

ROMÂNIA

Buletin informativ

An. 12, Nr. IV (48), trim. IV 2010

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2010

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. III 2010

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. III 2010

Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. III 2010

- 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. 4/23.03.2010** referitoare la aprobarea Normelor privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor, **aprobată prin OMS nr. 1483/9.12.2010, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, Nr. 5/4.1.2011** 5
- **Hotărârea nr. 27/01.11.2010** referitoare la aprobarea Ghidului pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația nonclinică 44
- **Hotărârea nr. 28/01.11.2010** referitoare la aprobarea Ghidului de evaluare a riscului de mediu pe care îl prezintă medicamentele de uz uman..... 72
- **Hotărârea nr. 30/01.11.2010** referitoare la aprobarea modalității de gestionare a implementării variațiilor de tip IA și IB care nu modifică termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente autorizate prin procedura națională 89
- **Hotărârea nr. 31/01.11.2010** modificate în 15.12.2010 referitoare la aprobarea unor Reglementări privind publicitatea pentru medicamente de uz uman 93
- **Hotărârea nr. 32/18.11.2010** de aprobare a modificării Hotărârii Consiliului științific nr. 22/03.09.2010 privind aprobarea ghidului detaliat referitor la cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic 95
- **Hotărârea nr. 35/13.12.2010** de completare a Hotărârii Consiliului științific nr. 16/07.06.2010 referitoare la modificarea termenului de implementare a Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, aprobat prin HCS nr. 6/23.03.2010 96
- **Hotărârea nr. 29/13.12.2010** referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România 113

- **Hotărârea nr. 33/13.12.2010** referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale 128

- **Hotărârea nr. 13/26.06.2009** referitoare la aprobarea modificării Reglementărilor privind exportul medicamentelor de uz uman, aprobate prin HCS nr. 16/2006, **aprobată prin OMS nr. 1447 din 2010, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 836 din 14 decembrie 2010** 134

- **Hotărârea nr. 14/26.06.2009** referitoare la aprobarea modificării și completării Procedurii de eliberare a autorizațiilor de import paralel pentru medicamente de uz uman, aprobate prin HCS nr. 2/2007, **aprobată prin OMS 1449 din 2010, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 836 din 14 decembrie 2010** 144

- **Hotărârea nr. 20/27.11.2009** referitoare la aprobarea modificării modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, aprobate prin HCS nr. 2/27.01.2006, **aprobată prin OMS nr. 1450/24 noiembrie 2010, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 825/9 decembrie 2010 ..** 157

- **Hotărârea nr. 21/27.11.2009** referitoare la aprobarea modificării termenilor care trebuie folosiți în redactarea prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, aprobați prin HCS nr. 3/27.01.2006, **aprobată prin OMS nr. 1446/24 noiembrie 2010, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 825/9 decembrie 2010** 168

- **Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2010** 177

- **Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. III 2010** 179

- **Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. III 2010** 181

- **Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. III 2010 ..** 187

HOTĂRÂREA
Nr. 4/23.03.2010

referitoare la aprobarea Normelor privind procedura administrativă a
Agenciei Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 23.03.2010, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă Normele privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 22/22.05.2006, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 874/17.07.2006 pentru aprobarea Normelor privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor.

Art. 3. – Prezenta hotărâre se aprobă prin ordin al ministrului sănătății și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN
pentru aprobarea Normelor privind procedura administrativă a Agenției
Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale de gestionare
a variațiilor

Văzând Referatul de aprobare al Direcției politica medicamentului nr. Cs.A. 13.572 din 29 noiembrie 2010,

având în vedere:

- prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, titlul XVII - Medicamentul;
 - Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,
- în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. 1. - Se aprobă Normele privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale de gestionare a variațiilor, prevăzute în anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentului ordin se abrogă Ordinul ministrului sănătății publice nr. 874/2006 pentru aprobarea Normelor privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 645 din 26 iulie 2006.

Art. 3. - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Cseke Attila

București, 9 decembrie 2010.
Nr. 1.483.

NORME

privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale de gestionare a variațiilor

CAPITOLUL I

Introducere

Art. 1. - Prezentele norme stabilesc procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, denumită în continuare *ANMDM*, de gestionare a variațiilor la termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente de uz uman, autorizate prin procedură "pur națională", inclusiv prin procedurile simplificate prevăzute în Acordul de colaborare al autorităților competente în domeniul medicamentului din țările asociate la Uniunea Europeană [*Collaboration Agreement of Drug Regulatory Authorities in European Union Associated Countries (CADREAC)/New Collaboration Agreement between Drug Regulatory Authorities in Central and Eastern European Countries (nCADREAC)*].

Art. 2. - În aplicarea prezentelor norme se utilizează definițiile prevăzute în Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, titlul XVII - Medicamentul, precum și cele conținute în Regulamentul (CE) nr. 1.234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar, denumit în continuare *Regulamentul privind variațiile*.

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

Art. 4. - În sensul prezentelor norme, solicitanții care aparțin aceleiași societăți-mamă sau aceluiasi grup de societăți, precum și solicitanții care au încheiat acorduri sau care au recurs la practici concertate privind punerea pe piață a medicamentelor în cauză trebuie considerați ca unul și același titular al autorizației de introducere pe piață.

Art. 5. - Evaluarea cererii/cererilor de variație se face având în vedere Ghidul de aplicare a procedurilor specificate în cap. II, III și IV din Regulamentul (CE) nr. 1.234/2008 al Comisiei privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar (2009/C 323/04) și Ghidul Comisiei privind detaliile diferitelor categorii de variații ale termenilor autorizațiilor de punere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar (2010/C 17/01), denumit în continuare *Ghidul de clasificare al Comisiei*, din Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2C.

CAPITOLUL II

Domeniu de aplicare

Art. 6. - Prezentele norme se aplică cererilor privind variațiile minore de tip IA și IB și variațiile majore de tip II la termenii autorizației de punere pe piață.

Art. 7. - Prezentele norme nu se aplică cererilor privind extensia/extensiile de linie la autorizația de punere pe piață și nici cererilor privind transferul autorizației de punere pe piață.

CAPITOLUL III

Clasificarea modificărilor

Art. 8. - În raport cu orice modificare propusă se aplică clasificarea prevăzută în art. 3 din Regulamentul privind variațiile.

Art. 9. - În cazul în care o modificare conduce la revizuirea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării sau a prospectului însoțitor, această revizuire se consideră ca făcând parte din respectiva modificare.

CAPITOLUL IV

Gruparea variațiilor

Art. 10. - Deținătorul autorizației de punere pe piață, denumit în continuare *deținător*, depune la ANMDM Cererea pentru variație la autorizația de punere pe piață, conform formularului (anexa care face parte integrantă din prezentele norme), însoțită de documentația de susținere și de formularul de tarificare întocmit în conformitate cu reglementările în vigoare ale ANMDM privind primirea cererilor pentru variații la autorizația de punere pe piață și încasarea tarifelor aferente.

Art. 11. - Cererea pentru variație la autorizația de punere pe piață trebuie să conțină elementele menționate în anexa IV la Regulamentul privind variațiile, prezentate în conformitate cu titlurile și numerotarea din Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană, volumul 2B, formatul instrucțiunilor pentru solicitanți (UE - DTC).

Art. 12. - O cerere trebuie să facă referire la o singură variație de tip IA, IB sau II.

Art. 13. - (1) Deținătorul poate grupa mai multe variații în cadrul aceleiași cereri, cu condiția ca această cerere să corespundă unuia dintre cazurile menționate în anexa III la Regulamentul privind variațiile sau dacă s-a căzut de acord anterior asupra acestui caz cu ANMDM, astfel:

a) variații minore de tip IA la termenii uneia sau mai multor autorizații de punere pe piață ale aceluiași deținător;

b) mai multe variații la termenii aceleiași autorizații de punere pe piață sau una ori mai multe variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață ale aceluiași deținător.

(2) În acest caz va fi depusă o cerere unică pentru o variație IA pentru un grup în care toate variațiile sunt de tip IA, o cerere unică pentru o variație IB pentru un grup de variații în care cel puțin una este o variație de tip IB, iar celelalte variații sunt variații tip IB ori tip IA sau o cerere unică pentru o variație tip II pentru un grup în care cel puțin una dintre variații este o variație de tip II.

(3) În cadrul alin. (1), expresia "autorizație de punere pe piață" are sensul de "autorizație globală", prevăzut de art. 700 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 14. - (1) În vederea obținerii acceptului privind gruparea în cazul variațiilor care nu îndeplinesc condițiile menționate în anexa III la Regulamentul privind variațiile, deținătorul informează ANMDM asupra intenției de a depune un grup de variații ale aceleiași autorizații de punere pe piață cu cel puțin 60 de zile înaintea depunerii.

