și paralelismului).

Metoda
Specificație
Data executării testului
Data finalizării testului
Rezultat

3.3 Seria de produs finit

Număr de serie

Data condiționării

Tipul de recipient

Numărul de recipiente după inspecție

Volumul pe recipient

Aspect

Metoda

Specificație

Data

Rezultat

Identitate

Metoda

Specificație

Data

Rezultat

Volum extractibil

Metoda

Specificație

Data

Rezultat

pH

Metoda

Specificație

Data

Rezultat

Conținut în aluminiu

Metoda

Specificație

Data

Rezultat

Testul pentru sterilitate

Metoda

Medii de cultură

Volumul inoculat

Data începerii testului

Data finalizării testului

Rezultat

Gradul de absorbție pentru D și T

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	
Debutul perioadei de valabilitate	

4. Certificarea

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:	
Funcție:	
Data:	
Semnătura:	

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN ÎMPOTRIVA HEPATITEI B (rDNA) DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografia 1056 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Cel puțin 5 ml din fiecare vrac de antigen purificat care intră în compoziția vracului final.

Cel puțin 10 de recipiente monodoză sau multidoză din fiecare serie de produs finit și o cantitate echivalentă cu cel puțin 10 doze umane din fiecare vrac final nou sau serie de produs finit derivată din acesta.

Laboratorul de Control trebuie să realizeze următoarele teste:

Pe vracul de antigen purificat:

- Identitate și puritate

Pe produsul finit:

- Aspect
- Identitate și potență (potența servește și ca test de identitate)
 - dacă se utilizează un test de potență *in vitro* pentru determinarea conținutului în antigen, trebuie realizat pe seria de produs finit
 - dacă se utilizează un test de potență *in vivo*⁷, acesta trebuie realizat pe fiecare nou vracul final sau pe o serie de produs finit derivată din acesta.
Conținutul de monofosforil lipid A (MPL) (dacă este cazul)
- Conținut în monofosforil Lipid A (MPL) (dacă se aplică)

3. Protocol

⁷ OMCL poate limita retestarea potenței *in vivo*, în cazul în care sunt disponibile suficiente date care să demonstreze consistența potenței componente.

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii suplimentare relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1 Informații sumare privind produsul finit (serie de produs finit)

Denumirea comercială:

Denumirea internațională/denumire Ph. Eur./
denumirea comună

Numărul/numerele seriei:

Produs finit:

Produs în vrac:

Tip de recipient:

Numărul total de recipiente din această serie:

Numărul de doze pe recipient:

Compoziția/volum doză unică umană:

Grup țintă (copii sau adulți):

Producția de celule:

Data expirării:

Debutul perioadei de valabilitate

Temperatura de păstrare:

Numărul autorizației de punere pe piață
emis de (Stat membru/UE):

Numele și adresa producătorului:

Numele și adresa deținătorului autorizației
de punere pe piață (dacă este altul decât
producătorul):

3.2 Informații privind producția

Locul de fabricare:

Data fabricării:

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, locații de fabricație (dacă este cazul), numere de identificare și schema de amestecare.

3.2.1 Materii prime

Datele de mai jos sunt prezentate pentru fiecare serie de produs venit la control. Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de sămânță de lucru se prezintă numai la primul control și în momentul introducerii unei modificări.

3.2.1.1 Bănci celulare

- Numărul băncii de celule primare
((MCB) și data preparării

- Nivelul de dublare a populației (PDL) al MCB.

- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP

- Producătorul băncii de celule de lucru (MWCB)
și data preparării

- Nivelul de dublare a populației (PDL) al MCB

- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP

- Nr. lotului de celule produs

Identificarea substratului celular

Metoda folosită

Natura și concentrația antibioticelor folosite în mediul
de întreținere utilizat în producția culturilor celulare

Identificarea și sursa materiilor prime utilizate în
prepararea culturilor celulare, incluzând excipienți și
prezervanți (materiale de origine umană sau animală ex.: albumină, ser)
.....

3.2.1.2 Fermentarea

Detalii privind producția de celule (date privind procesul la scală largă)

Data dezghețării fiolei de la MWCB:

Număr de recipiente de cultivare:

Data pasajului:

Perioada de incubare:

Data recoltării:

3.2.1.3 Controlul culturilor celulare, dacă se utilizează celule mamariene pentru producție

Se furnizează informații privind culturile celulare martor corespunzătoare unei singure recolte.

Rata sau proporția controlului
raportat la producția culturilor celulare

Perioada de observare a culturilor

Procentul de culturi respinse din motive nespecifice:

Rezultate

Virusuri adventuale hemadsorbante

Tip de hematii:

Perioada și temperatura de stocare a hematiilor:

Perioada și temperatura de incubare a hematiilor :

Procentul de culturi testate:

Data începerii testului:

Data finalizării testului:

Rezultate:

Teste pe lichidul supernatant pentru alți agenți adventuali

Data eșantionării din producția culturilor celulare:

Tipul(rile) de celule simiene:

Volum inoculat:

Temperatura de incubare:

Data începerii testului:

Data finalizării testului:

Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului:

Rezultate:

Tipul(rile) de celule umane:

Volum inoculat:

Temperatura de incubare:

Data începerii testului:

Data finalizării testului:

Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului:

Rezultate:

Tipul(rile) de celule diploide:

Numărul seriei de celule diploide

Cantitatea de eșantion inoculată

Temperatura de incubare

Data inoculării

Data validării

Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
 Rezultat
 Test pentru micoplasme:
 Metoda:
 Mediu utilizat:
 Volum inoculat:
 Data începerii testului:
 Data finalizării testului:
 Rezultate:

Test de sterilitate

Metoda:
 Mediu utilizat:
 Volum inoculat:
 Data începerii testului:
 Data finalizării testului:
 Rezultate:

3.2.2. Produs intermediar

Detalii de producție, controale in process și data efectuării testelor. Identificarea produșilor intermediari, cum ar fi recoltele, vracurile. Teste de siguranță pe produsele intermediare și referințe, cum ar fi sterilitate, agenți adventițiali, antigenicitate. Se detaliază condițiile de stocare.

3.2.2.1 Recolte

Se raportează rezultatele testelor pentru fiecare lot de fermentare, utilizând pagini suplimentare, dacă este necesar.

Număr lot:
 Data inoculării:
 Data recoltării:
 Volume, temperatura de stocare, perioada de stocare
 și perioada de stocare aprobată:

Retenția plasmidei

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Test de sterilitate

Metoda:
 Mediu utilizat:
 Volum inoculat:
 Data începerii testului:
 Data finalizării testului:
 Rezultat

Test pentru micoplasme (dacă se utilizează celule mamaliene în producție)

Metoda:
 Mediul:
 Volum inoculat:
 Date începerii testului:
 Date finalizării testului:
 Rezultat:

Conținut antigenic

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Reverstrascriptaza

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

3.2.2.2 Vrac purificat

Se raportează rezultatele testelor pentru vrac purificat utilizat în procesarea ulterioară.

Număr lot:
 Data purificării:
 Data recoltării:
 Volume, temperatura de stocare, perioada de stocare
 și perioada de stocare aprobată:

Identitate

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Conținut antigenic

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Conținut proteic

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Activitate specifică

Metoda:

Specificație:
Data:
Rezultat:

Puritate proteică (se adaugă fotografii PAGE, cromatograme, electroforegrame sau alte suporturi informaționale)

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

ADN rezidual

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Compoziție (proteine, lipide, polizaharide)

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Substanțe chimice reziduale

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Test de sterilitate

Metoda:
Mediu utilizat:
Volum inoculat:
Data începerii testului:
Data finalizării testului:
Rezultate:

Suplimentar, dacă se utilizează în producție celule și ser animal

Conținut în albumină bovină

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

3.2.2.3 Vracul de vaccin adsorbit

Se raportează rezultatele testelor pentru fiecare vrac de vaccin purificat utilizat în compoziția vracului final de vaccin, utilizând pagini suplimentare, dacă este necesar.

Număr lot:

Data adsorbției:

Volume, temperatura de stocare, perioada de stocare
și perioada de stocare aprobată:

Gradul de adsorbție

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Test de sterilitate

Metoda:

Mediu utilizat:

Volum inoculat:

Data începerii testului:

Data finalizării testului:

Rezultate:

Conținut în formaldehidă liberă .

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Substanțe chimice reziduale

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Concentrație în adjuvant

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Conținut în prezervant

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

pH

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Punct de înghețare

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Endotoxine bacteriene

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Potența *in vitro* (Conținut antigenic)

Metoda:
 Nr.serie vaccin referință și potența acestuia
 Data testării:
 Parametrii de validitate (linearitate, paralelism):
 Rezultatele testului de potență cu limite fiduciale 95% :

Potența *in vivo* (unde este cazul)

Specificații privind specia, linia, sexul și greutatea:
 Data vaccinării și sângerei:
 Data testării:
 Nr. serie vaccin referință și potența acestuia
 Dozele de vaccin (diluțiile) și numărul
 de animale care răspund la fiecare doză:
 ED₅₀ pentru referință și vaccinul testat:
 Rezultatele testului de potență pt.
 vaccin vs referință cu limite fiduciale 95% :
 Criterii de validitate (linearitate, paralelism,
 precizie, ED₅₀ între răspunsul cel mai înalt și cel mai redus):

3.2.2.4 Pentru vaccinurile ce conțin MPL

3.2.2.4.1. Vracul lichid de MPL

*Numărul seriei și greutatea pulberii de MPL utilizată
 pentru prepararea vracului lichid de MPL*

Numărul seriei de vrac lichid de MPL:

Data preparării:

Volum, temperatura de stocare, perioada de stocare
 și perioada de stocare aprobată:

Aspect:

Metodă:

Specificații:

Data:

Rezultate:

Distribuția MPL:

Metodă:

Specificație:

Data:

Rezultate:

Conținut MPL:

Metodă:

Specificație:

Data:

Rezultate:

Aspect

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Media mărimii particulelor MPL

Metodă

Specificație

Data

Rezultate

3.2.2.4.2 Vracul adsorbit de MPL

Număr seriei de vrac adsorbit de MPL:

Data adsorbției

Numărul seriei tuturor componentelor utilizate în cursul adsorbției

Volum, temperatura de stocare, perioada de stocare
și perioada de stocare aprobată:

Aspect

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

pH

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Gradul de adsorbție (dacă nu s-a realizat în etape anterioare)

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Test de sterilitate

Metoda:
Mediu utilizat:
Volum inoculat:
Data începerii testului:
Data finalizării testului:
Rezultate:

3.2.2.5 Vracul final de vaccin

Se raportează rezultatele testelor pentru fiecare serie de vrac adsorbit

Număr lot vrac final de vaccin:
Data fabricației:

Volume, numerele seriilor pentru toate componentele utilizate

În timpul formulării, temperatura de stocare, perioada de stocare
și perioada de stocare aprobată:

Numărul seriei și volumul vracului de vaccin adsorbit

Numărul seriei și volumul vracului de diluent alum

Numărul seriilor și volumelor de vrac adsorbit de MPL utilizat pentru formularea vracului final
de vaccin (unde este cazul)

Test de sterilitate

Metoda:
Mediu utilizat:
Volum inoculat:
Data începerii testului:
Data finalizării testului:
Rezultate:

Concentrație în adjuvant

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Gradul de adsorbție (dacă nu s-a realizat în etape anterioare)

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Conținut în prezervant

Metoda:
Specificație:

Data:
Rezultat:

Conținut în formaldehidă liberă

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Potența *in vivo* (dacă nu este realizată pe lotul final)

Specificații privind specia, linia, sexul și greutatea:
Data vaccinării și sângerării:
Data testării:
Nr. serie vaccin referință și potența acestuia:
Dozele de vaccin (diluțiile) și numărul
de animale care răspund la fiecare doză:
ED₅₀ pentru referință și vaccinul testat:
Rezultatele testului de potență pt.
vaccin vs referință cu limite fiduciale 95% :
Criterii de validitate (linearitate, paralelism,
precizie, ED₅₀ între răspunsul cel mai înalt și cel mai redus):

3.3 Seria de produs finit

Nr. serie:
Data umplerii:
Tip de recipient:
Număr de recipiente după inspectare:
Volum de umplere:

Aspect

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Identitate antigen

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Identitate MPL (unde este cazul)

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

pH

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Volum extractibil

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Punct de înghețare

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Concentrație adjuvant

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Conținut în prezervant

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Conținut în formaldehidă liberă

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Test de sterilitate

Metoda:
Mediu utilizat:
Volum inoculat:
Data începerii testului:
Data finalizării testului:
Rezultate:

Endotoxine bacteriene

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Gradul de adsorbție a MPL (unde este cazul)

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Toxicitate anormală (cu excepția eliminării autorizate a testului)

Metoda:
 Specificație:
 Perioada de observare:
 Nr. și specia animalelor:
 Data:
 Rezultat:

Potența *in vitro* (Conținut antigenic)

Metoda:
 Nr. serie vaccin referință și potența acestuia
 Data testării:
 Parametri de validitate (linearitate, paralelism):
 Rezultatele testului de potență cu limite fiduciale 95% :

Potența *in vivo* (unde este cazul)

Specificații privind specia, linia, sexul și greutatea:
 Data vaccinării și sângerării:
 Data testării:
 Nr. serie vaccin referință și potența acestuia
 Dozele de vaccin (diluțiile) și numărul
 de animale care răspund la fiecare doză:
 ED₅₀ pentru referință și vaccinul testat:
 Rezultatele testului de potență pt
 vaccin vs referință cu limite fiduciale 95% :
 Criterii de validitate (linearitate, paralelism,
 precizie, ED₅₀ între răspunsul cel mai înalt și cel mai redus):
 Debutul perioadei de valabilitate:

4. Certificarea

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune că pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea

conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
Funcție:
Data:
Semnătura:

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN GRIPAL DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografiile 0158 (virus fragmentat și inactivat), 0159 (virus întreg inactivat) și 0869 (antigen de suprafață inactivat) din Farmacopeea Europeană sunt relevante pentru acest produs.

Aceste vaccinuri pot conține adjuvant.

2. Eșantionarea și testele realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Cel puțin 20 probe de recipiente finale monodoză sau multidoză.

Pentru vaccinurile care conțin adjuvanți, în cazul în care determinarea concentrației de antigen/testarea identității este efectuată pe vracul de vaccin înainte de adăugarea adjuvantului, trebuie furnizat ANMDM un volum de produs echivalent cu 20 doze de produs finit.

Pentru vaccinurile conținând antigene de suprafață purificate, se vor depune suplimentar câte 2 ml de vrac monovalent de vaccin pentru primele 5 serii produse dintr-o nouă tulpină de virus gripal.

Laboratorul de control trebuie să realizeze următoarele teste:

Pe produsul finit

- Aspect
- Concentrația în hemaglutinine/ testul de identitate* utilizând materialele de referință furnizate de NIBSC, Marea Britanie. Dacă acestea nu sunt disponibile, pot fi utilizate materiale de referință provenite de la un alt laborator de referință recunoscut OMS (de exemplu, TGA-Australia, CBER-SUA). În toate cazurile, laboratorul de control trebuie să utilizeze aceeași sursă de reactivi ca și producătorul.
- Conținutul în endotoxine bacteriene

În cazul vaccinurilor care conțin adjuvanți, dacă există o interferență a testului cu adjuvantul, testul poate fi efectuat pe vracul de vaccin înainte de adăugarea adjuvantului, dacă acest lucru este aprobat în cadrul procedurii de obținere a Autorizației de Punere pe Piață (APP).

Pe primele 5 serii de vrac monovalent de vaccin conținând antigene de suprafață purificate, după introducerea unei noi tulpini de virus gripal:

- Puritatea

3 Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1 Informații sumare despre produsul finit (serie)

Denumirea comercială:	
Denumirea comună internațională (DCI)/	
Denumire după FE/denumire comună	
(unde este adecvat):	
Numărul seriei/seriilor:	
Produsul finit (serie):	
Vrac final:	
Tip de recipient:	
Numărul total de recipiente din această serie:	
Numărul de doze pe recipient:	
Compoziția/volumul unei doze unice umane:	
Compoziția calitativă și cantitativă:	
• Tulpina 1	
• Tulpina 2	
• Tulpina 3	
Data expirării:	
Debutul perioadei de valabilitate:	
Temperatura de stocare:	
Numărul autorizației de punere pe piață	
emis de (Stat membru/UE):	
Numele și adresa producătorului:	
Numele și adresa deținătorului autorizației	
de punere pe piață (dacă este altul decât	
producătorul):	

3.2 Informații despre producție

Locul de fabricație:
Data fabricației:

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, diferite locații de fabricație (dacă este cazul), numere de identificare și schema de amestec.

3.2.1 Materii prime

Loturi de sămânță virale

Tulpina virală:
Sursa și numărul lotului de sămânță primar:
Istoricul pasajului la primire:
Data primirii:
Comentarii:
Condiții de stocare:
Numărul lotului de sămânță de lucru:
Istoricul pasajului lotului (loturilor) de sămânță:
Data aprobării protocoalelor care indică conformitatea cu cerințele monografiilor FE relevante și cu Autorizația de Punere pe Piață:
Antibiotice adăugate:
Condiții de stocare a lotului (loturilor) de sămânță de lucru:

Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de sămânță de lucru trebuie prezentate la prima solicitare, nefiind necesare pentru seriile ulterioare, preparate pornind de la aceleași loturi de sămânță.