(2) În acest scop se transmite o scrisoare de intenție care va cuprinde lista variațiilor ce urmează a fi grupate, încadrate în conformitate cu art. 3 din Regulamentul privind variațiile, o scurtă descriere a obiectului fiecărei variații și justificarea propunerii de grupare.

(3) Deținătorul este informat în scris asupra acceptului/respingerii propunerii de grupare a variațiilor.

(4) În cazul respingerii cererii de grupare, ANMDM, de regulă, nu este obligată să își motiveze soluția.

Art. 15. - În cazul variațiilor de tip IA care nu necesită notificare imediată, este acceptat sistemul anual de raportare. În acest caz, pentru cererile de variație sunt aplicabile prevederile art. 11, 12 și 13.

Art. 16. - (1) Nu se depun cereri de variație pentru medicamente aflate în procedură de autorizare.

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

(3) În cazul procedurii de reînnoire, este de preferat ca cererea/cererile de variație să se depună cu minimum 6 luni anterior depunerii solicitării de reînnoire a autorizației, astfel încât orice completări necesare, identificate în timpul procedurii de evaluare a cererii de reînnoire, să fie depuse ulterior finalizării procedurii sub formă de variații.

Art. 17. - În vederea planificării resurselor ANMDM, periodic, deținătorul autorizației de punere pe piață informează ANMDM asupra variațiilor avute în vedere pe perioade de 6 - 12 luni.

Art. 18. - În cazul cererilor de variații grupate, tariful se calculează prin aplicarea tarifelor pentru fiecare variație individuală, în cazul variației care definește grupul (în cazul mai multor autorizații de punere pe piață pentru fiecare

autorizație din grupul afectat de variație), și pentru fiecare variație inclusă în grup, alta decât variația care definește grupul.

Art. 19. - Invalidarea sau solicitarea de reclasificare a variației nu atrage reținerea tarifului de evaluare, acesta rămânând la dispoziția deținătorului pentru plata unor servicii ulterioare.

Art. 20. - Atunci când este cazul, ANMDM procedează la regularizarea tarifului pentru variații la termenii autorizației de punere pe piață.

CAPITOLUL V

Procedura administrativă de gestionare a variațiilor de tip IA la termenii autorizației de punere pe piață

Art. 21. - În cazul unei variații de tip IA, deținătorul depune la ANMDM o cerere care conține elementele menționate în anexa IV la Regulamentul privind variațiile. Cererea se prezintă în termen de 12 luni de la punerea în aplicare a modificării.

Art. 22. - Cererea trebuie prezentată imediat după punerea în aplicare a modificării în cazul variațiilor care necesită aprobare imediată pentru supravegherea continuă a medicamentului în cauză.

Art. 23. - Condițiile care trebuie îndeplinite pentru ca o modificare să facă obiectul unei cereri de variație de tip IA și variațiile de tip IA care trebuie notificate ANMDM imediat după punerea în aplicare sunt detaliate în Ghidul de clasificare al Comisiei.

Art. 24. - Cererea pentru variație la autorizația de punere pe piață trebuie să conțină:

- a) scrisoarea de intenție;
- b) formularul de plată a tarifului de evaluare;
- c) dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină datele de identificare a variației care face obiectul plății);
- d) formular de cerere de variație completat, inclusiv detaliile autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață în cauză, precum și o descriere a tuturor modificărilor solicitate, cu menționarea datei de punere în aplicare. În cazul în care o variație este o consecință a unei variații sau este corelată cu o altă variație, trebuie furnizată o descriere a relației dintre aceste modificări în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere, dacă este cazul;
- e) referința la partea din Ghidul de clasificare al Comisiei, indicând respectarea tuturor condițiilor și cerințelor de documentare, sau referința la recomandarea publicată în conformitate cu art. 5, utilizată pentru solicitarea respectivă, dacă este cazul;
- f) toate documentele specificate în Ghidul de clasificare al Comisiei, inclusiv scrisorile de aprobare a variațiilor în UE sau în alte state membre ale UE, dacă este cazul;

g) în cazul în care modificările afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul revizuite (denumite în continuare *informațiile privind produsul*), prezentate în formatul corespunzător. În cazul în care designul și lizibilitatea ambalajelor secundare și primare sau ale prospectului sunt afectate de o modificare de tip IA, trebuie furnizate machete ori mostre în conformitate cu Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A, cap. 7, sau conform discuțiilor cu ANMDM, de la caz la caz.

Art. 25. - Pentru variațiile de tip IA privind mai multe autorizații de punere pe piață ale aceluiași deținător grupate în conformitate cu art. 7 din Regulamentul privind variațiile, trebuie depuse simultan un formular de cerere și o scrisoare de intenție comune, împreună cu documentația de susținere și cu informațiile privind produsul revizuite (dacă este cazul), pentru fiecare medicament avut în vedere.

Art. 26. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate în art. 24 lit. c) - g), deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarificare completat.

Art. 27. - În termen de 30 de zile de la data depunerii cererii, deținătorul este informat în scris de către ANMDM în legătură cu acceptarea/respingerea variației și motivarea respingerii, dacă este cazul.

Art. 28. - Lipsa unor documente din cererea de variație nu conduce la respingerea variației, dacă deținătorul furnizează documentele lipsă la cererea ANMDM, în termen de 15 zile de la data primirii solicitărilor.

Art. 29. - În cazul variațiilor de tip IA grupate, ANMDM informează explicit deținătorul privind acceptarea/respingerea fiecărei variații incluse în grup.

Art. 30. - În cazul respingerii de către ANMDM a unei cereri de variație de tip IA, deținătorul încetează aplicarea modificării imediat după primirea înștiințării.

Art. 31. - În cazul în care autorizația de punere pe piață necesită modificări, aceasta se actualizează de către ANMDM în termen de 60 de zile de la data comunicării acceptării variației, pentru modificările de tip IA care nu necesită notificare imediată, și în termen de 6 luni, pentru modificările de tip IA care necesită notificare imediată pentru supravegherea continuă a medicamentului în cauză.

CAPITOLUL VI

Procedura administrativă de gestionare a variațiilor de tip IB la termenii autorizației de punere pe piață

Art. 32. - În cazul unei variații de tip IB, deținătorul depune la ANMDM, anterior punerii în aplicare a modificării, o cerere care conține elementele menționate în anexa IV la Regulamentul privind variațiile.

Art. 33. - Regulamentul privind variațiile de Ghidul de clasificare al Comisiei prezintă exemple de variații de tip IB.

Art. 34. - Cererea pentru variație la autorizația de punere pe piață trebuie să conțină:

a) scrisoarea de intenție;
b) formularul de plată a tarifului de evaluare;
c) dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină datele de identificare a variației care face obiectul plății);

d) formularul de cerere de variație completat, inclusiv detaliile autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață în cauză, precum și o descriere a tuturor modificărilor solicitate. În cazul în care o variație este o consecință a unei variații sau este corelată cu o altă variație, trebuie furnizată o descriere a relației dintre aceste modificări în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere. În cazul în care o modificare este neclasificată, trebuie inclusă o justificare detaliată pentru solicitarea ei ca variație de tip IB;

e) referința la partea din Ghidul de clasificare al Comisiei sau referința la recomandarea publicată în conformitate cu art. 5 din Regulamentul privind variațiile, utilizată pentru solicitarea respectivă, dacă este cazul;

f) documentele de susținere a variației, incluzând orice tip de document specificat în Ghidul de clasificare al Comisiei, inclusiv scrisorile de aprobare a variațiilor în UE sau în alte state membre ale UE, dacă este cazul;

g) pentru variațiile ca urmare a modificărilor solicitate de către ANMDM, rezultate în urma noilor date prezentate, de exemplu cele rezultate în urma condițiilor survenite după obținerea autorizației sau în cadrul obligațiilor privind farmacovigilența, o copie a solicitării din partea ANMDM trebuie anexată la scrisoarea de intenție;

h) în cazul în care modificările afectează informațiile privind produsul: informațiile privind produsul revizuite, prezentate în formatul corespunzător. În cazul în care designul și lizibilitatea ambalajelor secundare și primare sau ale prospectului sunt afectate de o variație de tip IB, trebuie furnizate machete ori mostre în conformitate cu Informațiile pentru solicitanți, volumul 2A, cap. 7, sau conform discuțiilor cu ANMDM, de la caz la caz.

Art. 35. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate în art. 34 lit. c) - h), deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarificare completat.

Art. 36. - În termen de 7 zile de la data depunerii cererii, ANMDM verifică validitatea datelor depuse (încadrarea modificărilor ca variație de tip IB, prezentarea corectă și completă a datelor) și informează deținătorul privind validarea/invalidarea cererii, cu transmiterea motivelor invalidării, solicitărilor de completare sau a datei de începere a procedurii de evaluare (calendar), după cum este cazul.

Art. 37. - Atunci când modificarea propusă nu este considerată o variație de tip IB, conform Ghidului de clasificare al Comisiei, sau nu a fost clasificată ca o variație de tip IB în cadrul unei recomandări în conformitate cu art. 5 din

Regulamentul privind variațiile și ANMDM consideră că aceasta poate avea un impact considerabil asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului, deținătorul este informat în consecință și i se cere să revizuiască și să completeze cererea de variație astfel încât să fie respectate cerințele referitoare la o modificare de tip II.

Art. 38. - În termen de 30 de zile de la data de începere a procedurii de evaluare, conform calendarului comunicat, deținătorul este informat în scris de către ANMDM privind acceptarea/respingerea, în vederea completării documentației de susținere.

Art. 39. - În situația formulării unor obiecții pentru cererile de variație de tip IB, deținătorul trebuie să răspundă obiecțiilor în termen de 30 de zile de la primirea acestora, în acest caz procedura fiind oprită până la depunerea informațiilor suplimentare solicitate de ANMDM.

Art. 40. - În cazul în care deținătorul nu transmite documentele solicitate în termenul prevăzut la art. 39, cererea se consideră respinsă.

Art. 41. - În termen de 30 de zile de la data de reîncepere a procedurii de evaluare, conform noului calendar comunicat, deținătorul este informat în scris de către ANMDM privind acceptarea/respingerea definitivă a variației și motivarea respingerii, dacă este cazul.

Art. 42. - În cazul variațiilor grupate, ANMDM informează explicit deținătorul privind acceptarea/respingerea fiecărei variații incluse în grup.

Art. 43. - Respingerea nu afectează dreptul deținătorului de a redepona cererea de variație.

Art. 44. - Dacă în intervalul de timp stabilit la art. 38 și 41 ANMDM nu a formulat obiecții, cererea se consideră ca fiind aprobată.

Art. 45. - Variațiile de tip IB pot fi implementate de către deținător imediat după aprobarea acestora de către ANMDM.

Art. 46. - În cazul în care autorizația de punere pe piață necesită modificări, aceasta se actualizează de către ANMDM, în termen de 6 luni de la data comunicării aprobării variației.

CAPITOLUL VII

Procedura administrativă de aprobare a variațiilor de tip II la termenii autorizației de punere pe piață

Art. 47. - În cazul unei variații de tip II, deținătorul depune la ANMDM, anterior punerii în aplicare a modificărilor, o cerere care conține elementele menționate în anexa IV la Regulamentul privind variațiile.

Art. 48. - Regulamentul privind variațiile și Ghidul de clasificare al Comisiei stabilesc modificările care trebuie considerate variații de tip II.

Art. 49. - Cererea pentru variație de tip II la termenii autorizației de punere pe piață trebuie să conțină:

- a) scrisoarea de intenție;

- b) formularul de plată a tarifului de evaluare;
- c) dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină date de identificare a variației care face obiectul plății);
- d) formularul de cerere de variație completat, inclusiv detaliile autorizației sau autorizațiilor de punere pe piață în cauză. În cazul în care o variație este o consecință a unei variații sau este corelată cu o altă variație, trebuie furnizată o descriere a relației dintre aceste modificări în secțiunea corespunzătoare a formularului de cerere;
- e) referința la partea din Ghidul de clasificare al Comisiei sau referința la recomandarea publicată în conformitate cu art. 5, utilizată pentru solicitarea respectivă, dacă este cazul;
- f) documentele necesare pentru a susține modificarea/modificările propusă/propuse, inclusiv scrisorile de aprobare a variațiilor în UE sau în alte state membre ale UE, dacă este cazul;
- g) actualizarea sau addendumul la rezumatele privind calitatea, la sinopsisuri nonclinice și clinice, după cum este cazul. Dacă sunt prezentate rapoarte ale unor studii clinice sau nonclinice, chiar și în cazul unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente trebuie incluse în modulul 2;
- h) pentru variațiile ca urmare a modificărilor solicitate de către ANMDM rezultate în urma noilor date prezentate, de exemplu cele rezultate în urma condițiilor survenite după obținerea autorizației sau în cadrul obligațiilor privind farmacovigilența, o copie a solicitării din partea ANMDM trebuie anexată la scrisoarea de intenție;
- i) în cazul în care modificările afectează rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul: informațiile privind produsul revizuite, prezentate în formatul corespunzător. În cazul în care designul și lizibilitatea ambalajelor secundare și primare sau ale prospectului sunt afectate de o variație de tip IB, trebuie furnizate machete ori mostre în conformitate cu Instrucțiunile pentru solicitanți, volumul 2A, cap. 7, sau conform discuțiilor cu ANMDM, de la caz la caz.

Art. 50. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate în art. 49 lit. c) - i), deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarificare completat.

Art. 51. - În termen de 10 zile de la data depunerii cererii, ANMDM verifică validitatea cererii depuse și informează deținătorul privind validarea/invalidarea cererii, cu transmiterea motivelor invalidării, solicitărilor de completare sau a datei de începere a procedurii de evaluare (calendar), după cum este cazul.

Art. 52. - De regulă, în termen de 60 de zile de la data de începere/reîncepere a procedurii de evaluare, conform calendarului comunicat, deținătorul este informat, în scris, de către ANMDM privind acceptarea/respingerea variației. Această perioadă poate fi redusă, ținându-se cont de urgența problemei, în special

pentru probleme legate de siguranță, sau poate fi extinsă la 90 de zile pentru variațiile privind schimbarea sau completarea indicațiilor terapeutice.

Art. 53. - Scrisoarea de respingere a cererii de variație include motivarea respingerii.

Art. 54. - În situația formulării unor obiecții pentru cererile de variație de tip II, deținătorul trebuie să răspundă obiecțiilor în termen de 30 de zile de la primirea acestora, în acest caz procedura fiind suspendată până la depunerea informațiilor suplimentare solicitate de ANMDM. Perioade de suspendare mai lungi pot fi aprobate de către ANMDM la solicitarea justificată a deținătorului.

Art. 55. - În situația în care, ca urmare a evaluării documentației solicitate spre completare, sunt necesare noi clarificări, se poate recurge la o nouă perioadă de suspendare a procedurii cuprinsă între 30 și 60 de zile, dacă acest lucru se justifică.

Art. 56. - Solicitarea de completare este însoțită de calendarul procedurii modificat, care va indica termenul-limită de depunere a completărilor de către deținător.

Art. 57. - În cazul variațiilor grupate, ANMDM informează explicit deținătorul privind acceptarea/respingerea fiecărei variații incluse în grup.

Art. 58. - În cazul în care deținătorul nu transmite în termenul stabilit la art. 54 documentele solicitate, cererea se consideră ca fiind respinsă.

Art. 59. - Respingerea nu prejudiciază dreptul deținătorului de a redepona cererea de variație.

Art. 60. - În cazul în care autorizația de punere pe piață necesită modificări, aceasta este actualizată de către ANMDM în termen de 60 de zile de la data comunicării aprobării variației.

Art. 61. - Variațiile de tip II pot fi implementate de către deținător la 30 de zile după aprobarea acestora de către ANMDM.

CAPITOLUL VIII

Vaccinuri antigripale de uz uman

Art. 62. - Modificările cu privire la actualizarea anuală a cererilor privind vaccinurile antigripale de uz uman sunt gestionate printr-o procedură "rapidă" specială, constând în două etape:

1. evaluarea datelor administrative și calitative menționate în anexa IV la Regulamentul privind variațiile (rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul, precum și documentația chimică, farmaceutică și biologică);

2. evaluarea datelor clinice și a datelor privind stabilitatea medicamentelor.

Art. 63. - Orice modificare a vaccinurilor antigripale de uz uman, alta decât actualizările anuale, respectă procedurile de gestionare a variațiilor prevăzute în celelalte capitole ale prezentelor norme.

Art. 64. - Se recomandă deținătorilor să discute în prealabil actualizările anuale cu ANMDM.