Teste pe lotul de sămânță virală:

Identitate

(a) Hemaglutinine

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Se prezintă mai jos un exemplu de cum pot fi prezentate aceste date:

Titru HI				
Antigen	Antiser			
	Shang/11/87	Sich/2/87	Taiw/1/86	Yam/16/88
Ref A/Shang/11/87 (H3N2)				

Ref A/Sich/2/87 (H3N2)				
Ref A/Taiw/1/86 (H1N1)				
Ref B/Yam/16/88				
Nr. lot de sămânță de lucru... A/Shang/11/87				
Nr. lot de sămânță de lucru... A/Sich/2/87				
Nr. lot de sămânță de lucru... A/Taiw/1/86				
Nr. lot de sămânță de lucru... B/Yam/16/88				

(b) Neuraminidaze

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Se prezintă mai jos un exemplu de cum pot fi prezentate aceste date:

Titru NI			
Antigen	Antiser		
	Anti-N2 NA	Anti-N1 NA	Anti-B NA
Ref A/Shang/11/87 (H3N2)			
Ref A/Sich/2/87 (H3N2)			
Ref A/Taiw/1/86 (H1N1)			
Ref B/Yam/16/88			
Nr. lot de sămânță de lucru... A/Shang/11/87			
Nr. lot de sămânță de lucru... A/Sich/2/87			
Nr. lot de sămânță de lucru... A/Taiw/1/86			
Nr. lot de sămânță de lucru... B/Yam/16/88			

Titru de infectivitate

Metoda:

Specificație:

Data:
Rezultat:

Testul de sterilitate

Metoda:
Mediu de inoculare:
Volum inoculat:
Specificație:
Data începerii testului:
Data finalizării testului:
Rezultat:

Test pentru micoplasme

Metoda:
Mediu de inoculare:
Volumul inoculat:
Specificație:
Data începerii testului:
Data finalizării testului:
Rezultat:

3.2.2. Produse intermediare

3.2.2.1 Amestecul de virus monovalent

Tulpina virală:
Numărul lotului (loturilor):
Data inoculării:
Data recoltării:
Metoda de fragmentare:
Data fragmentării:
Teste pentru fragmentarea chimică:
Metoda de inactivare:
Data inactivării:
 Data inițiere:
 Data finalizare:
Procedeul de concentrare/purificare:
Antibioticele adăugate:
Detalii privind filtrarea (dacă e cazul):
Volumul, temperatura de stocare, durata
de stocare și perioada de stocare aprobată:
Teste pe amestecul monovalent de virus:

Virus infecțios rezidual

Metoda:
Specificație:
Data:
Rezultat:

Testul pentru neuraminidază (doar pentru primele trei amestecuri)

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Testul pentru conținutul în antigene hemaglutinante

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Identitatea pentru hemaglutinine

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Puritate (doar pentru vaccinurile cu antigene de suprafață)

Metoda:
 (de exemplu sistem PAGE, condiții reducătoare/nereducătoare)

Specificație:
 Data:
 Rezultat:

(de exemplu: benzile HA, M și NP trebuie să fie identificate. Va trebui să fie realizată o comparație între virusul întreg și preparatul cu antigen de suprafață)

Testul de sterilitate

Metoda:
 Mediu de inoculare:
 Volumul inoculat:
 Data începerii testului:
 Data finalizării testului:
 Rezultat:

3.2.2.2 Vaccinul în vrac

Numărul seriei:
 Numărul seriei și volumul de amestec
 monovalent utilizat pentru prepararea vracului:
 Alte substanțe adăugate și volumul lor
 Data amestecării:

Teste chimice (de exemplu prezervantul antimicrobian; incluzând un test pentru mercur, dacă este necesar)

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Testul de sterilitate

Metoda:
 Mediu de inoculare:
 Volumul inoculat:
 Data începerii testului:
 Data finalizării testului:
 Rezultat:

Concentrația de adjuvant (dacă este cazul) (dacă nu se efectuează pe produsul finit, așa cum este aprobat în cadrul procedurii de obținere a APP)

Metoda:
 Specificația:
 Data:
 Rezultat:

3.3 Seria de produs finit

Nr. seriei:
 Data umplerii:
 Tip de recipient:
 Numărul de recipiente după inspecție:
 Volumul de umplere:

Aspect

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Volum extractibil

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

pH

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Concentrația de adjuvant (daca este cazul) (dacă nu se efectuează pe produsul finit, așa cum este aprobat în cadrul procedurii de obținere a APP)

Metoda:

Specificația:

Data:

Rezultat:

Gradul de absorbție al fiecărui tip (dacă este cazul)

Metoda:

Specificația:

Data:

Rezultat:

Dimensiunea particulei (dacă este cazul)

Metoda:

Specificația:

Data:

Rezultat:

Prezervant antimicrobian

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Identitate hemaglutinine

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Testul de sterilitate

Metoda:

Mediu de inoculare:

Volumul inoculat:

Data începerii testului:

Data finalizării testului:

Rezultat:

Conținutul de hemaglutină (există o interferență a testului cu adjuvantul, testul poate fi efectuat pe vracul de vaccin înainte de adăugarea adjuvantului, dacă acest lucru este aprobat în cadrul procedurii de obținere a Autorizației de punere pe piață)

Metoda:

Specificație:

Data:

Rezultat:

Proteine totale (acest test poate fi realizat și pe vaccinul în vrac)

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Conținutul în ovalbumină (acest test poate fi realizat și pe vaccinul în vrac)

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:

Endotoxine bacteriene

Metoda:
 Specificație:
 Data:
 Rezultat:
 Data începerii perioadei de valabilitate

4 Certificare

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus, s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
 Funcție:
 Data:
 Semnătura:

**ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN COMBINAT
RUJEOLA, RUBEOLA ȘI/SAU OREION DE CĂTRE
AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)**

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografia 1057 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Cel puțin 20 recipiente monodoză sau multidoză din fiecare serie de produs finit.

Laboratorul de Control trebuie să realizeze următoarele teste:

- Potența și stabilitatea termică
- Aspectul fizic
- Identitatea

3. Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un **model** de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca **protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit**. Aspectul esențial îl constituie **prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene**.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de

calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1. Informații sumare despre produsul finit

Denumirea comercială:

Denumirea internațională/denumire Ph. Eur./
denumirea comună:

Număr de serie:

 Produs final:

 Vrac final:

 Tipul recipientului:

Numărul total al recipientelor din această serie:

Numărul de doze per recipient:

Compoziția/volumul unei singure doze umane:

Data expirării:

Debutul perioadei de valabilitate:

Temperatura de depozitare:

Numărul autorizației de punere pe piață emis de către
(state membre/UE):

Numele și adresa producătorului:

Numele și adresa deținătorului de Autorizație de
punere pe piață, dacă diferă:

Albumina umană folosită în producție (dacă este
cazul), numărul de lot, producătorul
(dacă această serie a fost testată și eliberată de către
un OMCL, certificatul de eliberare prevăzut)

3.2. Informații privind producția

Locul de producție

Data fabricației

Informații sumare pe lotul specific de producție incluzând date despre diferitele etape de producție, diferite locații de producție, numerele de identificare și schema de amestecare.

3.2.1. Materii prime

Datele de mai jos sunt prezentate pentru fiecare serie de produs venit la control. Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de lucru se prezintă numai la primul control.

3.2.1.1. Componenta rujeolică

3.2.1.1.1. Loturile de virus de sămânță

Tulpina virală și numărul referinței folosite pentru
prepararea vaccinului rujeolos autorizat

Nr. lotului de sămânță primar (Master) și data preparării

Nr. de pasaje între două loturi de sămânță menționate

Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP

Nr. lotului de sămânță de lucru și data preparării
 Nivelul pasajului lotului de sămânță primar (Master)
 Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
 privind Ph. Eur., împreună cu APP

3.2.1.1.2. Substratul celular folosit la propagarea virusului

3.2.1.1.2.1. Dacă vaccinul este produs pe culturi celulare diploide umane

-Banca de celule primare (M.C.B.) și data preparării
 -Nivelul de dublare a populației(PDL) sau pasaj al M.C.B.
 -Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
 privind Ph. Eur., împreună cu APP
 - Producătorul băncii de celule pentru producție (MWCB)
 și data preparării
 - Nivelul de dublare a populației (PDL) al MWCB
 - Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
 privind Ph. Eur., împreună cu APP
 - Nr. lotului de celule produs
 - Data dezghețării fiolei de la MWCB
 - PDL sau pasajul folosit în producție
 (în momentul inoculării cu virus de sămânță)
 - Identificarea substratului celular
 - Metoda folosită
 - Natura și concentrația antibioticelor folosite în mediul
 de întreținere utilizat în producția culturilor celulare
 - Identificarea și sursa materialelor de start utilizate în
 prepararea culturilor celulare, incluzând excipienți
 și prezervanți (materiale de origine umană sau animală)

3.2.1.1.2.2. Dacă vaccinul este produs pe embrioni de pasăre sau celule de embrioni de pasăre Asigurarea tuturor informațiilor despre nepatogenitatea embrionilor folosiți ca surse de celule

Teste pentru infecții

- Metoda
 - Specificație
 - Data
 - Rezultat
 - Data certificatului
 - Natura și concentrația antibioticelor folosite în mediul
 de întreținere utilizat în producția culturilor celulare

3.2.1.1.3. Controlul culturilor celulare

Asigurarea informațiilor privind controlul culturilor celulare corespunzător fiecărui lot de recoltă
 - Raportul sau proporția controlului în producția
 de culturi celulare
 - Perioada de observație a culturilor celulare
 - Procentajul culturilor celulare eliminate
 din motive nespecifice
 - Rezultat

Virusuri adventițiale hemadsorbante

- Tipuri de hematii
- Timpul și temperatura de stocare a hematiilor
- Procentul culturilor testate
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pe lichidul supernatant pentru alți agenți adventițiali.

- Data eșantionării din producția culturilor celulare

Tipul de celule simiene

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Tipul de celule umane

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Alte tipuri de celule :

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste adiționale pentru virusuri aviare pe celule de embrioni de pasăre folosite în producție

Test pentru virusul leucozei aviare

- Metoda
- Volumul inoculat
- Tipul și numărul seriei de celule aviare
- Volumul inoculat
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru alte virusuri aviare

- Metoda
- Tipul și numărul seriei de celule aviare
- Volumul inoculat
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.1.2. Componenta oreion

3.2.1.2.1. Loturile de virus de sămânță

- Tulpina virală și numărul referinței folosite pentru prepararea vaccinului oreion autorizat
- Nr. lotului de sămânță primar (Master) și data preparării
- Nr. de pasaje între două loturi de sămânță menționate
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Nr. lotului de sămânță de lucru și data preparării
- Nivelul pasajului lotului de sămânță primar (Master)
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete privind Ph. Eur., împreună cu APP

3.2.1.2.2. Substratul celular folosit la propagarea virusului

3.2.1.2.2.1. Dacă vaccinul este produs pe culturi celulare diploide umane

- Banca de celule primare (M.C.B.) și data preparării
- Nivelul de dublare a populației (PDL) sau pasaj al M.C.B.
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Producătorul băncii de celule pentru producție (MWCB) și data preparării
- Nivelul de dublare a populației (PDL) sau pasaj al MWCB
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Nr. lotului de celule produs
- Data dezghețării fiolei de la MWCB
- PDL sau pasajul folosit în producție (în momentul inoculării cu virus de sămânță)
- Identificarea substratului celular
- Metoda folosită
- Natura și concentrația antibioticelor folosite în mediul de întreținere utilizat în producția culturilor celulare

- Identificarea și sursa materialelor de start utilizate în prepararea culturilor celulare, incluzând excipienți și prezervanți (materiale de origine umană sau animală)

3.2.1.2.2.2. Dacă vaccinul este produs pe embrioni de pasăre sau celule de embrioni de pasăre
Asigurarea tuturor informațiilor despre nepatogenitatea embrionilor folosiți ca surse de celule

Teste pentru infecții

- Metoda
- Specificația
- Data
- Rezultat
- Data certificatului
- Natura și concentrația antibioticelor folosite în mediul de întreținere utilizat în producția culturilor celulare

3.2.1.2.3. Controlul culturilor celulare

Asigurarea informațiilor privind controlul culturilor celulare corespunzător fiecărui lot de recoltă

- Raportul sau proporția controlului în producția de culturi celulare
- Perioada de observație a culturilor celulare
- Procentajul culturilor celulare eliminate din motive nespecifice
- Rezultat

Virusuri adventițiale hemadsorbante

- Tipuri de hematii
- Timpul și temperatura de stocare a hematiilor
- Procentul culturilor testate
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pe lichidul supernatant pentru alți agenți adventițiali.

- Data eșantionării din producția culturilor celulare

Tipul de celule simiene

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Tipul de celule umane

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Alte tipuri de celule

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inițierii testului
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste adiționale pentru virusuri aviare a celulelor de embrioni de pasăre folosite în producție

Test pentru virusul leucozei aviare

- Metoda
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru alte virusuri aviare

- Metoda
- Tipul și numărul seriei de celule aviare
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.1.3. Componenta rubeolică3.2.1.3.1. Loturile de virus de sămânță

- Tulpina virală și numărul referinței folosite pentru
prepararea vaccinului rubeolic autorizat
- Nr. lotului de sămânță primar (Master) și data preparării
- Nr. de pasaje între două loturi de sămânță menționate
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Nr. lotului de sămânță de lucru și data preparării

- Nivelul pasajului lotului de sămânță primar (Master)
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete privind Ph. Eur., împreună cu APP

3.2.1.3.2. Substratul celular folosit la propagarea virusului

- Banca de celule primare (M.C.B.) și data preparării
- Nivelul de dublare a populației (PDL) sau pasaj al M.C.B.
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Producătorul băncii de celule pentru producție (MWCB) și data preparării
- Nivelul de dublare a populației (PDL) sau pasaj al MWCB
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Nr. lotului de celule produs
- Data dezghețării fiolei de la MWCB
- PDL sau pasajul folosit în producție (în momentul inoculării cu virus de sămânță)
- Identificarea substratului celular
- Metoda folosită
- Natura și concentrația antibioticelor folosite în mediul de întreținere utilizat în producția culturilor celulare
- Identificarea și sursa materialelor de start utilizate în prepararea culturilor celulare, incluzând excipienți și prezervanți (materiale de origine umană sau animală)

3.2.1.3.3. Controlul culturilor celulare

Asigurarea informațiilor privind controlul culturilor celulare corespunzător fiecărui lot de recoltă

- Raportul sau proporția controlului în producția de culturi celulare
- Perioada de observație a culturilor celulare
- Procentajul culturilor celulare eliminate din motive nespecifice
- Rezultat

Virusuri adventițiale hemadsorbante

- Tipuri de hematii
- Timpul și temperatura de stocare a hematiilor
- Procentul culturilor testate
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pe lichidul supernatant pentru alti agenti adventițiali.

- Data eșantionării din producția culturilor celulare

Tipul de celule simiene

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului

- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

- Tipul de celule umane
- Cantitatea de eșantion inoculată
 - Temperatura de incubare
 - Data inoculării
 - Data finalizării testului
 - Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
 - Rezultat

- Alte tipuri de celule :
- Cantitatea de eșantion inoculată
 - Temperatura de incubare
 - Data inoculării
 - Data finalizării testului
 - Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
 - Rezultat

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2. Stadii intermediare

3.2.2.1. Componenta rujeolică

3.2.2.1.1. Recolte primare

- Nr. serie
- Data inoculării
- Data recoltării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare
- Raportul rezultatelor testelor pentru fiecare recoltă primară

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat

- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2.1.2. Umplerea recoltelor primare înainte de clarificare

- Nr. serie
- Data umplerii și clarificării
- Nr., mediu de diluție, volume, temperatura de stocare, timpul de stocare, aprobarea perioadei de stocare

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pentru Mycobacterium spp.

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pentru agenți adventițiali

- Tipul de celule simiene
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

- Tipul de celule umane
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

- Tipul de celule diploide
- (dacă vaccinul este produs pe acest tip de celule)
- Nr. lotului de celule diploide
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului

- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Testul siguranței la șoareci

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate:
- Numărul de animale supraviețuitoare:
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:
- Specificația:
- Rezultat:

Testul siguranței la șoareci sugari

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate:
- Numărul de animale supraviețuitoare:
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:
- Specificația:
- Rezultat:

Testul de “pasaj orb” la șoareci sugari

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate:
- Numărul de animale supraviețuitoare:
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:
- Specificația:
- Rezultat:

Test pentru bacteriofagi

- Metoda:
- Volumul inoculat:
- Data testului:
- Rezultat:

Identitate

- Metoda
- Sămânță
- Data
- Rezultat

Concentrația de virus

- Data inoculării
- Tipul de celule folosit la titrare
- Referințele utilizate
- Rezultat

Teste adiționale pentru virusurile aviare pe culturi celulare de embrion de pasăre.

Test pentru virusul leucozei aviare

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru alte virusuri aviare

- Metoda
- Tipul și numărul lotului de celule aviare
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pe ouă embrionate

Calea alantoidiană

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Calea vitelină

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2.1.3 Umplerea recoltelor după concentrare și purificare

- Nr. serie
- Data concentrării și clarificării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare

Test pentru conținutul în HSA sau BSA

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Test pentru îndepărtarea celulelor intacte

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul de azot proteic

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul rezidual de antibiotic

- Metoda de calcul
- Specificație
- Data
- Rezultat

Identitatea

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Concentrația de virus

- Data inoculării
- Celulele utilizate la titrare
- Referințe utilizate
- Rezultat

Trebuie furnizate detalii suficiente referitoare la toate recoltele amestecate reprocesare, după concentrare și clarificare, inclusiv timpul de stocare și concentrația virusului.

3.2.2.2. Componenta oreion

- Nr. serie
- Data producției
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare

3.2.2.2.1. Recolte primare

- Nr. serie
- Data inoculării
- Data recoltării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare
- Raportul rezultatelor testelor pentru fiecare recoltă primară

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2.2.2. Umplerea recoltelor primare înainte de clarificare

- Nr. serie
- Data umplerii și clarificării
- Nr., mediu de diluție, volume, temperatura de stocare, timpul de stocare, aprobarea perioadei de stocare

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pentru Mycobacterium spp.

- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pentru agenti adventitiali

- Tipul de celule simiene
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Tipul de celule umane

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Tipul de celule diploide

(dacă vaccinul este produs pe acest tip de celule)

- Nr. lotului de celule diploide
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Testul siguranței la șoareci

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate
- Numărul de animale supraviețuitoare
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:
- Specificația:
- Rezultat

Testul siguranței la șoareci sugari

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate
- Numărul de animale supraviețuitoare:
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:
- Specificația:
- Rezultat

Testul de “pasaj orb” la șoareci sugari

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate
- Numărul de animale supraviețuitoare:
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:
- Specificația
- Rezultat

Test pentru bacteriofagi

- Metoda
- Volumul inoculat:
- Data testului:
- Rezultat

Identitate

- Metoda
- Specificație:
- Data
- Rezultat

Concentrația de virus

- Data inoculării
- Tipul de celule folosit la titrare
- Referințele utilizate
- Rezultat

Teste adiționale pentru virusurile aviare pe culturile celulare de embrion de pasăre.

Test pentru virusul leucozei aviare

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru alte virusuri aviare

- Metoda
- Tipul și numărul seriei de celule aviare
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pe ouă embrionate

Calea alantoidiană

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Calea vitelină

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2.2.3. Amestecarea recoltelor după concentrare și purificare

- Nr. lot
- Data concentrării și clarificării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare

Test pentru conținutul în HSA sau BSA

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Test pentru îndepărtarea celulelor intacte

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul de azot proteic

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul rezidual de antibiotic

- Metoda de calcul
- Specificație
- Data
- Rezultat

Identitatea

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Concentrația de virus

- Data inoculării
- Celulele utilizate la titrare
- Referinte utilizate
- Rezultat

Trebuie furnizate detalii suficiente referitoare la recoltele amestecate după concentrare și clarificare, inclusiv timpul de stocare și concentrația virusului.

Ovalbumină

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

3.2.2.3. Componenta rubeolică

- Nr. serie
- Data producției
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare

3.2.2.3.1. Recolte primare

- Nr. Serie
- Data inoculării
- Data recoltării
- Volumul, temperatura de stocare , timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare
- Raportul rezultatelor testelor pentru fiecare recoltă primară

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2.3.2. Umplerea recoltelor primare înainte de clarificare

- Nr. serie
- Data umplerii și clarificării
- Nr., mediu de diluție, volume, temperatura de stocare, timpul de stocare, aprobarea perioadei de stocare

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pentru Mycobacterium spp.

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pentru agenți adventițiali

- Tipul de celule simiene
- Cantitatea de eșantion inoculată
 - Temperatura de incubare
 - Data inoculării
 - Data finalizării testului
 - Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
 - Rezultat

- Tipul de celule umane
- Cantitatea de eșantion inoculată
 - Temperatura de incubare
 - Data inoculării
 - Data finalizării testului
 - Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
 - Rezultat

- Tipul de celule diploide
- (dacă vaccinul este produs pe acest tip de celule)
- Nr. lotului de celule diploide
 - Cantitatea de eșantion inoculată
 - Temperatura de incubare
 - Data inoculării
 - Data finalizării testului
 - Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
 - Rezultat

Testul siguranței la șoareci

- Volumul probei testate
- Numărul de animale inoculate
- Numărul de animale supraviețuitoare
- Data începerii testului
- Data finalizării testului
- Specificația
- Rezultat

Testul siguranței la șoareci sugari

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate
- Numărul de animale supraviețuitoare
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:

- Specificația:
- Rezultat:

Testul de “pasaj orb” la șoareci sugari

- Volumul probei testate:
- Numărul de animale inoculate:
- Numărul de animale supraviețuitoare:
- Data începerii testului:
- Data finalizării testului:
- Specificația:
- Rezultat:

Test pentru bacteriofagi

- Metoda:
- Volumul inoculat:
- Data testului:
- Rezultat:

Identitate

- Metoda:
- Specificație:
- Data:
- Rezultat:

Concentrația de virus

- Data inoculării:
- Tipul de celule folosit la titrare:
- Referințele utilizate:
- Rezultat:

3.2.2.3.3. Amestecare după concentrare și purificare

- Nr. serie:
- Data concentrării și clarificării:
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare:

Test pentru conținutul în HSA sau BSA

- Metoda:
- Specificație:
- Data:
- Rezultat:

Test pentru îndepărtarea celulelor intacte

- Metoda:
- Specificație:
- Data:
- Rezultat:

Conținutul rezidual de antibiotic

- Metoda de calcul:
- Specificație:

- Data
- Rezultat

Identitatea

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Concentrația de virus

- Data inoculării
- Celulele utilizate la titrare
- Referințe utilizate
- Rezultat

Trebuie furnizate detalii suficiente referitoare la recoltele amestecate după concentrare și clarificare, inclusiv timpul de stocare și concentrația virusului

3.2.2.4. Vrac final

- Număr serie
- Data producerii
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare

Informații despre compoziția vracului final: date specifice privind producția (amestecarea), referințele de rujeolă, rubeolă, oreion, volume, medii de diluție.

- Albumina umană utilizată în procesul de producție
- Număr serie
- Producător
- Data eliberării
- Etape în procesul de producție în care acest produs a fost utilizat

Informațiile privind excipienții derivați din sânge uman (de exemplu, albumina) nu trebuie să fie detaliate, cum sunt cele cerute pentru un ingredient activ privind documentația materiilor prime, ca și specificațiile și testele pe produs final. Cu toate acestea, dacă seria de albumină a fost cerută de către ANMDM în conformitate cu procedura de eliberare a seriei de către Autoritatea Oficială, este suficientă o copie a certificatului de eliberare a seriei.

Test de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.3. Seria de produs finit

- Număr serie
- Data umplerii
- Volumul de umplere
- Data liofilizării

- Temperatura de înghețare
- Perioada de uscare
- Numărul fiolelor după inspecție

Aspect fizic

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Identitate

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

pH

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Toxicitate nespecifică

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Albumina serică bovină

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul rezidual recombinant de albumină umană (prin determinare și/sau prin calcule)

- Metoda
- Specificația
- Data
- Rezultat

Umiditate reziduală

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul rezidual de antibiotic

Test adițional pentru culturile celulare de embrion de pasăre.

Ovalbumina

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Test pentru componenta **rujeolică (furnizat absolut și, dacă este autorizat, rezultate ale potenței relative):**

- Data inoculării
- Tipul culturii celulare
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin (95% din limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin stocat timp de 7 zile la 37°C (95% din limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin de referință (95% din limita fiducială a mediei)
- Numarul seriei referinței și potența atribuită:

Test pentru componenta **oreion (furnizat absolut și, dacă este autorizat, rezultate ale potenței relative):**

- Data inoculării
- Tipul culturii celulare
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin (95% din limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin stocat timp de 7 zile la 37°C (95% din limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin de referință (95% din limita fiducială a mediei)
- Numărul seriei referinței și potența atribuită:

Test pentru componenta **rubeolică (furnizat absolut și, dacă este autorizat, rezultate ale potenței relative):**

- Data inoculării
- Tipul culturii celulare
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin (95% din limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin stocat timp de 7 zile la 37°C (95% din limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin de referință (95% din limita fiducială a mediei)
- Numărul seriei referinței și potența atribuită:
- Debutul perioadei de valabilitate

4. Certificare

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
Funcție:
Data:
Semnătura:

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN RUJEOLIC DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de produs urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografia 0213 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele sunt realizate de către ANMDM

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Cel puțin 20 de recipiente monodoză sau multidoză din fiecare serie de produs finit.

Laboratorul de control trebuie să realizeze următoarele teste:

- Potența și stabilitatea termică
- Aspectul fizic
- Identitatea

3. Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un **model** de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca **protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit**. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de

calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1 Informații sumare privind produsul finit (serie de produs finit)

Denumire comercială:

Denumire internațională/denumire FE/
denumire comună a produsului (după caz)

Numărul/numerele seriei:

 Produs finit:

 Produs în vrac:

Tip de recipient:

Numărul total de recipiente din această serie:

Numărul de doze pe recipient:

Compoziția/volum doză unică umană:

Data expirării:

Debutul perioadei de valabilitate

Temperatura de păstrare:

Numărul Autorizației de punere pe piață
emis de (Stat membru/UE):

Numele și adresa producătorului:

Numele și adresa deținătorului Autorizației
de punere pe piață (dacă este altul decât
producătorul):

Albumina umană folosită în producție (dacă
este cazul), număr de serie, producător: (dacă
această serie a fost testată și eliberată de către
OMCL, certificatul de eliberare trebuie furnizat)

3.2. Informații privind producția

Locul de producție

Data fabricației

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, diferitele locuri de producție, numere de identificare și schema de amestecare.

3.2.1. Materii prime

Informațiile de mai jos trebuie oferite pentru fiecare serie pentru care se solicită controlul. Detalii complete privind lotul primar de sămânță, lotul de sămânță de lucru și banca de celule vor fi prezentate numai la primul control.

3.2.1.1. Loturile de virus de sămânță

- Tulpina virală și numărul de referință utilizat pentru prepararea vaccinului anti-rujeolic autorizat
- Nr. lotului primar de sămânță și data preparării
- Nr. de pasaje între două loturi de sămânță menționate
- Data aprobării protocoalelor indicând conformitatea cu monografiile FE și APP
- Nr. lotului de sămânță de lucru și data preparării
- Nr. pasajului lotului primar de sămânță
- Data aprobării protocoalelor indicând conformitatea cu monografiile FE și APP

3.2.1.2. Substratul celular utilizat la propagarea virusului

3.2.1.2.1. Dacă vaccinul este produs pe culturi de celule diploide umane

- Nr. bancă primară de celule și data preparării
- Nivelul de dublare al populației sau pasajul băncii primare de celule
- Data aprobării protocoalelor indicând conformitatea cu monografiile FE și APP
- Nr. băncii de celule de lucru a producătorului și data preparării
- Nivelul de dublare al populației sau pasajul băncii de celule de lucru
- Data aprobării protocoalelor indicând conformitatea cu monografiile FE și APP
- Nr. lotului de celule de producție
- Data dezghețării fiolei de bancă de celule de lucru a producătorului
- Nivelul de dublare al populației sau pasajului celular folosit în producție (în momentul inoculării cu virus de sămânță)
- Identificarea substratului celular
- Metoda folosită
- Natura și concentrația antibioticelor utilizate în mediul de întreținere al culturii de celule de producție
- Identificarea și sursa materiilor prime utilizate în prepararea celulelor de producție, incluzând excipienți și prezervanți (materiale de origine umană sau animală)

3.2.1.2.2. Dacă vaccinul este produs pe embrioni de pasăre sau celule de embrioni de pasăre

Se prezintă toate informațiile privind păsările SPF utilizate ca sursă de celule

Teste pentru infecții

- Metoda

- Specificația
- Data
- Rezultat
- Data certificării
- Natura și concentrația antibioticelor utilizate în mediul
de întreținere al culturii de celule de producție

3.2.1.3. Culturile celulare martor

Se prezintă informații privind culturile celulare martor corespunzătoare fiecărei recolte unice

- Raportul sau proporția dintre culturile celulare
martor și cele de producție
- Perioada de observație a culturilor celulare
- Procentajul culturilor celulare eliminate
din motive nespecifice
- Rezultat

Virusuri adventițiale hemadsorbante

- Tipul/tipurile de hematii
- Timpul și temperatura de stocare a hematiilor
- Timpul de incubare al hematiilor și temperatura
- Procentul culturilor testate
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Teste pe lichidul supernatant pentru alți agenți adventițiali.

- Data eșantionării din culturile celulare de producție
- Tipul de celule simiene
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

- Tipul de celule umane
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

- Tipul de celule diploide
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Teste adiționale pentru virusuri aviare în cazul producției pe celulele de embrioni de pasăre

Test pentru virusul leucozei aviare

- Metoda
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Test pentru alte virusuri aviare

- Metoda
- Tipul și numărul lotului de celule aviare
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

3.2.2. Stadii intermediare

3.2.2.1. Recolte primare

- Nr. Lot
- Data inoculării
- Data recoltării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și perioada de stocare aprobate

Se prezintă rezultatele testărilor pentru fiecare recoltă primară

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

3.2.2.2. Amestecarea recoltelor primare înainte de clarificare

- Nr. serie
- Data amestecării și clarificării
- Nr., mediu de diluție, volume, temperatura de stocare, timpul de stocare, perioada de stocare aprobată

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Teste pentru Mycobacterium sp.

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Teste pentru agenți adventițiali

- Tipul de celule simiene
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

- Tipul de celule umane
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

- Tipul de celule diploide

(dacă vaccinul este produs pe acest tip de celule)

- Nr. lotului de celule diploide
- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Identitate

- Metoda
- Specificații
- Data
- Rezultat

Concentrația de virus

- Data inoculării
- Tipul de celule folosit la titrare
- Preparat de referință
- Rezultat

Teste adiționale pentru virusuri aviare în cazul producției pe celulele de embrioni de pasăre

Test pentru virusul leucozei aviare

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Test pentru alte virusuri aviare

- Metoda
- Tipul și numărul lotului de celule aviare
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Teste pe ouă embrionate

Calea alantoidiană

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Calea vitelină

- Metoda
- Volumul de eșantion inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

3.2.2.3. Amestecarea recoltelor după concentrare și purificare

- Nr. serie
- Data concentrării și clarificării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și perioada de stocare aprobate

Test pentru conținutul în HSA sau BSA

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Test pentru îndepărtarea celulelor intacte

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul rezidual de antibiotic

- Metoda de calcul
- Specificație
- Data
- Rezultat

Identitatea

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Concentrația de virus

- Data inoculării
- Celulele utilizate la titrare
- Referințe utilizate
- Rezultat

Test adițional pentru producția pe celulele de embrioni de pasăre

Ovalbumina

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

3.2.2.4. Vrac final

- Număr de serie
- Data fabricării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și perioada de stocare aprobate
- Albumina umană utilizată în procesul de producție
- Număr de serie
- Producător
- Data eliberării de către producător
- Etapa din procesul de producție în care această serie este folosită

Informațiile privind excipienții derivați din sânge uman (de exemplu, albumina) nu trebuie detaliate mai puțin decât cele cerute pentru un ingredient activ în ceea ce privește documentația materiilor prime, ca și specificațiile și testele pe produs finit. Cu toate acestea este suficientă o copie a certificatului de eliberare a seriei de către autoritatea de control, dacă seria de albumină a fost eliberată de un OMCL, conform procedurii de eliberare a seriei de către Autoritatea Oficială de Control.

Test de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

3.3. Seria de produs finit

- Număr de serie
- Data umplerii
- Data liofilizării
- Temperatura de înghețare
- Perioada de liofilizare
- Tip de recipient
- Volum de umplere
- Număr de recipiente după inspecție

Aspect fizic

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Identitate

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

pH

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Testul de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului:
- Rezultat

Toxicitate nespecifică (cu excepția cazului când se autorizează omiterea testului)

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Albumina serică bovină

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Umiditate reziduală

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul rezidual de antibiotic

Test adițional pentru producția pe celulele de embrioni de pasăre

Ovalbumină

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Potență

- Data inoculării
- Tipul culturii celulare
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin (95% limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin stocat timp de 7 zile , la 37°C (95% limita fiducială a mediei)
- Concentrația de virus pentru fiecare fiolă de vaccin de referință (95% limita fiducială a mediei)
- Debutul perioadei de valabilitate

4. Certificare

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*, număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 și cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
Funcție:
Data:
Semnătura:

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN GRIPAL PANDEMIC DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL

Va fi utilizat în contextul procedurii PA/PH/LOCM (04) 60 DEF

1 Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

În cazul unei pandemii care necesită o eliberare rapidă a vaccinurilor gripale, Laboratoarele de Control vor urma procedura OCABR pentru medicamentele imunologice de uz uman aplicabilă în caz de pandemie sau cazuri de bioterorism (PA/PH/LOCM(2002) 46 2R, precum și procedura specifică pentru situații pandemice PA/PH/LOCM (04) 60 DEF. Deoarece aceste situații vor implica probabil prepararea rapidă de material în condiții de presiune ridicată, este importantă o a doua verificare independentă.

Testarea de către un Laborator de Control trebuie să fie realizată în paralel cu procesul de testare și eliberare al producătorului, precum și cu evaluarea pentru autorizare. În consecință, a fost stabilită o procedură de testare restransă. În plus, procesul de eliberare a vaccinului gripal pandemic de către Laboratoarele de Control va fi considerat ca parte din planul global de pregătire care includea în avans:

- colaborarea dintre centrele colaboratoare OMS (NIBSC) și Laboratoarele de Control pentru standardizarea testelor *in vitro* (de exemplu, testul IDRS) sau a unui test surogat. În mod deosebit, este important în timpul fazei de evaluare atât a dosarelor principale cât și a dosarelor de variație pentru vaccinurile gripale pandemice, să se examineze adecvarea testelor clasice *in vitro*. Posibilitatea interferenței în cadrul testului a adjuvantului va fi luată în avans în considerare, ca și necesitatea includerii unui test de neutralizare virală.
- colaborarea între centrele colaboratoare OMS (NIBSC) și Laboratoarele de Control pentru distribuirea rapidă a antigenului calibrat (probabil a vaccinului monovalent), cu sprijinul Laboratoarelor de Control pentru procedura de calibrare.
- colaborarea între Laboratoarele de Control și producători atunci când este posibil pentru caracterizarea lotului de sămânță de lucru (cum ar fi: identitate, titru, caracterizarea moleculară prin test NAT). Aceste teste pot fi realizate de către centrele colaboratoare OMS, cum ar fi NIBSC.

2 Eșantionarea și testele realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul testării:

- se recomandă, când este permis, ca lotul de sămânță de lucru preparat de către producător să fie transmis la NIBSC sau la un centru de referință național calificat pentru vaccinul gripal, agreat de OMCL, pentru testarea independentă în vederea confirmării identității. Această testare trebuie efectuată în paralel cu inițierea producției și utilizând tehnici analitice rapide (NAT).

- cel puțin 4 probe de lot de sămânță de lucru (numărul exact de probe va fi stabilit în funcție de situație)
- cel puțin 20 fiole monodoză sau multidoză și cel puțin 20 ml de vaccin vrac monovalent. Totuși, datorită circumstanțelor excepționale, rămâne la latitudinea Laboratoarelor de control definirea planului de testare a seriilor de produs finit înainte de eliberarea seriei (de exemplu, testarea prin sondaj sau lipsa testării la acest nivel poate fi acceptabilă pe baza unei analize de la caz la caz).
- Laboratorul de Control trebuie să realizeze următoarele teste:

Pe amestecul de virus monovalent

- Purity (doar pentru vaccinurile cu antigene de suprafață)
- Cu scopul de a se câștiga timp, Laboratorul de control poate lua în considerare efectuarea în paralel cu producătorul a testului de identitate/concentrație de hemaglutinină.

Pe vracul de vaccin final/sau produsul finit

- Aspectul în recipientul final
- Testul de identitate/concentrație de antigen hemaglutinină (dacă testarea a fost deja realizată de Laboratorul de Control pe amestecul de vaccin monovalent, acesta poate decide fie testarea randomizată, fie eliminarea testării pe vracul de vaccin/produsul finit).
- Endotoxine bacteriene

3 Protocol

În situații de urgență se vor stabili proceduri care să scurteze cât mai mult posibil intervalul de depunere și evaluare a protocolului (de exemplu, depunerea în format electronic).

În situații extreme dosarul de autorizare poate să nu fie finalizat la momentul inițierii procedurii de eliberare a seriei. În aceste situații, protocolul final depus pentru eliberarea seriei va include orice modificare de la modelul prezentat în acest ghid și va fi prezentat Laboratorului de Control concomitent cu Autorizația de Punere pe Piață aprobată. Eliberarea seriei nu se finalizează până nu este emisă Autorizația de punere pe piață și până când toate datele protocolului final, incluzând informațiile pertinente despre testele necesare și specificațiile din dosarul de autorizare nu au fost transmise și evaluate de către Laboratorul de Control, care efectuează eliberarea seriei.

Trebuie prezentate rezultatele testelor (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse, de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele de efectuare a acestor teste. Trebuie prezentate rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință, pentru fiecare nou material de referință intern.

În toate cazurile, protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în documentația de autorizare.

Pentru transmiterea protocolului a se vedea secțiunea 3 din ghidurile vaccinului sezonier, care sunt similare vaccinului pandemic, cu adaptarea numărului de tulpini și a specificităților Autorizației de punere pe piață.

Sunt disponibile următoarele ghiduri privind vaccinul sezonier:

- Vaccin gripal pe culturi de celule (antigen de suprafață inactivat)
- Vaccin gripal
- Vaccin gripal (virosom antigen de suprafață inactivat)

- Vaccin gripal viu, atenuat

Notă pentru vaccinurile gripale pandemice:

Teste efectuate pe lotul de sămânță de lucru:

- Pentru testele de identitate, în cazul în care nu sunt disponibili reactivii necesari, poate fi aplicat testul NAT

Dacă se prevede în documentația de autorizare, testele efectuate pe lotul de sămânță de lucru trebuie să includă:

- Caracterizare moleculară prin metodele NAT (indicând: metoda, specificația, data efectuării testului și a rezultatul)
- Pentru tulpini virale obținute prin reversie genetică: secvențiere în scopul monitorizării tuturor mutațiilor apărute în tulpina patogenă.

Amestecul de virus monovalent:

- Testul *Identitate hemaglutinină* nu se efectuează în cazul în care nu sunt disponibili reactivii necesari

Vracul final/produsul finit:

- Dacă nu sunt disponibili reactivii necesari efectuării testelor SRD, se vor efectua teste alternative validate, cum ar fi: HPLC sau testul potenței pe șoareci (indicând: metoda, specificația, data efectuării testului, rezultatul). În momentul în care devin disponibili reactivii necesari, pentru eliberarea seriei trebuie utilizat testul SRD.