Art. 65. - Cererea trebuie prezentată după cum urmează:

- a) scrisoarea de intenție;
- b) formularul de plată a tarifului de evaluare;
- c) dovada efectuării plății către ANMDM (copie a documentului în baza căruia s-a efectuat plata tarifului, care să conțină date de identificare a variației care face obiectul plății);
- d) actualizarea sau addendumul la rezumatele privind calitatea, la sinopsisurile nonclinice și clinice, în măsura în care sunt relevante. Dacă sunt prezentate rapoarte ale studiilor clinice sau nonclinice, chiar și în cazul unui singur astfel de raport, rezumatul sau rezumatele aferente trebuie incluse în modulul 2;
- e) datele chimico-farmaceutico-biologice de susținere a modificării propuse:
 - (i) un raport al expertului pentru documentația chimico-farmaceutico-biologică revizuit sau un addendum la raportul expertului existent. De asemenea, sunt solicitate următoarele date:
 - (ii) compoziția medicamentului;
 - (iii) formularea sau formulările din studiile clinice: formula actuală (tulpinile din noul sezon);
 - (iv) formula de fabricație: formula actuală;
 - (v) un exemplar al specificațiilor autorizate sub formă de tabel;
 - (vi) procesul de fabricație:
 - loturi de tulpini de sămânță: istoric: nivelul de pasaj, caracteristicile hemaglutininei și neuraminidazei, protocoale analitice (incluzând rezultatele studiilor pe loturile de tulpini de sămânță);
 - vracuri monovalente: procesul de fabricație, modificări specifice tulpinii, validarea etapelor critice de fabricație (tulpini noi; inactivarea, eficiența fragmentării);
 - (vii) testarea specifică de control al calității: validarea testului SRD pentru noile tulpini;
 - (viii) rezultatele analizelor lotului (vracuri monovalente): rezultatele primelor 3 vracuri monovalente din fiecare lot de sămânță de lucru pentru fiecare tulpină nouă (incluzând testul pentru neuraminidază);
 - (ix) exemplarele specificațiilor autorizate și ale metodelor analitice de testare sub formă de tabel;
 - (x) teste de stabilitate pentru substanțele active: rezultatele pentru vracurile monovalente, când sunt folosite pentru o perioadă mai lungă de un an;
 - (xi) testele de stabilitate pentru produsul finit: rezultatele privind vaccinul precedent;
 - (xii) angajamentul de raportare a datelor privind stabilitatea pentru noul vaccin, dacă nu corespunde specificațiilor;
 - (xiii) protocolul anual de testare a stabilității;
- f) date clinice care să susțină modificările propuse:
 - (i) raport al expertului pentru documentația clinico-farmacologică revizuit sau addendum la raportul expertului existent;

(ii) rezultatele studiilor clinice privind noul vaccin, transmise sub forma unui scurt raport final, care să includă: date primare, caracteristicile populației studiate (demografie, comorbiditate, comedicație), tabele standardizate pentru imunogenitate și reactogenitate. Trebuie specificat clar tipul de test serologic utilizat;

g) setul de date clinice trebuie să includă următoarele rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS): RPAS pentru perioada 1 septembrie - 30 aprilie a sezonului precedent, RPAS pentru perioada 1 mai - 31 august a penultimului sezon, informațiile revizuite privind produsul, prezentate în formatul corespunzător.

Art. 66. - Cu minimum 15 zile anterior depunerii documentelor indicate în art. 65 lit. c) - g), deținătorul depune la ANMDM scrisoarea de intenție și formularul de tarificare completat.

Art. 67. - În termen de 7 zile de la data depunerii cererii, ANMDM verifică validitatea cererii depuse și informează deținătorul privind validarea/invalidarea cererii, cu transmiterea motivelor invalidării, solicitărilor de completare sau a datei de începere a procedurii de evaluare (calendar), după cum este cazul.

Art. 68. - În termen de 45 de zile de la validarea cererii de variație, ANMDM emite scrisoarea de respingere/acceptare a datelor administrative și de calitate ale vaccinului.

Art. 69. - În situația formulării unor solicitări privind completarea documentației de susținere cu date suplimentare, deținătorul trebuie să răspundă obiecțiilor în termen de 7 zile de la primirea acestora, în acest caz procedura derulându-se în continuare.

Art. 70. - În termen de 15 zile de la data primirii scrisorii de acceptare, deținătorul depune la ANMDM documentația clinică și datele privind stabilitatea medicamentului, dacă acestea sunt solicitate.

Art. 71. - În termen de 10 zile de la primirea documentației clinice și a studiilor de stabilitate, ANMDM emite scrisoarea definitivă de acceptare/respingere a variației.

Art. 72. - În cazul în care autorizația de punere pe piață necesită modificări, aceasta se actualizează de către ANMDM.

Art. 73. - În cazul unei pandemii cu virus gripal uman, recunoscută ca atare de către Organizația Mondială a Sănătății sau Uniunea Europeană, ANMDM poate, în mod excepțional și temporar, să ia în considerare acceptarea unei variații la termenii autorizației de punere pe piață pentru vaccinurile gripale după ce a fost depusă cererea și înainte de finalizarea procedurii.

CAPITOLUL IX

Restricții urgente pentru siguranță

Art. 74. - În eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor de uz uman, deținătorul ia provizoriu măsuri restrictive urgente din motive de siguranță.

Art. 75. - Deținătorul trebuie să informeze, fără întârziere, ANMDM cu privire la măsurile restrictive care trebuie introduse.

Art. 76. - Dacă, în interval de 24 de ore după primirea respectivelor informații, ANMDM nu a ridicat niciun fel de obiecții, măsurile restrictive urgente din motive de siguranță sunt considerate ca aprobate.

Art. 77. - Restricțiile urgente pentru siguranță trebuie implementate în intervalul de timp agreat împreună cu ANMDM.

Art. 78. - Restricții urgente pentru siguranță pot fi, de asemenea, impuse de ANMDM în eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică.

Art. 79. - Cererea de variație aferentă care reflectă măsurile restrictive urgente din motive de siguranță (fie solicitate de către titular, fie impuse de către ANMDM) trebuie transmisă cât mai curând în intervalul de 15 zile de la inițierea măsurilor restrictive urgente din motive de siguranță.

CERERE
pentru variație la autorizația de punere pe piață
- model -

PROCEDURĂ NAȚIONALĂ

TIPUL VARIAȚIEI (se bifează toate opțiunile aplicabile)

- | | |
|--|--|
| ☐ Tip I_{NI} | ☐ Variație individuală |
| ☐ Tip IA | ☐ Variații grupate |
| ☐ Tip IB neclasificată¹ | |
| ☐ Tip IB clasificată¹ | |
| ☐ Tip II | |

Modificare/modificări avute în vedere (numai pentru variațiile tip IB și II, se bifează toate opțiunile aplicabile):

- ☐ **Indicație**
- ☐ **Indicație pediatrică**
- ☐ **Siguranță**
- ☐ **Urmare a restricției urgente de siguranță**
- ☐ **Calitate**
- ☐ **Variație anuală pentru vaccinul uman al gripei**
- ☐ **Alte modificări**

¹O variație este considerată „neclasificată” atunci când variația propusă nu poate fi considerată o variație minoră de tip IB, conform Ghidului de clasificare al Comisiei, sau nu a fost clasificată ca o variație de tip IB într-o recomandare în baza art. 5 din Regulamentul privind variațiile. Când una sau mai multe dintre condițiile stabilite de Ghidul de clasificare al Comisiei pentru o variație tip IA nu sunt îndeplinite, modificarea în discuție poate fi depusă ca o variație de tip IB, cu excepția cazului în care aceasta este clasificată explicit ca o variație majoră de tip II.

Denumirea și adresa solicitantului/deținătorului
autorizației de punere pe piață²:

Numele și adresa reprezentanței/persoanei
de contact:

Telefon:

Fax :

E-mail:

² Conform datelor oficiale în vigoare.

MEDICAMENTE CARE FAC OBIECTUL PREZENTEI CERERI³

Denumirea comercială a medicamentului/ medicamentelor:	Substanța/ Substanțele activă/active	Forma farmaceutică	Concentrația	Denumirea deținătorului autorizației/ autorizațiilor de punere pe piață	Numărul/Numerele autorizației/ autorizațiilor de punere pe piață ⁴

³În cazul în care această listă este foarte extinsă (mai mult de o pagină), poate fi atașată ca anexă la cererea de variație.

⁴Se vor indica numerele tuturor autorizațiilor de punere pe piață care fac obiectul cererii de variație.

TIPUL/TIPURILE MODIFICĂRII/MODIFICĂRIILOR

☐ Se atașează copia paginii/paginilor relevante din Ghidul de clasificare al Comisiei și se bifează căsuțele relevante pentru condiții și documentații.

VARIAȚII INCLUSE ÎN PREZENTA CERERE:

Numărul și denumirea variației, conform Ghidului de clasificare al Comisiei	Tipul variației
☒ a) Specifică variației care face obiectul cererii, în conformitate cu Ghidul de clasificare al Comisiei	tip

(Se va/vor selecta și include în această secțiune variația/variațiile din Lista variațiilor inclusă în prezenta anexă, în conformitate cu instrucțiunile detaliate. Se șterg toate acele modificări care nu sunt aplicabile).