Fabricantul va omite elementele listate în modele care nu sunt cerute de documentația de autorizare pentru produsul său, dar va include orice elemente suplimentare relevante. Prin urmare, este posibil ca **protocolul pentru un anumit produs să difere semnificativ față de modelul oferit**. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a **tuturor detaliilor relevante pentru demonstrarea conformității cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene (dacă sunt disponibile) pentru un anumit produs**.

4 Certificare

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune că pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 și cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
Funcție:
Data:
Semnătura:

ANEXA VI i**ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN PERTUSSIS (COMPONENTA ACELULARĂ, ADSORBIT) DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)****1. Introducere**

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile PSO ANMDM DECPB/S/055 care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de produse biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile Farmacopeei Europene generale și specifice referitoare la acest produs. Monografia 1356 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

Standardul poate fi aplicat și în cazul vaccinului Pertussis acelar copurificat ca și în cazul combinației vaccinului Pertussis acelar cu alte componente.

Observații:

- *Noi informații, în special cele privind domeniul testelor de potență, sunt în curs de apariție și vor fi în final reflectate în cerințele internaționale pentru acest produs. În prezent pe piață se află vaccinuri Pertussis acelulare fabricate prin diferite proceduri. De aceea, specificațiile, metodele și cerințele pot fi specifice în funcție de produs și pot să evolueze în viitorul apropiat.*
- *Pentru vaccinurile acelulare în combinație cu componenta difterică, tetanică, hepatita B, Hib sau cu alte componente, rugăm a se consulta capitolele relevante care se găsesc în standardele pentru eliberarea seriei.*

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Pentru fiecare serie nouă de produs în vrac, trebuie furnizate echivalentul a cel puțin 100 de doze unice umane (prezentate în recipiente monodoză sau multidoze).

Pentru fiecare serie de produs finit, trebuie furnizate Laboratorului de Control, cel puțin 30 de monodoze de produs finit (sau un volum egal distribuit în recipiente multidoză).

Laboratorul de control trebuie să realizeze următoarele teste:

Teste efectuate pentru fiecare serie nouă de vrac final:

- testul de potență (imunogenitate pe șoareci)⁸

⁸ OMCL poate limita retestarea potenței *in vivo*, dacă sunt furnizate date suficiente care să demonstreze consistența testului pentru respectivul produs. Înaintea reducerii testului de potență, OMCL trebuie să obțină aprobarea prin consultarea cu OMCL din rețea, potrivit procedurii interne corespunzătoare

- testul pentru toxina Pertussis reziduală (efectuat pe șoareci prin testul de sensibilizare la histamină); acest test nu este cerut pentru produsul obținut prin inginerie genetică
- endotoxine bacteriene

Testul de potență și cel de toxicitate specifică sunt efectuate numai în cazul unei noi serii de vrac final. În cazul seriilor de produs finit condiționate din aceeași serie de produs în vrac, acest test nu se mai efectuează. În scopul realizării testului de potență, o serie de vaccin în vrac repartizată într-un număr de recipiente intermediare este considerată ca o serie de vaccin final în vrac.

Teste executate pentru fiecare serie de produs finit:

- aspect
- identitate

3. Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1 Informații sumare privind produsul finit (serie de produs finit)

Denumirea comercială:	
Denumirea internațională/denumire Ph. Eur./ denumirea comună	
Numărul/numerele seriei:	
Produs finit:	
Produs în vrac:	
Tip de recipient:	
Numărul total de recipiente din această serie:	
Numărul de doze pe recipient:	
Compoziția/volum doză unică umană:	

Data expirării:

Debutul perioadei de valabilitate

Temperatura de păstrare:

Numărul autorizației de punere pe piață emis de
(Stat membru/UE):

Numele și adresa producătorului:

Numele și adresa deținătorului autorizației
de punere pe piață (dacă este altul decât
producătorul):

3.2. Informații privind producția

Locul de fabricare:

Data fabricării:

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, locații de fabricație (unde este cazul), numere de identificare și schema de amestec.

3.2.1 Materii prime

Datele de mai jos sunt prezentate pentru fiecare serie de produs venit la control. Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de lucru se prezintă numai la primul control.

Identificarea și sursa de materii prime (în special orice materiale de origine umană sau animală, de exemplu tulpina bacteriană utilizată; lotul primar de sămânță, lotul de sămânță de lucru; excipienți și prezervanți etc.):

Data preparării și numărul de referință al lotului/loturilor de sămânță. Data aprobării protocolului, demonstrând conformitatea cu cerințele monografiilor relevante din Ph. Eur. și cu Autorizația de punere pe piață

Teste pe materiile prime

Detalii de fabricație, controale efectuate
în timpul fabricării și data efectuării testelor

3.2.2 Etape intermediare

3.2.2.1 Recolte unice

Se anexează lista recoltelor unice, se indică mediul, data reconstituirii fiolei /fiolelor cu lotul de sămânță, data inoculărilor, perioada și temperatura de incubare, data recoltărilor, volumele recoltate, rezultatele testelor de identitate și puritate bacteriană, metoda și data inactivării, data și

rezultatele testelor de inactivare, cantitatea recoltată, temperatura de păstrare, condiții de păstrare și perioada de stocare aprobată .

3.2.2.2 Componentele purificate pentru produsul în vrac: PT, FHA, Pertactin, Agg

Numărul seriei	
Data fabricației	
Volumul, temperatura de păstrare, condiții de păstrare și perioada de păstrare aprobată	

3.2.2.2.1 Înaintea detoxifierii

Identitate

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Testul pentru sterilitate

Metoda	
Mediu	
Volumul inoculat	
Data însămânțării	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

Puritate

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Conținutul de endotoxină reziduală

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Conținutul proteic

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Conținutul în antigen

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

3.2.2.2.2 După detoxifiere

Testul pentru sterilitate

Metoda	
Mediu	
Volumul inoculat	
Data însămânțării	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

Absența toxinei Pertussis reziduale (acest test nu este necesar pentru produsul obținut prin inginerie genetică)

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Conținutul proteic

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Conținutul în antigen și proporția antigen/proteină

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Agent detoxifiant rezidual și alți reactivi

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

3.2.2.3 Vracul final de vaccin

Numărul lotului	
Data fabricației	
Volumul, temperatura de depozitare, condiții de depozitare, perioada de depozitare aprobată	

Testul pentru sterilitate

Metoda	
Mediu	
Volumul inoculat	
Data însămânțării	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

Prezervant antimicrobian

Tipul	
Metoda	

Specificație	
Data	
Rezultat	

pH

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Absența toxinei Pertussis reziduale

(Numărul, linia și sexul animalelor; testul nu este necesar pentru produsul obținut prin inginerie genetică)

Metoda	
Doza	
Specificație	
Data inoculării	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

Ireversibilitatea anatoxinei: *(date privind începutul și sfârșitul incubării, numărul, linia, sexul animalelor; testul nu este necesar pentru produsul obținut prin inginerie genetică)*

Metoda	
Doza	
Specificație	
Data inoculării	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

Endotoxine bacteriene

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Formaldehidă liberă

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Testul de potență *(se specifică linia, sexul, greutatea, numărul animalelor, volume, doze și calea de imunizare, data sângerei, tipul și numărul de lot, potența vaccinului de referință și antiserul, precum și răspunsul la fiecare nivel de doză; se specifică intervalul de confidență și parametrii de validitate relevanți pentru modelul statistic utilizat; de exemplu, panta modelului liniei paralele și rezultatul testelor privind absența linearității și paralelismului).*

Metoda	
Specificație	
Data executării testului	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

3.3 Seria de produs finit

Numărul seriei	
Data condiționării	
Tipul recipientului	
Număr de recipiente după inspecție	
Volumul umplut	

Aspect

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Identitate

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Volum extractibil

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

pH

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Conținut în aluminiu

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	

Testul pentru sterilitate

Metoda	
Mediu	
Volumul inoculat	
Data însămânțării	
Data citirii rezultatelor	
Rezultat	

Prezervant antimicrobian

Metoda	
Specificație	
Data	
Rezultat	
Perioada de valabilitate	

4. Certificare

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune că pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
Funcție:
Data:
Semnătura:

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN RABIC DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografia 0216 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele sunt realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Cel puțin 30 fiole recipiente finale monodoză din fiecare serie de vaccin.

Laboratorul de Control trebuie să realizeze următoarele teste:

Pe produsul finit:

- Aspectul fizic
- Conținutul de antigen prin SRD sau ELISA, teste bazate pe conținutul de glicoproteine
- Testul NIH pentru potență: se acceptă testarea unei singure serii din 10 serii de produs finit derivate din același vrac final
- Conținutul în endotoxine bacteriene
- Pirogenitate (dacă este cerută în Autorizația de punere pe piață): se acceptă testarea unei singure serii de produs finit și nu mai puțin de 10% din totalul seriilor de produs finit derivate din același vrac final

3. Protocol

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit medicament să difere în detaliu față de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1. Informații sumare despre produsul finit

3.1 Informații sumare privind produsul finit (serie de produs finit)

Denumirea comercială:

Denumirea internațională/denumire Ph. Eur./
denumirea comună

Numărul/numerele seriei:

Produs finit:

Produs în vrac:

Tip de recipient:

Numărul total de recipiente din această serie:

Numărul de doze pe recipient:

Compoziția/volum doză unică umană:

Data expirării:

Debutul perioadei de valabilitate:

Temperatura de păstrare:

Numărul autorizației de punere pe piață
emis de (Stat membru/UE):

Numele și adresa producătorului:

Numele și adresa deținătorului autorizației
de punere pe piață (dacă este altul decât
producătorul):

Albumina umană folosită în producție (dacă
este cazul), numărul de serie, producătorul:

(dacă această serie a fost testată și eliberată de către
un OMCL, certificatul de eliberare trebuie furnizat)

3.2 Informații privind producția

Locul de producție

Data fabricației

Informații sumare pe seria specifică de producție
incluzând date despre diferitele etape de producție,
numerele de identificare și schema de amestecare

3.2.1. Materii prime

Datele de mai jos sunt prezentate pentru fiecare serie de produs venit la control. Detalii complete privind loturile primare de sămânță și loturile de lucru se prezintă numai la primul control.

3.2.1.1. Loturile de virus de sămânță

- Tulpina virală și numărul referinței folosite pentru
prepararea vaccinului rabic autorizat
- Nr. lotului de sămânță primar (Master) și data preparării
- Nr. de pasaje între doua loturi de sămânță menționate
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Nr. lotului de sămânță de lucru și data preparării
- Nivelul pasajului lotului de sămânță primar (Master)
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP

3.2.1.2. Substratul celular folosit la propagarea virusului

- Banca de celule primare (MCB) și data preparării
- Nivelul de dublare al populației (PDL) sau pasajul MCB
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Producătorul băncii de celule de lucru (MWCB)
și data preparării
- Nivelul de dublare al populației (PDL) sau pasajul MCWBL
- Data aprobării protocolului ce cuprinde cerințele complete
privind Ph. Eur., împreună cu APP
- Nr. lotului de celule produs
- Data dezghețării fiolei de la PBCL
- PDL sau pasajul producției de celule
în momentul inoculării cu virus de sămânță:

Identificarea substratului celular

- Metoda folosită
- Natura și concentrația antibioticelor folosite în mediul de întreținere utilizat în producția culturilor celulare
- Identificarea și sursa materiilor prime utilizate în prepararea culturilor celulare, incluzând excipienți și prezervanți (materiale de origine umană sau animală)

3.2.1.3. Controlul culturilor celulare

Asigurarea tuturor informațiilor privind controlul culturilor celulare corespunzător fiecărui lot de recoltă

- Raportul sau proporția controlului în producția de culturi celulare
- Perioada de observație a culturilor celulare
- Procentajul culturilor celulare eliminate din motive nespecifice
- Rezultat

Virusuri adventițiale hemadsorbante

- Tipuri de hematii
- Timpul și temperatura de stocare a hematiilor
- Procentul culturilor testate
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Teste pe lichidul supernatant pentru alți agenți adventițiali.

- Data eșantionării din producția culturilor celulare

Tipul de celule simiene

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Tipul de celule umane

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Tipul de celule diploide

- Cantitatea de eșantion inoculată
- Temperatura de incubare
- Data inoculării

- Data finalizării testului
- Procentul culturilor viabile la sfârșitul testului
- Rezultat

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data validării
- Rezultat

Test de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data însămânțării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2. Stadii intermediare

3.2.2.1. Recolte primare

- Nr. serie
- Data inoculării
- Data recoltării
- Volumul, temperatura de stocare , timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare

Teste pe suspensia virală (înainte de concentrare, purificare și inactivare)

- Data umplerii

Test de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data însămânțării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru concentrația virală: titrul infecțios pe culturi celulare sau pe animale

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

3.2.2.2. Recolta concentrată, purificată și inactivată

- Data concentrării
- Data și metoda purificării
- Data și metoda inactivării

Teste pe suspensia virală (după concentrare, purificare și inactivare)

Test de inactivare

- Amplitudinea testului
- Specificație
- Data
- Rezultat
- Inocularea directă
- Specificație
- Data
- Rezultat

ADN-ul rezidual

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Albumină serică bovină

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Test de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Test pentru micoplasme

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.2.2.3. Vrac final

- Număr serie
- Data fabricării
- Volumul, temperatura de stocare, timpul de stocare și aprobarea perioadei de stocare
- Albumina umană utilizată în procesul de producție
- Număr serie
- Producător
- Data eliberării de către producător
- Etape în procesul de producție în care acest produs a fost utilizat

Informațiile privind excipienții derivați din sânge uman (de exemplu, albumina) nu trebuie să fie detaliate, cum sunt cele cerute pentru un ingredient activ privind documentația materiilor prime, ca și specificațiile și testele pe produs final. Cu toate acestea, dacă seria de albumină a fost cerută de către ANMDM în conformitate cu procedura de eliberare a seriei de către Autoritatea Oficială, este suficientă o copie a certificatului de eliberare a seriei.

Conținutul în glicoproteine (dacă nu a fost efectuat anterior)

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Test de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data însămânțării
- Data finalizării testului
- Rezultat

3.3 Seria de produs finit

- Număr serie
- Data umplerii
- Tip de recipient
- Numărul fiolelor după inspecție
- Volumul de umplere:

Aspect fizic

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Umiditate reziduală

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Albumină serică bovină

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul de proteină

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Test de sterilitate

- Metoda
- Mediul utilizat
- Volumul inoculat
- Data inoculării
- Data finalizării testului
- Rezultat

Testul de pirogenitate

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Conținutul de endotoxine bacteriene

- Metoda
- Specificație
- Data
- Rezultat

Testul de potență (NIH test)

- Specificație: tulpini, specii, sex, greutate
- Doza de declanșare (diluția)
- Data inoculării
- Data validării
- Nr. serie vaccin de referință și potența specificată
- ED50 al referinței și al vaccinului testat
- Potența vaccinului de testat (ED50 diluție)
- Criterii de validare
- Rezultate

Testul de potență (in vitro)

- Data testului
- Nr. lotului de referință
- Potența specificată pentru vaccinul de referință
- Criterii de validare

Perioada de valabilitate

4. Certificare

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus, s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:
Funcție:
Data:
Semnătura:

**ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN POLIOMIELITIC ORAL VIU ATENUAT
MONOVALENT DE CĂTRE
AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)**

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

În testul de neurovirulență au fost identificate diferențe semnificative între seriile de vaccinuri, legate de aspecte de producție incluzând nivelul de pasaj al lotului de sămânță. În procedura de autorizare, autoritățile naționale trebuie să avizeze fiecare serie monovalentă de vaccin polio oral care urmează a fi folosită în amestecul final în producția vaccinului trivalent.

Evaluarea vaccinului de către autoritățile naționale include și examinarea neurovirulenței.

Acest proces necesită timp și de aceea seria monovalentă trebuie supusă aprobării cu mult înaintea datei când acesta va fi folosit la obținerea amestecului. Testarea durează mai mult de 60 de zile.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografia 0215 a Farmacopeei Europene este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de Control

Probele necesare depind de opțiunea de testare utilizată și trebuie convenite cu OMCL care efectuează testarea.

Testele care se efectuează pe fiecare serie de vrac monovalent:

Testul de neurovirulență – trebuie realizat de către OMCL o evaluare a neurovirulenței, fie prin utilizarea opțiunii 1 (testul de neurovirulență pe maimuță) sau opțiunea 2 (testul de neurovirulență de șoareci transgenici).

a) Testul de neurovirulență pe maimuță, efectuat pentru evaluarea loturilor noi de sămânță, pentru clarificarea unor rezultate neconcordante sau pentru alte scopuri. În scopul aprobării de către ANMDM, acestea trebuie să fie:

(a) efectuate de ANMDM .

sau

(b) efectuate de către fabricant, caz în care secțiunile histologice sunt prezentate ANMDM pentru o a doua citire.

Sau

- (c) efectuate de producător împreună cu ANMDM, caz în care lamele sunt citite independent de producător și ANMDM.

Oricare variantă este folosită, datele prezentate în protocol vor proveni de la fabricant.

b) Testul de neurovirulență pe șoarece. În scopul aprobării de către ANMDM, acestea trebuie să fie:

- (a) efectuate de ANMDM .

sau

- (b) efectuate de către fabricant și monitorizate de ANMDM prin personal calificat, conform procedurii adoptate în rețeaua OCABR. Dacă se urmează această variantă de testare, seria va fi supusă analizei pentru consistență de către ANMDM. Inocularea va fi observată de personalul ANMDM pentru cel puțin 10% din serii sau minimum 1 serie pe an. Va fi observată inocularea și în cazul în care producătorul nu a realizat testarea pt. o perioadă de 6 luni sau mai mult.

- (c) Când testul MAPREC (*mutant analysis by polymerase chain reaction and restriction enzyme cleavage – analiza mutantelor prin PCR și restricție enzimatică*) este parte a autorizației de punere pe piață, OMCL-ul trebuie să repete testarea MAPREC pentru a monitoriza consistența.

sau

- (d) efectuate de alt OMCL în numele OMCL care efectuează eliberarea seriei de vac monovalent.

Cel puțin 10% din loturile (din cele trei tipuri) testate trebuie analizate de un laborator independent.

3. Prezentarea protocolului

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu față de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea, specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1. Informații sumare privind produsul finit

Virus polio tip

.....

Vrac monovalent nr.

.....

Volum

.....

Temperatura de stocare
 Data de expirare
 Numărul autorizației de punere pe piață emis de (Stat membru/UE):
 (pentru produsul finit trivalent)
 Numărul autorizației de punere pe piață emis de (Stat membru/UE):
 (pentru vracul monovalent, dacă e cazul)
 Numele și adresa producătorului:
 Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață
 (dacă este altul decât producătorul):

3.2 Informații privind producția

Locul de fabricare:
 Data fabricării:

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, numere de identificare și schema de amestec.

3.2.1. Materii prime

3.2.1.1. Lotul de sămânță

Informațiile solicitate mai jos trebuie prezentate la fiecare avizare. Detalii complete despre loturile sămânță - mamă și lotul de lucru sunt necesare numai la prima avizare.

Lotul mamă de sămânță nr.
 Nivelul de pasaj de la virusul Sabin original
 Data de avizare a protocolului care indică conformitatea
 cu monografia din Ph. Eur. și cu Autorizația de punere pe piață
 Lotul sămânță de lucru nr.
 Nivelul de pasaj de la virusul Sabin original
 Data de avizare a protocolului care indică conformitatea
 cu monografia din Ph. Eur. și cu Autorizația de punere pe piață

3.2.1.2. Substratul de producție

3.2.1.2.1 Producția pe celule diploide umane sau linii celulare continue

Informațiile solicitate mai jos trebuie prezentate la fiecare avizare. Detalii complete despre loturile bancă de celule mamă și banca de celule de lucru sunt necesare numai la prima avizare.

Tip de celule umane diploide
 Banca de celule de lucru a fabricantului (BCLF) nr.
 Nivelul de dublare a populației (NDP) sau nivelul BCLF
 Data de avizare a protocolului care indică conformitatea
 cu monografia din Ph. Eur. și cu Autorizația de punere pe piață
 Numărul lotului de celule utilizate pentru producție
 Data dezghețării fiolei cu BCLF
 Nivelul de dublare al populației de celule utilizate în producție
 Natura și concentrația antibioticelor utilizate în producerea
 mediului pentru întreținerea culturilor de celule

3.2.1.2.2. Producția pe culturi celulare primare de maimuță

Informațiile următoare vor fi oferite pentru fiecare animal și celulele de producție derivate de la acel animal.

Specia de maimuță

Maimuța pentru producție numărul
 Lotul carantinat numărul
Teste de diagnostic și rezultate

Test pentru SV40

Metoda:
 Rezultat:

Test pentru Spuma virus

Metoda:
 Rezultat:

Test pentru SIV

Metoda:
 Rezultat:

Test pentru Anticorpi anti- virus Herpes B

Metoda:
 Rezultat:

Procentul de maimuțe care au supraviețuit carantinei
 Data autopsiei și tripsinizării rinichilor
 Rezultatele autopsiei
 Volumul total de celule
 Mărimea și numărul de culturi preparate
 Lot de celule de producție nr.
 Natura și concentrația antibioticelor utilizate în producerea
 mediului pentru întreținerea culturilor de celule
 Examinarea celulelor la inoculare
Teste efectuate asupra lichidului supernatant la inocularea pe culturi

Teste pe celule primare de maimuță

(aceiași specie ca cea de la care derivă cultura primară de celule)

Specia:
 Volumul testat:
 Metoda:
 Rezultat:

Teste pe celule renale de maimuță (utilizate numai când speciile de la care derivă cultura primară
 de celule nu este susceptibilă la SV40)

Specia:
 Volumul testat:
 Metoda:
 Rezultat:

Teste pe celule de rinichi de iepure

Linia celulară utilizată:
 Lotul de ser utilizat în mediul nutritiv:
 Volumul testat:
 Metoda:
 Rezultat:

Test pentru virus rujeolic:

Linia celulară umană utilizată:

Volumul testat:

Metoda:

Rezultat:

3.2.1.3. Culturile celulare de control

Furnizați informații asupra controlului culturilor celulare corespunzătoare fiecărei recolte, utilizând pagini suplimentare dacă este necesar.

Lot de celule de producție nr.:

Procentul sau proporția culturilor de control față de cele utilizate pentru producție

Testul de identitate (doar pentru celule umane și linii celulare continue)

Data debutului perioadei de observație a culturilor

Data finalizării perioadei de observație

% de respinse pentru motive nespecifice

Alte observații

Rezultate

Teste pentru evidențierea virusurilor hemadsorbante

Tipul de hematii utilizate

Perioada și temperatura de stocare a hematiilor

Perioada și temperatura de incubare

% de culturi testate

Data începerii testului

Data finalizării testului

Rezultate

Testarea lichidului supernatant

Data prelevării probelor

Teste pe celule simiene

Tipul de celule simiene

Volumul testat

Temperatura de incubare

Perioada de observare

Data finalizării testului

Metoda de testare

Rezultat

Teste pe celule umane

Tipul de celule umane

Volumul testat

Temperatura de incubare

Perioada de observare

Data finalizării testului

Metoda de testare

Rezultat

Testare pe celule renale de iepure (doar pentru celule primare de rinichi de maimuță utilizate în producție)

Celule renale de iepure utilizate

Volumul testat

Temperatura de incubare

Perioada de observare

Data finalizării testului

Metoda de testare

Rezultat

3.2.2. Stadii intermediare

3.2.2.1. Recoltarea culturilor individuale

Lot nr.

Infectivitatea virală/proporția de celule

Nivelul de dublare a populației sau nivelul de pasaj pentru multiplicarea virusului (celule diploide umane sau linii celulare continue)

Numărul lotului de culturi celule de producție inoculat

Data inoculării

Temperatura de incubare

Perioada de incubare

Volumul recoltat

Temperatura de stocare

Test pentru agenți adventițiali

Data eșantionării

Test pentru sterilitate (bacteriană și fungică)

Metoda:

Mediul:

Volumul inoculat:

Data începerii testării:

Date finalizării testării:

Rezultat:

Test pentru micoplasme

Metoda:

Mediul:

Volumul inoculat:

Data începerii testării:

Date finalizării testării:

Rezultat:

Test pentru mycobacterium spp

Metoda:

Mediul:

Volumul inoculat:

Data începerii testării:

Date finalizării testării:

Rezultat:

Teste pentru agenți adventițiali pe recolte individuale neutralizate

Nr. lotului utilizat pentru neutralizare

Volumul de recoltă unică neutralizat:

Test pe celule simiene (aceasi specie cu cea utilizată pentru celulele de producție)

Specia de maimuță

Maimuța pentru producție numărul

Lotul carantinat numărul

Volumul de probă testat:

Perioada de observare:

Data finalizării testelor:

Metoda de testare

Rezultat

Teste pe celule simiene (utilizate numai când speciile de la care derivă cultura primară de celule nu este susceptibilă la SV40)

Specia de maimuță

Maimuța pentru producție numărul

Lotul carantinat numărul

Volumul de probă testat:

Perioada de observare:

Data finalizării testelor:

Metoda de testare

Rezultat

Test pentru virus rujeolic:

Linia celulară umană utilizată:

Volumul testat:

Perioada de observare

Data finalizării testelor

Metoda:

Rezultat:

3.3. Suspensia de vrac monvalent

Număr de lot

Compoziția suspensiei de vrac

Se includ informații privind recoltele individuale utilizate și volumele utilizate din fiecare vrac de suspensie:

Natura și cantitatea de stabilizator sau prezervant adăugat

Volumul final de suspensie

Data adăugării

Data umplerii:

Data filtrării vracului:

Porozitatea filtrelor utilizate:

Numărul și volumul recipientelor de stocare:

Data prelevării probelor:

Identitate

Data testării:

Metoda utilizată:

Virus de referință utilizat:

Rezultatul pentru virusul de referință:

Rezultat:

Concentrație virus

Data:

Metoda utilizată:

Virus de referință utilizat:

Titrul (limite validitate) virus referință:

Rezultat:

Markeri genetici

Marker viral crt 40

Data testării

Reducerea titrului probei din vrac

Referința negativă utilizată

Reducerea titrului referinței negative

Referința pozitivă utilizată

Reducerea titrului referinței pozitive

Rezultate

SAU

Test MAPREC (numai pentru tip 3)

Începere test:

Finalizare test:

Determinări individuale (% 472-C)

pentru proba de vrac:

Determinări individuale (% 472-C)

pentru referință:

Valori de referință pentru:

Virus control înalt mutant:

Virus control scăzut mutant:

Rezultat:

Detalii ale următoarelor informații trebuie oferite pentru minimum ultimele 4 până la 10 teste realizate pe preparatul de referință:

Data efectuării testărilor

Determinări individuale pentru proba de vrac

Determinări individuale pentru referință

Test neurovirulență (testele se raportează după definirea APP)

Test neurovirulență la maimuțe

Data testării:

Specia de maimuță inoculată:

Testarea statusului serologic al maimuței – anticorpi virus polio.

Metoda:

Specificația:

Date începerii testării:

Date finalizării testării:

Rezultat:

Doza de vaccin viral injectată:

Titru inocul rezidual:

Nr. maimuțe inoculate cu proba de testat:

Nr. maimuțe histologic valide observate:

Preparat de referință:

Doza de virus de referință injectată:

Titru inocul rezidual:

Nr. maimuțe inoculate cu referința:

Nr. maimuțe histologic valide observate:

Rezultate

Scorul mediu lezional al probei testate:

Scorul mediu lezional al referinței:

Diferența între scorurile obținute:

Valoarea C1 a laboratorului de testare:

Trebuie oferite detalii ale observării clinice a maimuțelor în timpul testării.

Trebuie atașate formulare cu date care cuprind înregistrarea observărilor histologice și evaluarea lor.

Trebuie oferite detalii pentru minimum ultimele 4 până la 10 teste realizate pe preparatul de referință, pentru tipul de virus corespunzător:

Data testării:

Preparat de referință:

Număr de animale inoculate:

Număr de animale pozitive:

Scor mediu lezional:

Varianta testului (s^2):

Test neurovirulență la șoareci

Sursa de șoareci inoculați:

Data livrării șoarecilor:

Data inoculării:

Titru preinoculare pentru doza superioară de vaccin viral inoculat

Titru inocul rezidual:

Titru preinoculare pentru doza joasă de vaccin viral inoculat

Titru inocul rezidual:

Titru preinoculare pentru doza
superioară de referință inoculată

Titru inocul rezidual:

.....
.....

Titru preinoculare pentru doza
joasă de referință inoculată

Titru inocul rezidual:

.....
.....

Rezultate

.....

Se vor atașa la protocol copii ale tuturor fișelor cuprinzând scoruri clinice.

Rezumatul scorurilor clinice virale (pe clasă)
pentru masculi în fiecare grup virus/doză:

.....

Rezumatul scorurilor clinice virale (pe clasă)
pentru femele în fiecare grup virus/doză:

.....

Atât pentru vaccin cât și pentru referință se precizează toate animalele decedate din motive nelegate de vaccinare, pe sexe (acolo unde e posibil se specifică ziua și cauza probabilă a morții).

Valoarea raportului probabilitate:

.....

Trebuie oferite detalii pentru minimum ultimele 4 până la 10 teste realizate pe preparatul de referință, pentru tipul de virus corespunzător:

Data testării:

.....

Preparat de referință:

.....

Număr de masculi inoculați pentru fiecare doză:

.....

Număr de femele inoculate pentru fiecare doză:

.....

Număr de masculi pentru fiecare

doză pentru fiecare clasă de scor clinic:

.....

Număr de femele pentru fiecare

doză pentru fiecare clasă de scor clinic:

.....

Rata paraliziei masculilor pentru fiecare doză:

.....

Rata paraliziei femelelor pentru fiecare doză:

.....

Număr total de animale

inoculate pentru fiecare doză:

.....

Număr total de animale pentru fiecare

doză pentru fiecare clasă de scor clinic:

.....

Valoare L1 actualizată (limita acceptare):

.....

Valoare L2 actualizată (limita respingere):

.....

Teste agenți adventițiali iepuri (numai pentru vrac monovalent derivat din celule renale primare de maimuță)

Linia și sursa animalelor:

Nr. și greutatea animalelor:

Data inoculării:

Volumul și calea de inoculare:

Rezultate (nr. supraviețuitori etc):

Teste agenți adventițiali cobai (numai pentru vrac monovalent derivat din celule renale primare de maimuță)

Linia și sursa animalelor:

Nr. și greutatea animalelor:

Data inoculării:

Volumul și calea de inoculare:

Rezultate (nr supraviețuitori etc):

Test pentru retrovirusuri (numai pentru suspensiile de vrac monovalent derivate din celule renale primare de maimuță)

Data testării:

Referința utilizată:

Rezultat:

4. Certificare

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*), număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus, s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:

Funcție:

Data:

Semnătura:

ELIBERAREA SERIEI DE VACCIN POLIOMIELITIC ORAL TRIVALENT DE CĂTRE AUTORITATEA OFICIALĂ DE CONTROL (ANMDM)

1. Introducere

Eliberarea seriei de medicament imunologic de către ANMDM este realizată conform articolului 826 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII- Medicamentul, care transpune prevederile articolului 114 al Directivei 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 privind Codul Comunitar referitor la medicamentele de uz uman, actualizate. Procedura de eliberare a seriei de medicament urmează de asemenea, prevederile *PSO ANMDM DECPB/S/055* care transpune ghidul curent de procedură administrativă UE pentru eliberarea oficială a seriilor de medicamente biologice de către autoritatea de control.

Vracurile monovalente sunt evaluate separat datorită complexității și importanței testelor efectuate pentru evaluarea siguranței vaccinului. Vracurile primesc certificate separate de aprobare, care trebuie furnizate alături de probe și protocoalele pentru produsul finit. OMCL-ul care face eliberarea produsului final poate contacta OMCL-ul care a aprobat vracul monovalent pentru detalii suplimentare.

Pentru acest produs se aplică toate monografiile generale și specifice relevante din Farmacopeea Europeană. Monografia FE 0215 este relevantă pentru acest produs.

2. Eșantionarea și testele ce trebuie realizate de către Laboratorul de Control

Următoarele probe vor fi prezentate ANMDM în scopul eliberării seriei:

Cel puțin 20 eșantioane din recipientele finale

Laboratorul de Control trebuie să realizeze următoarele teste:

- Potența și stabilitatea termică
- Aspect
- Identitate

3. Prezentarea protocolului

Protocolul prezentat de fabricant trebuie să reflecte toate etapele de producție și control pentru produsul respectiv, așa cum sunt specificate în APP.

Este oferit mai jos un model de protocol în scopul de a facilita prezentarea unui protocol complet și armonizat. S-a încercat o listare a tuturor etapelor de producție și control, așa cum sunt cerute de diferitele APP și monografii relevante din Farmacopeea Europeană pentru produsele de acest tip. Fabricantul va omite elementele listate care nu sunt cerute de APP pentru produsul său, dar va include eventuale detalii adiționale relevante. Este deci posibil ca protocolul pentru un anumit produs să difere în detaliu fața de modelul oferit. Aspectul esențial îl constituie prezentarea în cadrul protocolului a tuturor detaliilor relevante care demonstrează conformitatea cu Autorizația de punere pe piață și cu monografia/monografiile Farmacopeei Europene.

Rezultatele testelor trebuie prezentate (nu este suficient un rezultat de tip “admis” sau “respins”; trebuie precizate și rezultatele retestărilor, acolo unde este cazul). Trebuie oferite detalii suficiente pentru a permite recalcularea valorii testelor. Trebuie incluse de asemenea,

specificațiile pentru fiecare test și datele când acestea au fost efectuate. Rezultatele testelor de calificare privind materialele de referință trebuie date pentru fiecare nou material de referință intern.

3.1. Informații asupra seriei de produs finit

Denumirea comercială a produsului/denumire FE/
denumirea comună a produsului
Nr. serie de produs în vrac
Nr. serie produs finit
Număr de recipiente/serie
Tipul de recipiente
Număr de doze per recipient
Compoziția/volum doză umană unică (picături și/sau ml)
Data expirării
Data începerii perioadei de valabilitate
Temperatura de stocare
Numărul Autorizației de punere pe piață emis de
(Stat membru/UE)
Nume și adresa producător
Nume și adresa deținător APP (dacă diferă)

Albumina umană utilizată în producție (dacă e cazul)

Nr. lot, producător (dacă a fost testat de un OMCL, se furnizează certificatul de eliberare a seriei)

3.2. Informații privind producția

Locul de fabricare:
Data fabricării:

Se prezintă o schemă informativă sumară privind fabricarea seriei respective, incluzând datele diferitelor etape de producție, numere de identificare și schema de amestec.

3.2.1. Vracul final de vaccin

Serie nr.
Data fabricației
Nr. serie vracuri monovalente utilizate
în amestecul trivalent
Tip 1:
Tip 2:
Tip 3:
Pentru fiecare vrac se indică: Tip1 Tip2 Tip3.....
Data preparării
Volum
Temperatura de stocare
Perioada de stocare
Perioada de stocare aprobată
Data aprobării protocolului
indicând conformitatea cu cerințele FE și APP
Certificat OCABR nr.

Certificat eliberat de:
 Volum de vrac amestecat
 Natura și volumul stabilizatorului
 Volumul total al amestecului

Testul de sterilitate

Metoda:
 Mediul:
 Volumul inoculat:
 Data începerii testării:
 Data finalizării testării:
 Rezultat:

3.3. Seria de produs finit

Număr serie:
 Volumul total pentru umplere finală
 Data condiționării
 Număr fiole condiționate
 Număr de fiole după inspectare

Aspect

Metoda:
 Specificația:
 Data începerii testării:
 Data finalizării testării:
 Rezultat:

Testul de identitate

Metoda:
 Specificația:
 Data începerii testării:
 Data finalizării testării:
 Rezultat:

pH

Metoda:
 Specificația:
 Data începerii testării:
 Date finalizării testării:
 Rezultat:

Concentrație stabilizator

Metoda:
 Specificația:
 Data începerii testării:
 Date finalizării testării:
 Rezultat:

Volum în recipient: ml sau picături:

Testul de sterilitate

Metoda:

Mediul:

Volumul inoculat:

Data începerii testării:

Date finalizării testării:

Rezultat:

Testarea potenței și stabilității termice

	Tip1	Tip 2	Tip3
Nr. de lot al serului utilizat în test			
Data testării			

Vaccin testat

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Virus total
Titrul viral pentru fiecare replicat din vaccinul testat, cu 95% limite fiduciale				
Titrul viral total pentru fiecare replicat din vaccinul testat, cu 95% limite fiduciale (după 48 h la 37°C)				

Vaccin de referință

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Virus total
Titrul fiecărui tip de virus				
Debutul perioadei de valabilitate				

4. Certificarea

Certificare de către persoana calificată care își asumă responsabilitatea pentru producția și controlul medicamentului:

Confirm că (*denumirea medicamentului*) număr serie a fost fabricat și testat în conformitate cu procedurile aprobate de autoritățile competente și este conform cu cerințele de calitate. Aceasta presupune inclusiv faptul că, pentru fiecare din materialele biologice derivate de la rumegătoare (bovine, ovine, caprine) folosite în producție și/sau în compoziția seriei de medicament specificat mai sus, s-au luat toate măsurile pentru demonstrarea conformității cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul, care transpune prevederile Directivei CE 2001/83 cu modificările din Directivele EC 2003/63 și 2004/27.

În plus, ANMDM a fost informată cu privire la toate variațiile relevante aprobate care au impact asupra specificațiilor medicamentului sau asupra datelor furnizate în secțiunea 3 a acestui rezumat al protocolului seriei, așa cum se prevede în procedura administrativă UE privind eliberarea oficială a seriei.