SCOPUL EXACT ȘI CADRUL MODIFICĂRII ȘI JUSTIFICAREA GRUPĂRII ȘI A CLASIFICĂRII ÎN CAZUL VARIAȚIILOR NECLASIFICATE (dacă este cazul)

[Se furnizează o scurtă descriere și cadrul modificării pentru toate modificările propuse. În cazul variațiilor grupate se furnizează o scurtă justificare într-un paragraf separat. Dacă variația vizează o modificare neclasificată (fără precedent) se va include o justificare a clasificării propuse.]

PREZENT ^{5,6}	PROPUS ^{5,6}

⁵Se specifică situația curentă și propusă a textului sau specificației, inclusiv numărul din dosar al secțiunii, detaliat la nivelul necesar.

⁶Pentru modificări în RCP, etichetă sau prospect se subliniază cuvintele modificate prezentate în tabelul de mai sus sau datele se furnizează ca anexă separată.

ALTE CERERI⁷

⁷Datorită complexității, completarea acestei secțiuni nu este necesară în cazul variațiilor grupate care vizează mai multe autorizații de punere pe piață.

Variații tip II – indicație terapeutică nouă – informații referitoare la medicamente orfane:

(Se va șterge această secțiune în cazul în care nu este aplicabilă.)

EXISTĂ O SOLICITARE DE DESEMNARE PENTRU PREZENTA INDICAȚIE TERAPEUTICĂ NOUĂ?

- ☐ Nu
☐ Da

Numărul procedurii de desemnare:

- ☐ Procedură în desfășurare
☐ Procedură finalizată

Data (aaaa-ll-zz) :

Pe baza criteriului "beneficiu semnificativ":

- ☐ Da
☐ Nu

Numărul din Registrul medicamentelor orfane:

☐ Copie a Deciziei de desemnare atașată

INFORMAȚII REFERITOARE LA EXCLUSIVITATEA PE PIAȚĂ

Există un alt medicament desemnat ca medicament orfan pentru o condiție privind noua indicație propusă prin prezenta cerere de variație⁸?

- ☐ Nu
☐ Da

Se precizează numărul/numerele din Registrul medicamentelor orfane:

Dacă DA, există o autorizație de punere pe piață în UE pentru alt medicament desemnat medicament orfan?

- ☐ Nu
☐ Da

Se precizează:

- Denumirea, concentrația, forma farmaceutică a medicamentului autorizat:
- Denumirea deținătorului autorizației de punere pe piață:
- Numărul/Numerele autorizației/autorizațiilor de punere pe piață:
- Data autorizării:

Dacă DA, medicamentul care face obiectul prezentei cereri de variație este considerat "similar" oricărui medicament desemnat medicament orfan autorizat? (în conformitate cu definiția din art. 3 al Regulamentului (CE) 847/2000 al Comisiei din 27 aprilie 2000 de stabilire a dispozițiilor de aplicare a criteriilor pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan și a definițiilor termenilor „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică”)

- ☐ Nu (modulul 1.7.1 va fi completat)
☐ Da (modulele 1.7.1 și 1.7.2 vor fi completate)

⁸ După cum este publicat de către Comisia Europeană (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/index.htm>)

Variații tip II – cerințe pentru medicamente de uz pediatric:

(Secțiunea va fi completată doar pentru variațiile privind o nouă indicație sau variațiile de implementare a PIP.)

- ☐ **ARTICOLUL 8 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC ESTE APLICABIL ACESTEI VARIAȚII, DEOARECE:**
(NOTĂ: Nu se aplică în cazul medicamentelor cu utilizare bine stabilită, generice, hibride și biosimilare și medicamentelor din plante cu utilizare tradițională.)
 - ☐ Cererea se referă la o indicație terapeutică nouă pentru un medicament autorizat care:
 - ☐ este protejat de un certificat suplimentar de protecție a datelor în baza Regulamentului (CEE) nr. 1.768/92 al Consiliului din 18 iunie 1992 privind instituirea unui certificat suplimentar de protecție pentru medicamente
 - ☐ este protejat de un brevet care susține obținerea unui certificat suplimentar de protecție
 - ☐ Cererea se referă la o procedură anterioară/în desfășurare/paralelă care determină aplicarea prevederilor art. 8. Numărul procedurii:
- ☐ **CEREREA NU CADE SUB INCIDENȚA PREVEDERILOR ART. 8 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC.**
- ☐ **CEREREA SE REFERĂ LA UN MEDICAMENT PENTRU CARE ESTE APLICABIL ART. 7 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC.**
- ☐ **CEREREA SE REFERĂ LA O NOUĂ INDICAȚIE PENTRU UN MEDICAMENT DE UZ PEDIATRIC AUTORIZAT (Paediatric Use Marketing Authorisation - PUMA).**
- ☐ **CEREREA SE REFERĂ LA STUDII PEDIATRICE DEPUSE ÎN CONFORMITATE CU ART. 45 ȘI 46 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC.**

CEREREA INCLUDE:

- | | |
|--|---|
| ☐ PIP | Numărul/Numerele deciziei/deciziilor PIP: |
| ☐ Exceptarea specific produsului | Numărul deciziei de exceptare: |
| ☐ Exceptarea de clasă | Numărul deciziei de exceptare: |
- (NOTĂ: O copie a deciziei PIP/de exceptare trebuie inclusă în modulul 1.10.)

CEREREA A FĂCUT OBIECTUL VERIFICĂRII CONFORMITĂȚII PIP?

- ☐ Nu
- ☐ Da

Dacă DA, se vor indica:

- ☐ numărul opiniei PDCO privind conformitatea:
- ☐ documentul de referință al autorității competente:

(NOTĂ: Dacă sunt disponibile, o copie a opiniei PDCO însoțită de raport, documentul emis de autoritatea competentă, raportul de conformitate al propunătorului trebuie incluse în modulul 1.10.)

- ☐ Sumarul rezultatelor PIP sub formă tabelară este disponibil în modulul 1.10.

Variații tip II – extinderea exclusivității datelor/pe piață:

(Se va șterge această secțiune în cazul în care nu este aplicabilă.)

PREZENTA SOLICITARE ESTE SUSȚINUTĂ ȘI DE URMĂTOARELE ARTICOLE DIN LEGEA NR. 95/2006 PRIVIND REFORMA ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII, CU MODIFICĂRILE ȘI COMPLETĂRILE ULTERIOARE, TITLUL XVII - MEDICAMENTUL:

○ Articolul 704 alin. (1) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, titlul XVII (un an de exclusivitate pe piață pentru o nouă indicație)

○ Articolul 704 alin. (5) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, titlul XVII (un an de exclusivitate a datelor pentru o nouă indicație)

○ Articolul 785 din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, titlul XVII (un an de exclusivitate a datelor pentru schimbarea clasificării)

(NOTĂ: *Justificarea de solicitare privind extinderea exclusivității datelor trebuie inclusă în modulul 1.5.3.*)

Sunt incluse, unde este aplicabil, următoarele propuneri tip text (anexe) actualizate, care privesc informațiile despre produs:

- ☐ Rezumatul caracteristicilor produsului
- ☐ Etichetare
- ☐ Prospect
- ☐ Machete⁹
- ☐ Specimene⁹

⁹A se vedea cap. 7 din volumul 2A din Notice to Applicants.

Declarația propunătorului:

Prezint o cerere de modificare a autorizației/autorizațiilor de punere pe piață de mai sus în acord cu propunerile menționate anterior.

Declar că (*Se marchează declarațiile corespunzătoare*):

- ☐ Nu sunt alte modificări decât cele identificate în această cerere (cu excepția variațiilor paralele; asemenea variații paralele sunt specificate în secțiunea „ALTĂ CERERE/ALTE CERERI”).
- ☐ Unde este cazul, sunt îndeplinite toate condițiile stabilite pentru variația/variațiile în discuție.
- ☐ În cazul variațiilor tip IA: documentele necesare conform tipului de modificare propus au fost transmise.
- ☐ Tariful de evaluare a fost plătit.
- ☐ În cazul variațiilor grupate care afectează mai mult de o autorizație de punere pe piață: autorizațiile de punere pe piață aparțin aceluiași deținător.

Schimbarea/Schimbările va/vor fi aplicată/aplicate începând cu¹⁰: ☐

Următoarea serie de producție/Următoarea tipărire

☐ Data

¹⁰Se va completa doar în cazul variațiilor de tip IB și tip II.

LISTA VARIAȚIILOR (se va șterge imediat după completarea cererii)

Variația/Variațiile aplicabile va/vor fi selectată/selectate din prezenta listă, astfel:

Se va/vor include doar modificarea/modificările care face/fac obiectul cererii de variație.

În cazul cererilor pentru variații neclasificate (fără precedent) propunătorul trebuie să declare aceste variații ca „altă variație” („z”) utilizând secțiunea din listă care corespunde celei mai detaliate descrieri a modificării, inclusiv tipul variației propus în acest caz. Se va indica dacă variația a făcut obiectul unei proceduri în baza art. 5 din Regulamentul Comisiei (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar. Exemple de astfel de variații z) sunt incluse în cadrul unui număr relevant de titluri de variații și secțiuni.

În cazul variațiilor tip IA trebuie declarată data punerii acestora în aplicare de către deținătorul autorizației de punere pe piață.

Detalii complete privind scopul exact al variației trebuie furnizate în secțiunea corespunzătoare din cerere.

Exemple de prezentare:)*

1. Cerere pentru schimbare în afara limitelor aprobate ale specificației pentru substanța activă

B.I.b.1 Schimbarea specificației pentru o substanță activă sau un material de start/produs intermediar/reactiv folosit în procesul de fabricație a substanței active	Tipul variației
☒ f) Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificațiilor pentru substanța activă	II

2. Cerere pentru o variație neclasificată (fără precedent) privind limitele specificate pentru substanța activă

B.I.b.1 Schimbarea specificației pentru o substanță activă sau un material de start/produs intermediar/reactiv folosit în procesul de fabricație a substanței active	Tipul variației	
☒ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

3. Cerere pentru o variație neclasificată (fără precedent) privind controlul substanței active

B.I.b Schimbare în controlul a substanței active	Tipul variației	
☒ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

Se șterg toate acele modificări care nu sunt aplicabile.

**) Exemplele sunt reproduse în facsimil.*

A. Schimbări administrative	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

	Tipul variației	
☐ A.1 Schimbarea denumirii și/sau adresei deținătorului autorizației de punere pe piață	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

	Tipul variației
☐ A.2 Schimbarea numelui medicamentului	IB

	Tipul variației	
☐ A.3 Schimbarea denumirii substanței active	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

	Tipul variației	
☐ A.4 Schimbarea denumirii și/sau adresei unui loc de fabricație (inclusiv locul pentru controlul seriei, când este cazul) sau furnizorului substanței active, a materialului de start, reactivului sau produsului intermediar (dacă sunt specificate în dosar), în cazul în care nu este disponibil certificat de conformitate cu Ph.Eur.	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

A.5 Schimbarea denumirii și/sau adresei producătorului medicamentului finit, inclusiv locul pentru controlul seriei	Tipul variației	
☐ a) Producător responsabil de eliberarea seriei	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b) Restul producătorilor	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

	Tipul variației	
☐ A.6 Schimbarea codului ATC	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

	Tipul variației	
☐ A.7 Renunțare la oricare loc de fabricație [inclusiv locul de fabricație pentru substanța activă, produsul intermediar sau medicamentul finit, locul pentru ambalare, producătorul responsabil de eliberarea seriei, locul pentru controlul seriei sau furnizorul unui material de start, reactiv sau excipient (dacă sunt specificate în dosar)]	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.a Schimbare în fabricația substanței active	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

B.I.a.1 Schimbare la nivelul producătorului materialului de start/reactivului/produsului intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active sau schimbare la nivelul producătorului substanței active (inclusiv locul pentru controlul seriei, dacă este cazul) în cazul în care nu există certificat de conformitate cu Ph.Eur.		Tipul variației		
☐ a)	Producătorul propus face parte din același grup farmaceutic cu producătorul deja autorizat	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Adăugarea unui producător nou al substanței active, pe baza unui dosar de bază al produsului pentru substanța activă (ASMF)	II		
☐ c)	Producătorul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație fundamental diferite, care pot conduce la modificări importante ale caracteristicilor de calitate ale substanței active, cum ar fi profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților, care necesită calificare, sau proprietățile fizico-chimice, cu influență asupra biodisponibilității.	II		
☐ d)	Producător nou de material pentru care este necesară o evaluare a siguranței virale și/sau a riscului TSE.	II		
☐ e)	Schimbarea se referă la o substanță activă biologică sau un material de start/reactiv/produs intermediar utilizat în fabricarea unui medicament biologic/imunologic.	II		
☐ f)	Schimbare în procedura de testare pentru substanța activă - înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.a.2 Schimbări în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației		Data aplicării:
☐ a)	Schimbare minoră în procesul de fabricație a substanței active .	☐ IA	☐ IB ⁹	
☐ b)	Schimbare majoră în procesul de fabricație a substanței active, care poate avea urmări semnificative asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului .	II		
☐ c)	Schimbarea se referă la o substanță biologică/immunologică sau la utilizarea unei substanțe derivate chimic diferită în fabricarea unui medicament biologic/immunologic, fără a avea legătură cu un protocol.	II		
☐ d)	Schimbarea se referă la un medicament din plante medicinale, fiind modificate oricare dintre următoarele: sursa geografică, etapele sau procesul de fabricație.	II		
☐ e)	Schimbare minoră adusă secțiunii confidențiale/închise a DSSA	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.a.3 Schimbare în mărimea (inclusiv interval de mărime) seriei substanței active sau a produsului intermediar		Tipul variației		
☐ a)	Creștere de până la de 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobate la momentul autorizării	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Reducerea la scară	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ c)	Schimbarea impune evaluarea comparabilității unei substanțe active biologice/imunologice	II		
☐ d)	Creștere mai mare de 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobate la momentul autorizării	IB		

☐ e)	Cantitatea substanței active biologice/imunologice crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, dublarea liniei)	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.a.4 Schimbare în testările interfazice sau schimbarea limitelor aplicate în timpul procesului de fabricație a substanței active		Tipul variației		
☐ a)	Restrângere a limitelor interfazice	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Adăugare a unor noi testări și limite	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ c)	Eliminare a unui test nesemnificativ	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ d)	Extindere a limitelor aprobate, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	II		
☐ e)	Eliminare a unui test interfazic, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	II		
☐ f)	Adăugare sau înlocuire a unui test interfazic ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.a.5 Schimbări ale substanței active a unui vaccin uman al gripei sezoniere, pre-pandemice sau pandemice	Tipul variației
☐ a) Înlocuirea tulpinii/tulpinilor într-un vaccin uman al gripei sezoniere, pre-pandemice sau pandemice	II

B.I.b Schimbare în controlul substanței active		Tipul variației
☐ z) Altă variație		☐ IA ☐ IB ☐ II ☐ Art 5 Data aplicării:

B.I.b.1 Schimbare a specificației pentru o substanță activă sau un material de start/produs intermediar/reactiv folosit în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației în cazul medicamentelor care fac obiectul eliberării oficiale a seriilor	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Restrângere a limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ c)	Adăugarea unui nou parametru de testare la specificație și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ d)	Eliminarea unui parametru de testare nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ e)	Eliminarea unui parametru de testare, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active sau/și a medicamentului finit	II		
☐ f)	Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificațiilor pentru substanța activă	II		
☐ g)	Extinderea limitelor aprobate ale specificațiilor pentru un material de start/produs intermediar, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active și/sau a medicamentului finit	II		
☐ h)	Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția substanțelor active biologice sau imunologice) a unui parametru de testare ca urmare a unor probleme de siguranță sau calitate	IB		

☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:
---	---	---

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.b.2 Schimbare în procedura de testare a substanței active sau a unui material de start/reactiv/produs intermediar folosit în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației	
☐ a) Schimbare minoră în procedura de testare autorizată		☐ IA	☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ b) Eliminarea unei proceduri de testare pentru substanța activă sau un material de start/reactiv/produs intermediar, în cazul în care o procedură de testare alternativă a fost deja autorizată		☐ IA	☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ c) Alte schimbări în procedura de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) pentru un reactiv, fără efect semnificativ asupra calității globale a substanței active		☐ IA	☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ d) Schimbare (înlocuire) a unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice sau a unei metode ce utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică, cum ar fi secvențierea peptidelor, a glucidelor, etc.		II	
☐ e) Alte schimbări în procedura de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) pentru o substanță activă sau un material de start/produs intermediar		IB	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.c Schimbare în sistemul de închidere a recipientului substanței active	Tipul variației
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II ☐ Art 5 Data aplicării:

B.I.c.1 Schimbare în ambalajul primar al substanței active	Tipul variației
☐ a) Compoziția calitativă și/sau cantitativă	☐ IA ☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ b) Compoziția calitativă și/sau cantitativă în cazul unei substanțe active biologice/imunologice sterile și necongelată	II
☐ c) Substanțe active lichide (nesterile)	IB
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II ☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.c.2 Schimbare în specificațiile ambalajului primar al substanței active	Tipul variației
☐ a) Restrângerea limitelor specificațiilor	☐ IA ☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ b) Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA ☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ c) Eliminarea unui parametru de testare nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)	☐ IA ☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare ca urmare a unor probleme de siguranță sau calitate	IB
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II ☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.c.3 Schimbare în cadrul procedurii de testare a ambalajului primar al substanței active	Tipul variației
☐ a) Schimbare minoră în procedura de testare autorizată	☐ IA ☐ IB ⁹ Data aplicării:
☐ b) Alte schimbări în procedura de testare (inclusiv înlocuire sau	☐ IA ☐ IB ⁹ Data aplicării:

adăugare)			
☐ c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul în care o procedură de testare alternativă a fost deja autorizată	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.d.1 Schimbare în perioada de retestare/păstrare sau în condițiile de păstrare ale substanței active atunci când un certificat de conformitate cu Ph.Eur. care să acopere această perioadă nu a fost depus la dosarul aprobat			Tipul variației		
a) Perioada de retestare/păstrare					
☐	1.	Restrângere	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐	2.	Extindere a perioadei de retestare prin extrapolarea rezultatelor studiului de stabilitate care nu este în conformitate cu ghidurile ICH *	II		
☐	3.	Extinderea perioadei de păstrare pentru o substanță activă biologică/imunologică care nu este în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat	II		
☐	4.	Extindere sau introducere a unei perioade de retestare/păstrare susținută de date de stabilitate în timp real	IB		
b) Condiții de păstrare					Data aplicării:
☐	1.	Schimbare la condiții de păstrare mai restrictive ale substanței active	☐ IA	☐ IB ⁹	
☐	2.	Schimbare în condițiile de păstrare ale substanțelor active biologice/imunologice atunci când studiile de stabilitate nu au fost efectuate în conformitate cu protocolul de stabilitate aprobat	II		
☐	3.	Schimbare în condițiile de păstrare ale substanței active	IB		
☐	z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.I.e.1 Introducerea unui spațiu de proiectare (design space) sau extinderea spațiului de proiectare aprobat, cu privire la:	Tipul variației
☐ a) O operație unitară în procesul de fabricație a substanței active, inclusiv testele și/sau procedurile de testare interfazice efectuate în cursul procesului rezultate	II
☐ b) Proceduri de testare pentru materialele de start/reactivii/produșii intermediari și/sau substanța activă	II

☐ B.I.e.2 Introducerea unui protocol postautorizare de management (gestionare) a schimbărilor în cazul substanței active	Tipul variației
	II

☐ B.I.e.3 Eliminarea unui protocol de management (gestionare) a schimbărilor autorizat în cazul substanței active	Tipul variației	Data aplicării:
	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.a Schimbare în descrierea și compoziția medicamentului finit	Tipul variației	☐ Art 5 Data aplicării:
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	

B.II.a.1 Schimbare sau adăugare referitoare la inscripționările, ștanțările sau alte marcaje inclusiv înlocuirea sau adăugarea de cerneluri pentru marcarea produsului	Tipul variației
---	------------------------

☐ a)	Schimbări în inscripționări, ștanțări sau alte marcaje	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Schimbări ale liniei/liniilor mediane destinată/destinate divizării în doze egale	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.a.2 Schimbare în forma și dimensiunile formei farmaceutice		Tipul variației	
☐ a)	Comprimate cu eliberare imediată, capsule, supozitoare sau ovule	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Forme farmaceutice gastro-rezistente, cu eliberare modificată sau prelungită, și comprimate prevăzute cu linie mediană cu rol de divizare în doze egale	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.a.3 Schimbări în compoziția (excipienții) medicamentului		Tipul variației	
a) Schimbări în compoziția sistemului de aromatizare sau colorare			
☐ 1.	Adăugare, eliminare sau înlocuire	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ 2.	Creștere sau scădere	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:
b) Alți excipienți			
☐ 1.	Orice modificare minoră a compoziției cantitative a medicamentului cu privire la excipienți	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ 2.	Schimbări calitative sau cantitative în cazul unuia sau mai multor excipienți, ce pot avea un efect semnificativ asupra siguranței, calității sau eficacității medicamentului	II	
☐ 3.	Schimbare în ce privește un medicament biologic/imunologic	II	
☐ 4.	Orice excipient nou care include utilizarea materialelor de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea siguranței virale sau a riscului TSE	II	
☐ 5.	Schimbare susținută de un studiu de bioechivalență	II	
☐ 6.	Înlocuirea unui singur excipient cu un excipient comparabil, cu aceleași caracteristici funcționale și în proporții similare	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.a.4 Schimbare în masa filmului de acoperire a formelor farmaceutice orale sau schimbare în masa învelișului capsulelor		Tipul variației	
☐ a)	Forme farmaceutice solide orale	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Forme farmaceutice gastro-rezistente, cu eliberare modificată sau prelungită pentru care stratul de acoperire reprezintă factor critic în mecanismul de eliberare	II	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

	Tipul variației
☐ B.II.a.5 Schimbare în concentrația unui medicament parenteral unidoză, în cazul în care cantitatea de substanță activă pe unitatea dozată rămâne aceeași	II

	Tipul variației
☐ B.II.a.6 Eliminare din cutie a ambalajului primar conținând solventul/diluantul	IB

B.II.b Schimbare în fabricația medicamentului finit	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

B.II.b.1 Înlocuire sau adăugare a unui loc de fabricație pentru o parte sau întreg procesul de fabricație al medicamentului finit	Tipul variației	
☐ a) Loc pentru ambalare secundară	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b) Loc pentru ambalare primară	☐ IA _{NI} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ c) Orice loc de fabricație, cu excepția producătorului responsabil de eliberarea seriei, locul pentru controlul seriei și locul pentru ambalare secundară pentru medicamente biologice/immunologice	II	
☐ d) Loc de fabricație care necesită inspecție inițială sau specifică produsului	II	
☐ e) Orice loc de fabricație cu excepția producătorului responsabil de eliberarea seriei, locul pentru controlul seriei și locul pentru ambalare secundară pentru medicamente nesterile	IB	
☐ f) Orice loc de fabricație cu excepția producătorului responsabil de eliberarea seriei, locul pentru controlul seriei și locul pentru ambalare secundară pentru medicamente sterile fabricate cu utilizarea unei metode aseptice, cu excepția medicamentelor biologice/immunologice	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.b.2 Schimbare în eliberarea seriei și controlul de calitate al medicamentului finit	Tipul variației	
☐ a) Înlocuire sau adăugare a unui loc de fabricație în care se efectuează controlul/testarea seriilor	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b) Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil de eliberarea seriei		
☐ 1. Nu include controlul/testarea seriei	☐ IA _{IN} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ 2. Include controlul/testarea seriei	☐ IA _{IN} ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ 3. Include controlul/testarea seriei pentru un medicament biologic/immunologic și una dintre metodele de testare utilizate la locul de testare este o metodă biologică/immunologică/imunochimică	II	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.b.3 Schimbare în procesul de fabricație a medicamentului finit	Tipul variației	
☐ a) Schimbare minoră în procesul de fabricație a unei forme farmaceutice orale, solide, cu eliberare imediată	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b) Schimbări majore ale procesului de fabricație care pot avea un efect semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului	II	
☐ c) Produsul este un medicament biologic/immunologic și schimbarea necesită evaluarea comparabilității	II	
☐ d) Introducerea unei metode de sterilizare finale nonstandard	II	
☐ e) Introducerea sau creșterea supradozării pentru substanța activă	II	
☐ f) Schimbare minoră în procesul de fabricație a unei suspensii apoase de uz oral	IB	

☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:
---	---	---

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.b.4 Schimbare în mărimea seriei de fabricație (inclusiv intervale ale mărimii seriei) a medicamentului finit		Tipul variației		
☐ a)	Creștere de până la de 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobate la momentul autorizării	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Reducerea la scară până la de 10 ori	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ c)	Schimbarea necesită evaluarea comparabilității unui medicament biologic/immunologic	II		
☐ d)	Schimbarea se referă la toate celelalte forme farmaceutice obținute prin procese de fabricație complexe	II		
☐ e)	Creștere mai mare de 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobate la momentul autorizării pentru forme farmaceutice cu eliberare imediată	IB		
☐ f)	Scara de producție a unui medicament biologic/imunologic este crescută/scăzută fără modificări ale procesului de fabricație (de exemplu, dublarea liniei)	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.b.5 Schimbare în testările interfazice sau schimbarea limitelor aplicate în timpul procesului de fabricație a medicamentului finit		Tipul variației		
☐	a) Restrângerea limitelor interfazice	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐	b) Adăugarea unor noi testări și limite	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐	c) Eliminarea unui test nesemnificativ	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐	d) Eliminarea unui test interfazic, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului finit	II		
☐	e) Extinderea limitelor interfazice aprobate, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului finit	II		
☐	f) Adăugare sau înlocuire a unui test interfazic ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.c Schimbare în controlul excipienților din medicamentul finit	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