Nume:

Funcție:

Data:

Semnătura:

HOTĂRÂREA

nr. 4/07.03.2012

referitoare la aprobarea Reglementărilor privind modalitatea de gestionare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale pentru medicamentele de uz uman în raport cu denumiri ale suplimentelor alimentare, ale produselor cosmetice și ale dispozitivelor medicale

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010 modificat prin Ordinului ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 07.03.2012, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă Reglementările privind modalitatea de gestionare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale pentru medicamentele de uz uman în raport cu denumiri ale suplimentelor alimentare, ale produselor cosmetice și ale dispozitivelor medicale, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Nr. 10/05.04.2011 de aprobare a Reglementărilor privind modalitatea de gestionare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale pentru medicamentele de uz uman, în raport cu suplimentele alimentare și produsele cosmetice.

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

ANEXĂ
(HCS nr. 4/07.03.2012)

Reglementări privind modalitatea de gestionare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale pentru medicamentele de uz uman în raport cu denumiri ale suplimentelor alimentare, ale produselor cosmetice și ale dispozitivelor medicale

Art. 1. - Având în vedere noile probleme apărute pe piața medicamentelor de uz uman, în raport cu suplimentele alimentare, produsele cosmetice și dispozitivele medicale, legate de denumiri comerciale tip “umbrelă” sau chiar aceleași denumiri comerciale atât pentru medicamente de uz uman, cât și pentru suplimente alimentare, produse cosmetice și dispozitive medicale, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale formulează următoarele reglementări, în baza prevederilor legale care diferențiază medicamentul de uz uman de produsele de tipul celor menționate anterior:

- Legea nr. 95/2006 cu modificările și completările ulterioare, Titlul XVII – Medicamentul, care transpune Directiva 2001/83/CE;
- Ordinul Ministrului Sănătății Nr. 1069 din 19 iunie 2007 pentru aprobarea Normelor privind suplimentele alimentare;
- Legea nr. 178/2000 privind produsele cosmetice cu modificările și completările ulterioare;
- Regulamentul CE 1223/2009 privind produsele cosmetice;
- Legea nr. 176/2000 privind dispozitivele medicale, cu modificările și completările ulterioare;
- Ordinul ministrului sănătății nr. 1453/2005 referitor la aprobarea Ghidului privind denumirile comerciale de tip „umbrelă”;
- Hotărârea Consiliului științific nr. 2/2008 referitoare la aprobarea Ghidului privind denumirea medicamentelor de uz uman;
- Hotărârea Consiliului științific nr. 14/2010 referitoare la aprobarea politicii ANM de soluționare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale.

Art. 2. – Pentru medicamentele de uz uman nu se acceptă:

- 1) propunerea unei denumiri comerciale tip “umbrelă”, în cazul în care respectivul segment tip “umbrelă” se regăsește în denumirea comercială a unui supliment alimentar, a unui produs cosmetic sau a unui dispozitiv medical, puse pe piață de aceeași entitate juridică.
- 2) menținerea unei denumiri comerciale tip “umbrelă” aprobate, din momentul punerii pe piață, de către aceeași entitate juridică, a unui supliment alimentar, a unui produs cosmetic sau a unui dispozitiv medical în a căror denumire comercială se regăsește segmentul tip “umbrelă” respectiv.

În acest caz, deținătorul autorizației de punere pe piață este obligat să depună, în termen de 30 de zile de la începerea comercializării suplimentului alimentar, a produsului cosmetic sau a dispozitivului medical, cererile de variație la termenii autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor respective, referitoare la modificarea denumirii comerciale a acestora.

În caz contrar, se vor aplica sancțiunile prevăzute la art. 836 aliniatul 1 (i) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, Titlul XVII – Medicamentul.

- 3) propunerea aceleiași denumiri comerciale cu cea a unui supliment alimentar, a unui produs cosmetic sau a unui dispozitiv medical, puse pe piață de aceeași entitate juridică.
- 4) menținerea aceleiași denumiri comerciale aprobate, din momentul punerii pe piață, de către aceeași entitate juridică, a unui supliment alimentar, a unui produs cosmetic sau a unui dispozitiv medical cu aceeași denumire comercială.

În acest caz, deținătorul autorizației de punere pe piață este obligat să depună, în termen de 30 de zile de la începerea comercializării suplimentului alimentar, a produsului cosmetic sau a dispozitivului medical, o cerere de variație la termenii APP a medicamentului respectiv, referitoare la modificarea denumirii comerciale a acestuia.

În caz contrar, se vor aplica sancțiunile prevăzute la art. 836 aliniatul 1 (i) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, Titlul XVII – Medicamentul.

HOTĂRÂREA**nr. 7/07.03.2012**

**de abrogare a Hotărârii nr. 7/09.03.2007 referitoare la aprobarea conținutului
certificatului seriei de fabricație a unui medicament exportat de fabricant
într-o țară în baza unui acord de recunoaștere mutuală
(Mutual Recognition Agreement = MRA)**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010 modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 07.03.2012, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se abrogă HCS nr. 7/09.03.2007 referitoare la aprobarea conținutului certificatului seriei de fabricație a unui medicament exportat de fabricant într-o țară în baza unui acord de recunoaștere mutuală (Mutual Recognition Agreement = MRA).

PREȘEDINTELE

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

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. I 2012

Nr. crt.	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
1	Nurofen 200 mg	capsule moi	200 mg	ibuprofenum	Reckit Benckiser International Healthcare, Marea Britanie	1CC 12CC 13CC 6DD 7DD 13DD 2EE	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	19.12.2011
2	Ecalta ®	pulb și solvent pt. conc. pt. sol. perf.		anidulafunginum	Ben Venue Laboratories, SUA	S10281 X01833 X03673 X05062	Posibil risc de prezență de particule în soluție	Retragere voluntară și distrugere	20.12.2011
3	Mycospor cremă, 1%	cremă	10mg/g	bifonazol	Bayer Healthcare, Germania	BXNON84, BXPJET6, BXPJFEU, BXPJFG3	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	16.01.2012
4	Mycospor onichoset, unguent	unguent	10 mg+ 400 mg/g	combinații	Bayer Healthcare, Germania	KP06AB1, KP06LER	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	16.01.2012
5	Mycospor, soluție cutanată, 0,01 g/ml	soluție cutanată	0,01 g/ml	bifonazol	Bayer Healthcare, Germania	KP07PF3, KP062B1	Retragere voluntară a DAPP conf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	16.01.2012
6	Nutriflex Lipid Plus	emulsie perf., pungi		combinații	B. Braun Melsungen AG, Germania	113818052 0134A151 0226A151 0324A151 0415A151 111418052 113618051 0411A151	Rezultat în afara specificațiilor obținut în timpul studiilor de stabilitate	Retragere voluntară și distrugere	17.01.2012

Nr. crt.	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
7	Nutriflex Lipid Peri	emulsie perf, pungi		combinații	B.Braun Melsungen AG, Germania	113868052 0173A151 0284A151 0416A151 111458051 113128052 0033A151 0342A151 0383A152 0461A152 113738052 0265A152 0314A151 0416A151	Rezultat în afara specificațiilor obținut în timpul studiilor de stabilitate	Retragere voluntară și distrugere	17.01.2012
8	Sotret 10 mg	caps moi	10 mg	isotretino-inum	Terapia SA, România	2204330	Rezultat în afara specificației la parametrul “substanțe înrudite chimic”	Retragere voluntară și distrugere	23.01.2012
9	Fluimucil 100	granule pentru soluție orală	100 mg	acetylcyste-inum	Zambon S.A.P., Italia	306248 305094 307250 303977	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	24.01.2012
10	Fluimucil 200	granule pentru soluție orală	200 mg	acetylcyste-inum	Zambon S.A.P., Italia	304925 304926 307345	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	24.01.2012
11	Fluimucil 600	granule pentru soluție orală	600 mg	acetylcyste-inum	Zambon S.A.P., Italia	305941 304035	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	24.01.2012
12	Rispen 3	comprimate filmate	3 mg	risperido-num	Zentiva k.s., Cehia	2510211	Rezultat în afara specificațiilor obținut în timpul studiilor de stabilitate	Retragere voluntară și distrugere	03.02.2012
13	Nutriflex Lipid Plus	emulsie perf		combinații	B.Braun Melsungen AG, Germania	114228051	Rezultat în afara specificațiilor obținut în timpul studiilor de stabilitate	Retragere și distrugere	08.02.2012
14	Nutriflex Lipid	emulsie perf		combinații	B.Braun	114058052	Particule sub formă	Retragere și	08.02.2012

Nr. crt.	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
	Peri				Melsungen AG, Germania	114168052	de ac detectate în soluție	distrugere	
15	Verapamil AL 80	comprimate filmate	80 mg	verapamilum	Aliud Pharma GmbH, Germania	72255 80972 80973	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	09.02.2012
16	Felodipin AL 10 retard	comprimate cu eliberare modificată	10 mg	felodipinum	Aliud Pharma GmbH, Germania	73812	Retragere voluntară a DAPP cf. Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005	Retragere voluntară și distrugere	21.02.2012
17	Sinplatin 1 mg/1 ml	conc ptr sol perf	1mg/1ml	cisplatinum	Sindan Pharma SRL/Actavis SRL, România	BT11003A	Rezultat în afara specificațiilor obținut în timpul studiilor de stabilitate	Retragere voluntară și distrugere	24.02.2012
18	Ultraproct unguent rectal	Unguent rectal	-	combinații	Intendis Manufacturing S.P.A., Italia	94085A, 02093A, 03098B, 11105A, 1211A, 13115A	Rezultat în afara specificațiilor obținut în timpul studiilor de stabilitate	Retragere voluntară și distrugere	07.03.2012
19	Ceclodyne 125 mg/ml și 250 mg/ml	Granule pt susp orală	125mg/ml; 250 mg/ml	cefaclorum	Sandoz SRL, România	AW0244, AW0813, AX3070, AX3073, AX3074, AX3082, AY4794, AZ1626, BE5413, BG2397, BG2398, BM9736, BM9770, BM9772, BM9771	Rezultat în afara specificațiilor obținut în timpul studiilor de stabilitate	Retragere voluntară și distrugere	07.03.2012
20	Diclofenac AL i.m.	Sol inj.	75mg/3ml	diclofenacum	Aliud Pharma GmbH, Germania	81747	Rezultat în afara specificației la parametrul culoare	Retragere voluntară și distrugere	27.03.2012

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. IV 2011

În trimestrul IV 2011 s-au primit 321 de cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A01 - Medicamente pentru cavitatea bucală
A03 - Medicamente. pentru tulburări funcționale gastrointestinale
A05 - Terapia ficatului și vezicii biliare
A06 - Laxative
A08 - Medicamente pt. trat. obezității (exclusiv preparate dietetice)
A09 - Medicamente pentru tractul digestiv, inclusiv enzime
A10 - Medicamente utilizate în diabet
A11 - Vitamine
A12 - Suplimente minerale
B01 - Antitrombotice
B03 - Antianemice
B05 - Substituenți de sânge și soluții perfuzabile
C01 - Terapia cordului
C03 - Diuretice
C05 - Vasoprotectoare
C07 - Medicamente betablocante
C09 - Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină
C10 - Hipolipemiente
D06 - Antibiotice și chimioterapice de uz dermatologic
D10 - Preparate pentru trat. acneei
D11 - Alte produse de uz dermatologic
G03 - Hormonii sexuali și modulatorii aparatului genital
G04 - Medicația aparatului urinar
J01 - Antibiotice de uz sistemic
J02 - Antimicotice de uz sistemic
J05 - Antivirale de uz sistemic
J07 - Vaccinuri
L01 - Antineoplazice
L02 - Terapia endocrină
L04 - Imunosupresoare
M01 - Medicamente antiinflamatoare și antireumatice
M05 - Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase
N02 - Analgezice
N03 - Antiepileptice

N04 - Antiparkinsoniene
N05 - Psiholeptice
N06 - Psihoanaleptice
N07 - Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos
R01 - Medicamente nazale
R03 - Medicamente pt. tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii
R05 - Medicamente pentru tratamentul tusei și răcelii
R06 - Antihistaminice de uz sistemic
R07 - Alte med. pt. tratamentul aparatului respirator
S01 - Preparate oftalmologice
V03 - Alte preparate terapeutice
XNM - Ceaiuri și preparate vegetale - uz extern

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trimestrul IV 2011

DCI	Denumire comercială	Forma Farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR TERAPIA 50 mg/g	cremă	50mg/g	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	4096	2011	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ASAPRIN T 500 mg	compr.	500mg	AC HELCOR PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4149	2011	02
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ALUPIRIN 75 mg	compr. gastrorezis- tente	75mg	LABORMED PHARMA SA	ROMÂNIA	3937	2011	01
ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 50 mg	compr. film.	50mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	3920	2011	03
ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 1 mg/1 ml	conc. pt. sol. perf.	1mg/1ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	3921	2011	01
ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 2 mg/2 ml	conc. pt. sol. perf.	2mg/2ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	3922	2011	01
ACIDUM IBANDRONICUM	HOLMEVIS 6 mg/6 ml	conc. pt. sol. perf.	6mg/6ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	3923	2011	03
ACIDUM IBANDRONICUM	OSSICA 2 mg	conc. pt. sol. perf.	2mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	4088	2011	01
ACIDUM IBANDRONICUM	OSSICA 6 mg	conc. pt. sol. perf.	6mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	4089	2011	03
ACIDUM IBANDRONICUM	OSSICA 3 mg	sol inj. în seringă preumplută	3mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	4090	2011	02
ACIDUM RISEDRONICUM	RISEDRONAT PFIZER 5 mg	compr. film.	5mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4134	2011	04
ACIDUM RISEDRONICUM	RISEDRONAT PFIZER 30 mg	compr. film.	30mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4135	2011	03
ACIDUM RISEDRONICUM	RISEDRONAT PFIZER 35 mg	compr. film.	35mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4136	2011	06
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	THIOGAMMA 600 INJEKT (vezi N07XN03)	conc. pt. sol. perf.	30mg/ml	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	4156	2011	03

AMLODIPINUM	AGEN 5	compr.	5mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4024	2011	03
AMLODIPINUM	AGEN 10	compr.	10mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4025	2011	03
AMLODIPINUM	AMLODIPINE MEDOCHEMIE 5 mg	compr.	5mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	4086	2011	01
AMLODIPINUM	AMLODIPINE MEDOCHEMIE 10 mg	compr.	10mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	4087	2011	01
AMLODIPINUM	RECOTENS 5 mg	compr.	5mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	3930	2011	11
AMLODIPINUM	RECOTENS 10 mg	compr.	10mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	3931	2011	11
AMLODIPINUM	AMLODIPINA AUROBINDO 5 mg	compr.	5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	3934	2011	19
AMLODIPINUM	AMLODIPINA AUROBINDO 10 mg	compr.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	3935	2011	19
AMLODIPINUM	VAZOTAL 5 mg	compr.	5mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	4099	2011	01
AMLODIPINUM	VAZOTAL 10 mg	compr.	10mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	4100	2011	01
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	ALVONAL 500 mg/125 mg	compr. film.	500mg/ 125mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3846	2011	19
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	ALVONAL 875 mg/125 mg	compr. film.	875mg/ 125mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3847	2011	19
ANASTROZOLUM	ANASTROZOL KABI 1 mg	compr. film.	1mg	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC.	MAREA BRITANIE	4043	2011	06
APOMORFINUM	DACEPTON 10 mg/ml	sol. inj./perf.	10mg/ml	EVER NEURO PHARMA GMBH	GERMANIA	3841	2011	07
ATORVASTATINUM	VOREDANIN 10 mg	compr. film.	10mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	3962	2011	20
ATORVASTATINUM	VOREDANIN 20 mg	compr. film.	20mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	3963	2011	20
ATORVASTATINUM	VOREDANIN 40 mg	compr. film.	40mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	3964	2011	20
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN PFIZER 10 mg	compr. film.	10mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3956	2011	29

ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN PFIZER 20 mg	compr. film.	20mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3957	2011	29
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN PFIZER 40 mg	compr. film.	40mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3958	2011	29
ATORVASTATINUM	ATORVASTATIN PFIZER 80 mg	compr. film.	80mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3959	2011	29
ATORVASTATINUM	ATORVILBITIN 10 mg	compr. film.	10mg	STADA Arzneimittel AG	GERMANIA	4017	2011	11
ATORVASTATINUM	ATORVILBITIN 20 mg	compr. film.	20mg	STADA Arzneimittel AG	GERMANIA	4018	2011	11
ATORVASTATINUM	ATORVILBITIN 40 mg	compr. film.	40mg	STADA Arzneimittel AG	GERMANIA	4019	2011	11
AZITHROMYCINUM	AZITROMICINA DORNA 500 mg	compr. film.	500mg	DORNA FARM S.A.	ROMÂNIA	4078	2011	02
BENDAMUSTINUM	RIBOVACT 2,5 mg/ml	pulb. pt.conc. pt.sol. perf.	2,5mg/ml	ASTELLAS PHARMA GMBH	GERMANIA	3838	2011	04
BETAHISTINUM	BETAHISTINA DICLORHIDRAT ACCORD 8 mg	compr.	8mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	3973	2011	01
BETAHISTINUM	BETAHISTINA DICLORHIDRAT ACCORD 16 mg	compr.	16mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	3974	2011	01
BETAHISTINUM	VERTIMED 8 mg	compr.	8mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	3987	2011	09
BETAHISTINUM	VERTIMED 16 mg	compr.	16mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	3988	2011	09
BETAHISTINUM	VERTIMED 24 mg	compr.	24mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	3989	2011	09
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA ALVOGEN 50 mg	compr. film.	50mg	ALVOGEN ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4101	2011	02
BICALUTAMIDUM	BICALUTAMIDA ALVOGEN 150 mg	compr. film.	150mg	ALVOGEN ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4102	2011	01
BIPERIDENUM	AKINETON 2 mg	compr.	2mg	DESMA GMBH	GERMANIA	4133	2011	02
CANDESARTANUM	CANDESARTAN TORRENT 2 mg	compr.	2mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	4068	2011	18
CANDESARTANUM	CANDESARTAN TORRENT 4 mg	compr.	4mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	4069	2011	18
CANDESARTANUM	CANDESARTAN TORRENT 8 mg	compr.	8mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	4070	2011	18
CANDESARTANUM	CANDESARTAN TORRENT 16 mg	compr.	16mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	4071	2011	18
CANDESARTANUM	CANDESARTAN TORRENT 32 mg	compr.	32mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	4072	2011	18

CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDESARTAN CILEXETIL ZENTIVA 4 mg	compr.	4mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4118	2011	08
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDESARTAN CILEXETIL ZENTIVA 8 mg	compr.	8mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4119	2011	08
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDESARTAN CILEXETIL ZENTIVA 16 mg	compr.	16mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4120	2011	08
CANDESARTANUM CILEXETIL	CANDESARTAN CILEXETIL ZENTIVA 32 mg	compr.	32mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4121	2011	08
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL GRINDEKS 6,25 mg	compr.	6,25mg	AS GRINDEKS	LETONIA	3822	2011	01
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL GRINDEKS 12,5 mg	compr.	12,5mg	AS GRINDEKS	LETONIA	3823	2011	01
CARVEDILOLUM	CARVEDILOL GRINDEKS 25 mg	compr.	25mg	AS GRINDEKS	LETONIA	3824	2011	01
CEFUROXIMUM	CEFUROXIMA CEFT LIMITED 125 mg	compr.	125mg	CEFT LIMITED	MAREA BRITANIE	3967	2011	11
CEFUROXIMUM	CEFUROXIMA CEFT LIMITED 250 mg	compr.	250mg	CEFT LIMITED	MAREA BRITANIE	3968	2011	11
CEFUROXIMUM	CEFUROXIMA CEFT LIMITED 500 mg	compr.	500mg	CEFT LIMITED	MAREA BRITANIE	3969	2011	11
CLOPIDOGRELUM	DEPLATT 75 mg	compr. film.	75mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3863	2011	04
CLOPIDOGRELUM COMBINAȚII	TINGREKS 75 mg MOLAXOLE	compr. film. pulb. pt. sol. orală	75mg	JSC GRINDEKS MEDA AB	LETONIA SUEDIA	4109 3864	2011 2011	01 20
COMBINAȚII	NUROFEN RACEALA SI GRIPA 200 mg/30 mg	compr. film.	200mg/ 30mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	4144	2011	02
COMBINAȚII	MOVICOL UNO 6,9 g	pulb. pt. sol. orală	6,9g	NORGINE LIMITED	MAREA BRITANIE	3890	2011	09
COMBINAȚII	PROMATERN	compr. film.		BIO EEL S.R.L.	ROMÂNIA	4157	2011	03
COMBINAȚII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	DAYLETTE 0,02 mg/3 mg	compr. film.	0,02mg/ 3mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	3883	2011	02
COMBINAȚII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	DAYLLA 0,02 mg/3 mg	compr. film.	0,02mg/ 3mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	3884	2011	02

COMBINAȚII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	ANEEA 0,02 mg/3 mg	compr. film.	0,02mg/ 3mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	3885	2011	02
COMBINAȚII (ACIDUM ACETYSALICYLICUM+ ESOMEPRAZOLUM)	AXANUM 81 mg/20 mg	caps.	81mg/ 20mg	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	3825	2011	07
COMBINAȚII (BECLOMETASONUM+ FORMOTEROLUM)	FOSTER 100/6 micrograme pe doza	sol. de inhalat presurizată	100/ 6 icrogra- me pe doză	CHIESI PHARMACEUTICALS GMBH	AUSTRIA	4092	2011	02
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	KARBICOMBI 8 mg/12,5 mg	compr.	8mg/ 12,5mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	3916	2011	18
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	KARBICOMBI 16 mg/12,5 mg	compr.	16mg/ 12,5mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	3917	2011	18
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	KARBICOMBI 32 mg/12,5 mg	compr.	32mg/ 12,5mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	3918	2011	18
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	KARBICOMBI 32 mg/25 mg	compr.	32mg/ 25mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	3919	2011	18
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	ATACAND PLUS 16 mg/ 12,5 mg	compr.	16mg/ 12,5mg	ASTRA ZENECA AB	SUEDIA	3853	2011	15
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	ATACAND PLUS 32 mg/ 12,5 mg	compr.	32mg/ 12,5mg	ASTRA ZENECA AB	SUEDIA	3854	2011	15
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	ATACAND PLUS 32 mg/25 mg	compr.	32mg/ 25mg	ASTRA ZENECA AB	SUEDIA	3855	2011	14
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA TORRENT 8 mg/12,5 mg	compr.	8mg/ 12,5mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3868	2011	18
COMBINAȚII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA TORRENT 16 mg/12,5 mg	compr.	16mg/ 12,5mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3869	2011	18
COMBINAȚII (CIPROFLOXACINUM+ FLUOCINOLONUM)	OTOTIS 3 mg/0,5 mg/ml	picături auriculare, sol.	3mg/ 0,5mg/ml	TIS FARMACEUTIC S.A.	ROMÂNIA	4130	2011	01

COMBINAȚII (DIENOGESTUM+ ETINILESTRADIOLUM)	ZENADEA 2 mg/0,03 mg	compr. film.	2mg/ 0,03mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4026	2011	02
COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM+ TIMOLOLUM)	OCCULAN 20 mg/5mg/ml	pic. oft., sol	20mg/ 5mg/ml	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	4028	2011	03
COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM+ TIMOLOLUM)	GLOPTIC 20 mg/5mg/ml	pic. oft., sol	20mg/ 5mg/ml	GENERICS (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	4004	2011	03
COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM+ TIMOLOLUM)	DORZOLAMIDA/TIMOLOL DR. GERHARD MANN 20 mg/ml+5 mg/ml	pic. oft., sol	20mg/ml+ 5mg/ml	DR. GERHARD MANN CHEM.- PHARM.FABRIK GMBH	GERMANIA	4022	2011	03
COMBINAȚII (DORZOLAMIDUM+ TIMOLOLUM)	VENTURAX 20 mg/5mg/ml	pic. oft., sol.	20mg/ 5mg/ml	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	4091	2011	03
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN/HIDROCLORO- TIAZIDA RICHTER 150 mg/12,5 mg	compr. film.	150mg/ 12,5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	3908	2011	07
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN/HIDROCLOROT IAZIDA RICHTER 300 mg/12,5 mg	compr. film.	300mg/ 12,5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	3909	2011	07
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+HYDROC HLOTHIAZIDUM)	IRBESARTAN/HIDROCLOROT IAZIDA RICHTER 300 mg/25 mg	compr. film.	300mg/ 25mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	3910	2011	07
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA TORRENT 150 mg/12,5 mg	compr. film.	150mg/ 12,5mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4141	2011	08
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA TORRENT 300 mg/12,5 mg	compr. film.	300mg/ 12,5mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4142	2011	08
COMBINAȚII (IRBERSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	IRBESARTAN HIDROCLOROTIAZIDA TORRENT 300 mg/25 mg	compr. film.	300mg/ 25mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4143	2011	08
COMBINAȚII (LOSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	LORZITIN 50 mg/12,5 mg	compr. film.	50mg/ 12,5mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	4106	2011	17
COMBINAȚII (LOSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	LORZITIN 100 mg/12,5 mg	compr. film.	100mg/ 12,5mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	4107	2011	17

COMBINAȚII (LOSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	LORZITIN 100 mg/25 mg	compr. film.	100mg/ 25mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	4108	2011	17
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM)	AMLESSA 4 mg/5 mg	compr.	4mg/5mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4082	2011	11
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM)	AMLESSA 4 mg/10 mg	compr.	4mg/10mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4083	2011	11
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM)	AMLESSA 8 mg/5 mg	compr.	8mg/5mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4084	2011	11
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ AMLODIPINUM)	AMLESSA 8 mg/10 mg	compr.	8mg/10mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4085	2011	11
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	PERINDOPRIL/INDAPAMIDA MYLAN 2,5 mg/0,625 mg	compr. film.	2,5mg/ 0,625mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	4020	2011	07
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	PERINDOPRIL/INDAPAMIDA MYLAN 5mg/1,25 mg	compr. film.	5mg/ 1,25mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	4021	2011	07
COMBINAȚII (VALSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	VANATEX HCT 80 mg/12,5 mg	compr. film.	80mg/ 12,5mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA S.A.	POLONIA	3826	2011	02
COMBINAȚII (VALSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	VANATEX HCT 160 mg/ 12,5 mg	compr. film.	160mg/ 12,5mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA S.A.	POLONIA	3827	2011	02
COMBINAȚII (VALSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	VANATEX HCT 160 mg/25 mg	compr. film.	160mg/ 25mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA S.A.	POLONIA	3828	2011	02
COMBINAȚII (VALSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	CO-AVASSAN 80 mg/12,5 mg	compr. film.	80mg/ 12,5mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	3875	2011	10
COMBINAȚII (VALSARTANUM+ HYDROCHLOROTHIAZIDUM)	CO-AVASSAN 160 mg/12,5 mg	compr. film.	160mg/ 12,5mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	3876	2011	10
COMBINAȚII (VALSARTANUM+HYDROCH LOROTHIAZIDUM)	CO-AVASSAN 160 mg/25 mg	compr. film.	160mg/ 25mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	3877	2011	10

COMBINAȚII (VERAPAMILUM+ TRANDOLAPRILUM)	TARKA 240 mg/2 mg	compr. cu elib. modif.	240mg/ 2mg	ABBOTT GMBH & CO.KG	GERMANIA	3940	2011	07
COMBINAȚII (VERAPAMILUM+ TRANDOLAPRILUM)	TARKA 240 mg/4 mg	compr. cu elib. modif.	240mg/ 4mg	ABBOTT GMBH & CO.KG	GERMANIA	3941	2011	07
DESOGESTRELUM	SOFTINETTE 0,075 mg	compr. film.	0,075mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	3996	2011	06
DICLOFENACUM	DICLOFENAC TERAPIA 50 mg/g	gel	50mg/g	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	4098	2011	02
DICLOFENACUM	DICLOFENAC TERAPIA 10 mg/g	cremă	10mg/g	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	4097	2011	02
DOCETAXELUM	DOCIRENA 20 mg/1 ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/1ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	3820	2011	01
DOCETAXELUM	DOCIRENA 80 mg/4 ml	conc. pt. sol. perf.	80mg/4ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	3821	2011	01
DOCETAXELUM	DOCETAXEL GSK 20 mg/1 ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/1ml	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMÂNIA	3928	2011	01
DOCETAXELUM	DOCETAXEL GSK 80 mg/4 ml	conc. pt. sol. perf.	80mg/4ml	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMÂNIA	3929	2011	01
DONEPEZILUM	DIVARE 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	3861	2011	14
DONEPEZILUM	DIVARE 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	3862	2011	14
DONEPEZILUM	DONEPEZIL JACOBSEN 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	JACOBSEN PHARMA AS	DANEMARC A	4029	2011	03
DONEPEZILUM	DONEPEZIL JACOBSEN 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	JACOBSEN PHARMA AS	DANEMARC A	4030	2011	03
DORZOLAMIDUM	DOZOTENS 20 mg/ml	pic. oft., sol	20mg/ml	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	4005	2011	03
DOXAZOSINUM	DOXAZOSINA AUROBINDO 1 mg	compr.	1mg	AUROBINDO PHARMA LIMITED	MAREA BRITANIE	3984	2011	14
DOXAZOSINUM	DOXAZOSINA AUROBINDO 2 mg	compr.	2mg	AUROBINDO PHARMA LIMITED	MAREA BRITANIE	3985	2011	14
DOXAZOSINUM	DOXAZOSINA AUROBINDO 4 mg	compr.	4mg	AUROBINDO PHARMA LIMITED	MAREA BRITANIE	3986	2011	14
DROTAVERINUM	ANTISPASMIN 40 mg	compr.	40mg	BIOFARM S.A.	ROMÂNIA	4093	2011	02

ENALAPRILUM	ENAP 1,25 mg/ml	sol. inj./perf.	1,25mg/ml	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4066	2011	01
ENTACAPONUM	ENTACAPONA MYLAN 200 mg	compr. film.	200mg	GENERIC (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	4049	2011	14
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM SANDOZ 5 mg	compr. film.	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	3832	2011	25
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM SANDOZ 10 mg	compr. film.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	3833	2011	25
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM SANDOZ 15 mg	compr. film.	15mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	3834	2011	25
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM SANDOZ 20 mg	compr. film.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	3835	2011	25
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM PFIZER 5 mg	compr. film.	5mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3849	2011	20
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM PFIZER 10 mg	compr. film.	10mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3850	2011	20
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM PFIZER 15 mg	compr. film.	15mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3851	2011	20
ESCITALOPRAMUM	ESCITALOPRAM PFIZER 20 mg	compr. film.	20mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3852	2011	20
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL TEVA 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	3818	2011	14
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL TEVA 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	3819	2011	14
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL TORRENT 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3865	2011	18
ESOMEPRAZOLUM	ESOMEPRAZOL TORRENT 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3866	2011	18
ESTRIOLUM	OVESTIN 1 mg/g	crema	1mg/g	N.V. ORGANON	OLANDA	4016	2011	01
EXEMESTANUM	INPLAVIA 25 mg	compr. film.	25mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	3837	2011	08
EXEMESTANUM	EXEMESTANE GENERICS 25 mg	compr. film.	25mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3965	2011	08

EXEMESTANUM	EXEMESTAN REGIOMEDICA 25 mg	compr. film.	25mg	REGIOMEDICA GMBH	GERMANIA	3966	2011	06
EXEMESTANUM	NATERAN 25 mg	compr. film.	25mg	SYNTHON BV	OLANDA	3990	2011	04
FENOFIBRATUM	FENOLIP 160 mg	caps.	160mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	3998	2011	05
FENTANYLUM	ALGOGESIC 12,5 micrograme/oră	plasture transdermic	12,5micro- grame/oră	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4006	2011	08
FENTANYLUM	ALGOGESIC 25 micrograme/oră	plasture transdermic	25micro- grame/oră	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4007	2011	08
FENTANYLUM	ALGOGESIC 50 micrograme/oră	plasture transdermic	50micro- grame/oră	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4008	2011	08
FENTANYLUM	ALGOGESIC 75 micrograme/oră	plasture transdermic	75micro- grame/oră	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4009	2011	08
FENTANYLUM	ALGOGESIC 100 micrograme/oră	plasture transdermic	100micro- grame/oră	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4010	2011	08
FINASTERIDUM	FINASTERIDA CIPLA UK 5 mg	compr. film.	5mg	CIPLA UK LTD.	MAREA BRITANIE	3936	2011	01
FLUCONAZOLUM	DIFLUCAN 10 mg/ml	pulb. pt. susp. orală	10mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	4067	2011	01
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL ROMPHARM 150 mg	caps.	150mg	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMÂNIA	3848	2011	01
GABAPENTINUM	GABAPENTINA PFIZER 100 mg	caps.	100mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3894	2011	11
GABAPENTINUM	GABAPENTINA PFIZER 300 mg	caps.	300mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3895	2011	11
GABAPENTINUM	GABAPENTINA PFIZER 400 mg	caps.	400mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3896	2011	11
GELATINA SUCCINILATA	GELASPAN 40 mg/ml	sol. perf.	40mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	3979	2011	03
GEMCITABINUM	GEMCITABINA ALVOGEN 200 mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	ALVOGEN ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4131	2011	01
GEMCITABINUM	GEMCITABINA ALVOGEN 1 g	pulb. pt. sol. perf.	1g	ALVOGEN ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4132	2011	01
GLICLAZIDUM	GLICLAZIDA JELFA 30 mg	compr. cu elib. prel.	30mg	JELFA PHARMACEUTICAL COMPANY S.A.	POLONIA	4128	2011	02

GRANISETRONUM	GRANORED 1 mg	compr. film.	1mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	3839	2011	02
GRANISETRONUM	GRANORED 2 mg	compr. film.	2mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	3840	2011	02
HOMEOPATE	GALSTENA	pic. orale, sol.		RICHARD BITTNER AG	AUSTRIA	4081	2011	02
HOMEOPATE	GENTOS	compr. subling.		RICHARD BITTNER AG	AUSTRIA	3960	2011	05
HYDROXYETHYL - AMIDON	INFOHES 60 g/L	sol. perf.	60g/l	INFOMED FLUIDS S.R.L.	REPUBLICA SLOVACĂ	4162	2011	02
HYDROXYETHYL - AMIDON	INFOHES 100 g/L	sol. perf.	100g/l	INFOMED FLUIDS S.R.L.	REPUBLICA SLOVACĂ	4163	2011	02
IBUPROFENUM	BRUFEN 20 mg/ml	susp. orală	20mg/ml	ABBOTT SCANDINAVIA AB	SUEDIA	3881	2011	06
IBUPROFENUM	BRUFEN RETARD 800 mg	compr. cu elib. prel.	800mg	ABBOTT SCANDINAVIA AB	SUEDIA	3880	2011	02
IBUPROFENUM	MIG PEDIATRIC 20 mg/ml	susp. orală	20mg/ml	BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)	GERMANIA	3860	2011	02
IBUPROFENUM	IBUPROFEN ARENA 400 mg	caps.	400mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	3961	2011	01
INDAPAMIDUM	BELAMID 1,5 mg	compr. cu elib. prelungită	1,5mg	A&G TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	4129	2011	01
INDAPAMIDUM	SERDIMID 1,5 mg	compr. cu elib. prelungită	1,5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	4094	2011	02
INDAPAMIDUM	SERDIMID 2,5 mg	compr. cu elib. prelungită	2,5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	4095	2011	02
IRBESARTANUM	IRBESARTAN JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES 75 mg	compr.	75mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD.	MAREA BRITANIE	4103	2011	14
IRBESARTANUM	IRBESARTAN JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES 150 mg	compr.	150mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD.	MAREA BRITANIE	4104	2011	14
IRBESARTANUM	IRBESARTAN JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES 300 mg	compr.	300mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD.	MAREA BRITANIE	4105	2011	14
IRBESARTANUM	IRBESARTAN TORRENT 75 mg	compr. film.	75mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4138	2011	08

IRBESARTANUM	IRBESARTAN TORRENT 150 mg	compr. film.	150mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4139	2011	08
IRBESARTANUM	IRBESARTAN TORRENT 300 mg	compr. film.	300mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4140	2011	08
IRINOTECANUM	LUDIRADOL 20 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	3900	2011	02
KALII IODIDUM	IODURA DE POTASIU ATB 65 mg	compr.	65mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	4164	2011	01
LACTULOSUM	LAEVOLAC 10 g/15 ml	sol. orală	10g/15ml	FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	AUSTRIA	3836	2011	05
LATANOPROSTUM	LATANOPROST NTC 50 micrograme/ml	pic. oft., sol	50microgr- ame/ml	NTC S.R.L.	ITALIA	3903	2011	03
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA JENSON 10 mg	compr. film.	10mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	3886	2011	10
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA JENSON 20 mg	compr. film.	20mg	JENSON PHARMACEUTICAL SERVICES LTD	MAREA BRITANIE	3887	2011	10
LETROZOLUM	LETROZOL KABI 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC.	MACEDONI A	3882	2011	08
LEVETIRACETAMUM	TRUND 100 mg/ml	sol. orală	100mg/ml	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	4023	2011	03
LEVETIRACETAMUM	TRUND 250 mg	compr. film.	250mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	3992	2011	06
LEVETIRACETAMUM	TRUND 500 mg	compr. film.	500mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	3993	2011	08
LEVETIRACETAMUM	TRUND 750 mg	compr. film.	750mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	3994	2011	07
LEVETIRACETAMUM	TRUND 1000 mg	compr. film.	1000mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	3995	2011	07
LEVETIRACETAMUM	EPILETAM 250 mg	compr. film.	250mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4050	2011	09

LEVETIRACETAMUM	EPILETAM 500 mg	compr. film.	500mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4051	2011	09
LEVETIRACETAMUM	EPILETAM 750 mg	compr. film.	750mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4052	2011	09
LEVETIRACETAMUM	EPILETAM 1000 mg	compr. film.	1000mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	4053	2011	09
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM DR. REDDY'S 250 mg	compr. film.	250mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4054	2011	12
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM DR. REDDY'S 500 mg	compr. film.	500mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4055	2011	12
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM DR. REDDY'S 750 mg	compr. film.	750mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4056	2011	12
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM DR. REDDY'S 1000 mg	compr. film.	1000mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.	ROMÂNIA	4057	2011	12
LINEZOLIDUM	LINEZOLID TEVA 2 mg/ml	sol. perf.	2mg/ml	TEVA PHARMA- CEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	3867	2011	03
LORATADINUM	ACATALERIC 10 mg	compr.	10mg	COSMEDICA SP.Z.O.O.	POLONIA	4077	2011	01
LOSARTANUM	VALEZAAR 12,5 mg	compr. film.	12,5mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	3897	2011	01
LOSARTANUM	VALEZAAR 25 mg	compr. film.	25mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	3898	2011	01
LOSARTANUM	VALEZAAR 50 mg	compr. film.	50mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	3899	2011	01
LYNESTRENOLUM	EXLUTON 0,5 mg	compr.	0,5mg	N. V. ORGANON	OLANDA	4150	2011	02
MEROPENEMUM	MEROPENEM GSK 500 mg	pulb. pt. sol. inj. sau perf.	500 mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMÂNIA	3878	2011	01
MEROPENEMUM	MEROPENEM GSK 1000 mg	pulb. pt. sol. inj. sau perf.	1000 mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMÂNIA	3879	2011	01
MESALAZINUM	MEZAVANT 1200 mg	compr. gastrorez. elib. prelung.	1200mg	SHIRE PHARMACEUTICAL CONTRACTS LTD	MAREA BRITANIE	3831	2011	02

MESALAZINUM	MESALAZINA DUO 400 mg	compr. gastrorezistente	400mg	DUO FARMACEUTICI S.R.L.	ROMÂNIA	4079	2011	02
MESALAZINUM	MESALAZINA DUO 800 mg	compr. gastrorezistente	800mg	DUO FARMACEUTICI S.R.L.	ROMÂNIA	4080	2011	03
METAMIZOLUM NATRIUM	NOVOCALMIN 300 mg	supoz.	300mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	4015	2011	03
MONTELUKASTUM	SINGULAIR 4 mg	granule	4mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4153	2011	04
NAPROXENUM	EMOXEN 100 mg/g	gel	100mg/g	EMO-FARM SP. Z.O.O.	POLONIA	4112	2011	03
NATRII PICOSULFAS	PICOSALAX 5 mg	compr.	5mg	\FERRING GMBH	GERMANIA	4002	2011	02
NATRII PICOSULFAS	PICOSALAX 10 mg	compr.	10mg	\FERRING GMBH	GERMANIA	4003	2011	02
NEVIRAPINUM	NEVIRAPINA MYLAN 200 mg	compr.	200mg	MYLAN S.A.S.	FRANȚA	4048	2011	07
NICORANDILUM	NICORANDIL DEXCEL PHARMA 10 mg	compr.	10mg	DEXCEL PHARMA LTD.	MAREA BRITANIE	4031	2011	04
NICORANDILUM	NICORANDIL DEXCEL PHARMA 20 mg	compr.	20mg	DEXCEL PHARMA LTD.	MAREA BRITANIE	4032	2011	04
OLANZAPINUM	OLANZAPINA BLUEFISH 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	3904	2011	02
OLANZAPINUM	OLANZAPINA BLUEFISH 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	3905	2011	02
OLANZAPINUM	OLANZAPINA BLUEFISH 15 mg	compr. orodispersabile	15mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	3906	2011	02
OLANZAPINUM	OLANZAPINA BLUEFISH 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	3905	2011	03
OLANZAPINUM	OLANZAPINA EGIS 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	3842	2011	06
OLANZAPINUM	OLANZAPINA EGIS 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	3843	2011	06
OLANZAPINUM	OLANZAPINA EGIS 15 mg	compr. orodispersabile	15mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	3844	2011	06
OLANZAPINUM	OLANZAPINA EGIS 20 mg	compr. orodispersabile	20mg	EGIS PHARMACEUTICALS	UNGARIA	3845	2011	06

				PLC.				
OLANZAPINUM	IRROPIA 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	ROMASTRU TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	4073	2011	01
OLANZAPINUM	IRROPIA 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	ROMASTRU TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	4074	2011	01
OLANZAPINUM	IRROPIA 15 mg	compr. orodispersabile	15mg	ROMASTRU TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	4075	2011	01
OLANZAPINUM	IRROPIA 20 mg	compr. orodispersabile	20mg	ROMASTRU TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	4076	2011	01
OLANZAPINUM	WRANELON 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	ADAMED PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3980	2011	01
OLANZAPINUM	WRANELON 10 mg	compr. Orodispersabile	10mg	ADAMED PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3981	2011	01
OLANZAPINUM	WRANELON 15 mg	compr. Orodispersabile	15mg	ADAMED PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3982	2011	01
OLANZAPINUM	WRANELON 20 mg	compr. orodispersabile	20mg	ADAMED PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3983	2011	01
OLANZAPINUM	ZOLASWIFT 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA S.A.	POLONIA	3975	2011	01
OLANZAPINUM	ZOLASWIFT 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA S.A.	POLONIA	3976	2011	01
OLANZAPINUM	ZOLASWIFT 15 mg	compr. orodispersabile	15mg	ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA S.A.	POLONIA	3977	2011	01
OLANZAPINUM	ZOLASWIFT 20 mg	compr. orodispersabile	20mg	ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA S.A.	POLONIA	3978	2011	01
ORLISTATUM	ORLISTAT POLPHARMA 60 mg	caps.	60mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4110	2011	16

ORLISTATUM	ORLISTAT POLPHARMA 120 mg	caps.	120mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	4111	2011	03
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL JENSON 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	JENSON PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	3829	2011	11
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL JENSON 40 mg	compr. gastrorez.	40mg	JENSON PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	3830	2011	11
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL KRKA 20 mg	compr. gastrorez.	20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4137	2011	13
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SIGILLATA 250 mg	compr. film.	250mg	SIGILLATA LIMITED	MAREA BRITANIE	3891	2011	11
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SIGILLATA 500 mg	compr. film.	500mg	SIGILLATA LIMITED	MAREA BRITANIE	3892	2011	11
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL SIGILLATA 1000 mg	compr. film.	1000mg	SIGILLATA LIMITED	MAREA BRITANIE	3893	2011	11
PARICALCITOLUM	PARICALCITOL FRESENIUS 2 micrograme/ml	sol inj.	2 micrograme/ ml	FRESENIUS MEDICAL CARE NEPHROLOGICA DEUTSCHLAND GM	GERMANIA	4041	2011	04
PARICALCITOLUM	PARICALCITOL FRESENIUS 5 micrograme/ml	sol inj.	5micrograme/ ml	FRESENIUS MEDICAL CARE NEPHROLOGICA DEUTSCHLAND GM	GERMANIA	4042	2011	08
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONA DR. REDDY'S 15 mg	compr.	15mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	3999	2011	07
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONA DR. REDDY'S 30 mg	compr.	30mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4000	2011	07
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONA DR. REDDY'S 45 mg	compr.	45mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4001	2011	07
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONA TORRENT 15 mg	compr.	15mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4126	2011	12
PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONA TORRENT 30 mg	compr.	30mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4125	2011	12

PIOGLITAZONUM	PIOGLITAZONA TORRENT 45 mg	compr.	45mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	4127	2011	12
PLANTE	CANEPHRON	draj.		BIONORICA SE	GERMANIA	3938	2011	03
PLANTE	CANEPHRON	pic. orale, sol.		BIONORICA SE	GERMANIA	3939	2011	03
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,088 mg	compr.	0,088mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3813	2011	11
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,18 mg	compr.	0,18mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3814	2011	11
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,35 mg	compr.	0,35mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3815	2011	11
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,7 mg	compr.	0,7mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3816	2011	11
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 1,1 mg	compr.	1,1mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3817	2011	11
PRAMIPEXOLUM	MIGLASEN 0,7 mg	compr.	0,7mg	ROMASTRU TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	4058	2011	01
PRAMIPEXOLUM	MIGLASEN 0,18 mg	compr.	0,18mg	ROMASTRU TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	4059	2011	01
PRAMIPEXOLUM	MIPARKAN 0,7 mg	compr.	0,7 mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4159	2011	01
PRAMIPEXOLUM	MIPARKAN 0,18 mg	compr.	0,18 mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	4158	2011	01
PROGESTERONUM	PROGESTOGEL 10 mg/g	gel	10mg/g	LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL	FRANȚA	4151	2011	01
PROMESTRIENUM	COLPOTROPHINE 10mg/g	cremă vag.	10mg/g	LABORATOIRE THERAMEX	MONACO	4152	2011	01
PROPOFOLUM	PROPOFOL PFIZER 10 mg/ml	emulsie inj./perf.	10mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3901	2011	07
PROPOFOLUM	PROPOFOL PFIZER 20 mg/ml	emulsie inj./perf.	20mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3902	2011	02
PYRITINOLUM	ENCEPHABOL 100 mg	draj.	100mg	MERCK KGAA	GERMANIA	4154	2011	03
PYRITINOLUM	ENCEPHABOL 200 mg	draj.	200mg	MERCK KGAA	GERMANIA	4155	2011	03
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PFIZER 25 mg	compr. film.	25mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3911	2011	15
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PFIZER 100 mg	compr. film.	100mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3912	2011	15
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PFIZER 150 mg	compr. film.	150mg	PFIZER EUROPE MA	MAREA	3913	2011	15

QUETIAPINUM	QUETIAPINA PFIZER 200 mg	compr. film.	200mg	EEIG PFIZER EUROPE MA EEIG	BRITANIE MAREA BRITANIE	3914	2011	15
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PFIZER 300 mg	compr. film.	300mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3915	2011	16
QUETIAPINUM	Q MIND 50 mg	compr. cu elib. prel.	50 mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3924	2011	08
QUETIAPINUM	Q MIND 200 mg	compr. cu elib. prel.	200 mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3925	2011	08
QUETIAPINUM	Q MIND 300 mg	compr. cu elib. prel.	300 mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3926	2011	08
QUETIAPINUM	Q MIND 400 mg	compr. cu elib. prel.	400 mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3927	2011	08
QUETIAPINUM	QUETIAPINA ACCORD 200 mg	compr. cu elib. prel.	200mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4113	2011	05
QUETIAPINUM	QUETIAPINA ACCORD 300 mg	compr. cu elib. prel.	300mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4114	2011	05
QUETIAPINUM	QUETIAPINA ACCORD 400 mg	compr. cu elib. prel.	400mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	4115	2011	05
RABEPRAZOLUM	RACIDOL 10 mg	compr. gastrorezis- tente	10mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3888	2011	02
RABEPRAZOLUM	RACIDOL 20 mg	compr. gastrorezis- tente	20mg	TORRENT PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	3889	2011	02
REMIFENTANILUM	REMIFENTANIL HOSPIRA 1 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. inj./perf.	1mg	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	3948	2011	01
REMIFENTANILUM	REMIFENTANIL HOSPIRA 2 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. inj./perf.	2mg	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	3949	2011	01
REMIFENTANILUM	REMIFENTANIL HOSPIRA 5 mg	pulb. pt. conc. pt. sol. inj./perf.	5mg	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	3950	2011	01
RILUZOLUM	RILUZOL MYLAN 50 mg	compr. film.	50mg	GENERIC (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	4033	2011	07

RISPERIDONUM	RISPERIDONA MEDOCHEMIE 2 mg	compr. film.	2mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	3932	2011	03
RISPERIDONUM	RISPERIDONA MEDOCHEMIE 4 mg	compr. film.	4mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	3933	2011	02
RIZATRIPTANUM	MAXALT 5 mg	liof. oral	5mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4039	2011	05
RIZATRIPTANUM	MAXALT 10 mg	liof. oral	10mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4040	2011	05
RIZATRIPTANUM	MAXALT 5 mg	compr.	5mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4037	2011	05
RIZATRIPTANUM	MAXALT 10 mg	compr.	10mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	4038	2011	05
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA CLORHIDRAT B BRAUN 2 mg/ml	sol inj.	2mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	4060	2011	04
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA CLORHIDRAT B BRAUN 5 mg/ml	sol inj.	5mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	4061	2011	04
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA CLORHIDRAT B BRAUN 7,5 mg/ml	sol inj.	7,5mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	4062	2011	04
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA CLORHIDRAT B BRAUN 10mg/ml	sol inj.	10mg/ml	B. BRAUN MELSUNGEN AG	GERMANIA	4063	2011	04
ROSUVASTATINUM	TINTAROS 5 mg	compr. film.	5mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	4011	2011	06
ROSUVASTATINUM	TINTAROS 10 mg	compr. film.	10mg	ACTAVIS GROUP PTC ehf	ISLANDA	4012	2011	06
ROSUVASTATINUM	TINTAROS 20 mg	compr. film.	20mg	ACTAVIS GROUP PTC ehf	ISLANDA	4013	2011	06
ROSUVASTATINUM	TINTAROS 40 mg	compr. film.	40mg	ACTAVIS GROUP PTC ehf	ISLANDA	4014	2011	06
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA GENERICS 5 mg	compr. film.	5mg	GENERICS (UK) LTD T/A MYLAN	MAREA BRITANIE	4122	2011	15
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA GENERICS 10 mg	compr. film.	10mg	GENERICS (UK) LTD T/A MYLAN	MAREA BRITANIE	4123	2011	15
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA GENERICS 20 mg	compr. film.	20mg	GENERICS (UK) LTD T/A MYLAN	MAREA BRITANIE	4124	2011	15

SERTRALINUM	ADJUVIN 50 mg	compr. film.	50mg	FARMACEUTICA REMEDIA S.A.	ROMÂNIA	4160	2011	01
SERTRALINUM	ADJUVIN 100 mg	compr. film.	100mg	FARMACEUTICA REMEDIA S.A.	ROMÂNIA	4161	2011	01
SILDENAFILUM	SILDENAFIL PFIZER 25 mg	compr. film.	25mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3872	2011	04
SILDENAFILUM	SILDENAFIL PFIZER 50 mg	compr. film.	50mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3873	2011	04
SILDENAFILUM	SILDENAFIL PFIZER 100 mg	compr. film.	100mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	3874	2011	04
SOLIFENACINUM SUCCINATE	ASOLFENA 5 mg	compr. film.	5mg	KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D.	SLOVENIA	4064	2011	07
SOLIFENACINUM SUCCINATE	ASOLFENA 10 mg	compr. film.	10mg	KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D.D.	SLOVENIA	4065	2011	07
SOLIFENACINUM SUCCINATE	OSOLFENACARE 5 mg	compr. film.	5mg	HELM AG	GERMANIA	4116	2011	09
SOLIFENACINUM SUCCINATE	OSOLFENACARE 10 mg	compr. film.	10mg	HELM AG	GERMANIA	4117	2011	09
SPIRONOLACTONUM	SPIRONOLACTONA LPH 25 mg	caps.	25mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	4034	2011	02
SPIRONOLACTONUM	SPIRONOLACTONA LPH 50 mg	caps.	50mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	4035	2011	01
SPIRONOLACTONUM	SPIRONOLACTONA LPH 100 mg	caps.	100mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	4036	2011	01
TAMSULOSINUM	TAMSULOSIN TEVA 400 µg	compr. cu elib. prelungită	400 µg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	3997	2011	12
TIANEPTINUM	NELUPTIN 12,5 mg	compr. film.	12,5mg	LUPIN (EUROPE) LIMITED	MAREA BRITANIE	4027	2011	10
TOLTERODINUM	UROFLOW 1	compr. film.	1mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	3858	2011	02
TOLTERODINUM	UROFLOW 2	compr. film.	2mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHĂ	3859	2011	02
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT EGIS 25 mg	compr. film.	25mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UK	4044	2011	15

TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT EGIS 50 mg	compr. film.	50mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UK	4045	2011	15
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT EGIS 100 mg	compr. film.	100mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UK	4046	2011	12
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT EGIS 200 mg	compr. film.	200mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UK	4047	2011	12
TOPOTECAMUM	TOPOTECAN CIPLA 4 mg	pulb. pt. sol. perf.	4mg	CIPLA (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3952	2011	02
TOPOTECAMUM	TOPOTECAN CIPLA 1 mg	pulb. pt. sol. perf.	1mg	CIPLA (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	3951	2011	02
TOPOTECAMUM	MICOFENOLAT MOFETIL MYLAN 500 mg	compr. film.	500mg	GENERICS (UK) LTD	MAREA BRITANIE	3955	2011	36
TRAMADOLUM	TRAMADOL RETARD 100 mg	compr. elib. prel.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	4146	2011	01
VACCIN H. INFLUENZAE TIP B	ACT-HIB 10 micrograme/0,5 ml	pulb. + solv. pt. susp. inj. în seringă preumplută	10microgr ame/0,5 ml	SANOFI PASTEUR S.A.	FRANȚA	4148	2011	03
VACCIN HEPATITIC A INACTIVAT	AVAXIM 80 U PEDIATRIC, VACCIN HEPATITIC A INACTIVAT, ADSORBIT	susp. inj. în seringă preumplută		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	40907	2011	06
VALACYCLOVIRUM	VALTREX 500 mg	compr. film.	500mg	THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED	MAREA BRITANIE	40907	2011	05
VALSARTANUM	DIOVAN 80 mg	compr. film.	80mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	40863	2011	30
VALSARTANUM	DIOVAN 40 mg	compr. film.	40mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	40863	2011	30
VALSARTANUM	DIOVAN 160 mg	compr. film.	160mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	40863	2011	30
VALSARTANUM	AVASSAN 80 mg	compr. film.	80mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	40863	2011	06
VALSARTANUM	AVASSAN 40 mg	compr. film.	40mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	40863	2011	06
VALSARTANUM	AVASSAN 160 mg	compr. film.	160mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	40863	2011	06
VANCOMYCINUM	VANCOMICINA NATLIP 500 mg	pulb. pt.conc. pt.sol. perf.	500mg	NRIM LIMITED	MAREA BRITANIE	40863	2011	01

VANCOMYCINUM	VANCOMICINA NATLIP 1000 mg	pulb. pt.conc. pt.sol. perf.	1000mg	NRIM LIMITED	MAREA BRITANIE	40863	2011	01
--------------	-------------------------------	---------------------------------	--------	--------------	-------------------	-------	------	----

**Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care
Comisia Europeană a emis deciziile în trimestrul IV 2011**

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Tara	Nr. APP		
DESLORATADINUM	DESLORATADINE TEVA	compr. film.	5mg	TEVA PHARMA B.V.	OLANDA	732	2011	13
DESLORATADINUM	DASSELTA	compr. film.	5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	739	2011	08
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACTAVIS 250mg	compr. film.	250mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	713	2011	10
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACTAVIS 1000mg	compr. film.	1000mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	713	2011	10
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACTAVIS 750mg	compr. film.	750mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	713	2011	10
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACTAVIS 500mg	compr. film.	500mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	713	2011	10
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACCORD 250mg	compr. film.	250mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	712	2011	07
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACCORD 500mg	compr. film.	500mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	712	2011	07
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACCORD 750mg	compr. film.	750mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	712	2011	07
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACCORD 1000mg	compr. film.	1000mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	712	2011	07
LEVETIRACETAMUM	LEVETIRACETAM ACTAVIS GROUP 100mg/ml	sol. orala	100 mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	738	2011	03
RILPIVIRINUM	EDURANT	compr. film.	25mg	JANSSEN CILAG INTERNATIONAL NV	BELGIA	736	2011	01