B.II.c.1 Schimbare în specificația unui excipient		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ c)	Eliminarea unui parametru de testare nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ d)	Schimbare în afara limitelor aprobate ale specificațiilor	II		
☐ e)	Eliminarea unui parametru de testare, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului finit	II		

☐ f)	Adăugare sau înlocuire a unui parametru de testare ca urmare a unor probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.c.2 Schimbare în procedura de testare a unui excipient		Tipul variației	
☐ a)	Schimbare minoră a unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ b)	Eliminarea unei proceduri de testare în cazul în care o procedură de testare alternativă a fost deja autorizată	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ c)	Înlocuirea unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice sau a unei metode ce utilizează un reactiv biologic	II	
☐ d)	Alte schimbări în procedura de testare (inclusiv înlocuire sau adaugare)	IB	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.c.3 Schimbarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc TSE		Tipul variației	
☐ a)	De la un material cu risc TSE la un material vegetal sau sintetic		
☐ 1.	Pentru excipienți sau reactivi care nu sunt utilizați în procesul de fabricație a unei substanțe biologice/imunologice sau a unui medicament biologic/imunologic	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ 2.	Pentru excipienți sau reactivi care sunt utilizați în procesul de fabricație a unei substanțe active biologice/imunologice sau a unui medicament biologic/imunologic	IB	
☐ b)	Schimbare sau introducere a unui material cu risc TSE sau înlocuire a unui material cu risc TSE cu un alt material cu risc TSE, pentru care nu există certificat de conformitate TSE	II	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.c.4 Schimbare în sinteza sau recuperarea unui excipient nedescris în farmacopee (Dacă a fost descrisă în dosar)		Tipul variației	
☐ a)	Schimbare minoră în sinteza sau recuperarea unui excipient nedescris în farmacopee	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ b)	Specificațiile sunt modificate sau caracteristicile fizico-chimice ale excipientului se modifică, ceea ce poate afecta calitatea medicamentului finit	II	
☐ c)	Excipientul este o substanță biologică/imunologică	II	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.d Schimbare în controlul medicamentului finit		Tipul variației	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

B.II.d.1 Schimbare în specificația medicamentului finit		Tipul variației	
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ b)	Restrângerea limitelor specificației pentru medicamente care fac obiectul eliberării oficiale a seriei	☐ IA _{IN}	☐ IB ⁹
☐ c)	Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ⁹

☐ d)	Eliminarea unui parametru de testare nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ e)	Schimbarea în afara limitelor aprobate ale specificației	II		
☐ f)	Eliminarea unui parametru de testare, ce poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului finit	II		
☐ g)	Adăugare sau înlocuire a unui parametru de testare ca urmare a unor probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.d.2 Schimbare în procedura de testare a medicamentului finit			Tipul variației		
☐	a)	Schimbări minore pentru o procedură de testare aprobată	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐	b)	Eliminarea unei proceduri de testare în cazul în care o procedură de testare alternativă a fost deja autorizată	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐	c)	Înlocuirea unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice sau a unei metode ce utilizează un reactiv biologic	II		
☐	d)	Alte schimbări în procedura de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	IB		

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

	Tipul variației
☐ B.II.d.3 Variații referitoare la introducerea eliberării în timp real sau a eliberării parametrice în fabricația medicamentului finit	II

B.II.e Schimbare în sistemul de închidere a recipientului medicamentului finit	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

B.II.e.1 Schimbare în ambalajul primar al medicamentului finit		Tipul variației		
a) Compoziția calitativă și cantitativă				Data aplicării:
☐	1. Forme farmaceutice solide	☐ IA	☐ IB ⁹	
☐	2. Forme farmaceutice semisolide și lichide nesterile	IB		
☐	3. Medicamente sterile și medicamente biologice/imunologice	II		
☐	4. Variația se referă la un ambalaj cu o capacitate de protecție mai redusă, care determină modificări ale condițiilor de păstrare și/sau o restrângere a termenului de valabilitate	II		
b) Tipul de ambalaj				
☐	1. Forme farmaceutice solide, semisolide și lichide nesterile	IB		
☐	2. Medicamente sterile și medicamente biologice/imunologice	II		
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.e.2 Schimbare în specificațiile ambalajului primar al medicamentului finit		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b)	Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:

☐ c)	Eliminarea unui parametru de testare nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ d)	Adăugare sau înlocuire a unui parametru de testare ca urmare a unor probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.e.3 Schimbare în procedura de testare a ambalajului primar al medicamentului finit		Tipul variației	
☐ a)	Schimbări minore pentru o procedură de testare aprobată	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ b)	Alte schimbări pentru o procedură de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ c)	Eliminarea unei proceduri de testare în cazul în care o procedură de testare alternativă a fost deja autorizată	☐ IA	☐ IB ⁹

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.e.4 Schimbare în forma și dimensiunile sistemului de închidere a recipientului (ambalaj primar)		Tipul variației	
☐ a)	Medicamente nesterile	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ b)	Schimbarea formei sau dimensiunilor afectează o parte importantă a materialului ambalajului, ceea ce poate avea un efect semnificativ asupra livrării, utilizării, siguranței sau stabilității medicamentului finit	II	
☐ c)	Medicamente sterile	IB	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.e.5 Schimbare în mărimea ambalajului medicamentului finit		Tipul variației	
☐ a)	Schimbare în numărul de unități (de exemplu, numărul de comprimate, fiole, etc.) dintr-un ambalaj		
☐ 1.	Schimbare în limitele curente aprobate pentru mărimile de ambalaj	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐ 2.	Schimbare în afara limitelor curente aprobate pentru mărimile de ambalaj	IB	
☐ b)	Eliminarea unei/unor mărimi de ambalaj	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ c)	Schimbare în masa de umplere/volumul de umplere a medicamentelor parenterale sterile multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială) și medicamentelor parenterale multidoză sterile biologice/imunologice	II	
☐ d)	Schimbare în masa de umplere/volumul de umplere a medicamentelor nonparenterale multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială)	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.e.6 Schimbare în orice parte a materialului de ambalaj primar care nu se află în contact cu formularea medicamentului finit [culoarea capselor flip-off, inelele cu codul de culoare de pe fiole, schimbare a tecii pentru ac (folosirea unui material plastic diferit)]		Tipul variației	
☐ a)	Schimbare care afectează informațiile produsului	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹

☐ b)	Schimbare care nu afectează informațiile produsului	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
-----------------------------	---	-----------------------------	--	-----------------

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.e.7 Schimbarea furnizorului componentelor sau dispozitivelor ambalajului (dacă acesta a fost declarat în dosar)		Tipul variației	
☐ a)	Eliminarea unui furnizor	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ b)	Înlocuire sau adăugare a unui furnizor	☐ IA	☐ IB ⁹
☐ c)	Orice schimbare a furnizorilor spațiatoarelor pentru inhalatoarele cu doză măsurată	II	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.f.1 Schimbare în termenul de valabilitate sau condițiile de păstrare ale medicamentului finit		Tipul variației	
a) Restrângere a termenului de valabilitate a medicamentului finit			
☐	1. După ambalarea pentru comercializare	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐	2. După prima deschidere	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐	3. După diluare sau reconstituire	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
b) Extinderea termenului de valabilitate a medicamentului finit			
☐	1. După ambalarea pentru comercializare (susținută de date de stabilitate în timp real)	IB	
☐	2. După prima deschidere (susținută de date de stabilitate în timp real)	IB	
☐	3. După diluare sau reconstituire (susținută de date de stabilitate în timp real)	IB	
☐	4. Extinderea termenului de valabilitate pe baza extrapolării datelor de stabilitate care nu sunt în conformitate cu ghidurile ICH*	II	
☐	5. Extinderea termenului de valabilitate pentru un medicament biologic/imunologic în acord cu un protocol de stabilitate aprobat	IB	
☐ c)	Schimbare în condițiile de păstrare ale medicamentelor biologice, atunci când studiile de stabilitate nu au fost efectuate în acord cu un protocol de stabilitate aprobat	II	
☐ d)	Schimbare în condițiile de păstrare a medicamentului finit sau a medicamentului diluat/reconstituit	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.II.g.1 Introducerea unui spațiu de proiectare (design space) sau extinderea spațiului de proiectare aprobat pentru medicamentul finit, cu excepția medicamentelor biologice, cu privire la:		Tipul variației
☐ a)	Una sau mai multe operații unitare în procesul de fabricație a medicamentului finit, inclusiv testele și/sau procedurile de testare efectuate în cursul procesului rezultate	II
☐ b)	Proceduri de testare pentru excipienți/produși intermediari și/sau medicamentul finit	II

	Tipul variației
☐ B.II.g.2 Introducerea unui protocol postautorizare de management (gestionare) al schimbărilor referitoare la medicamentul finit	II

☐ B.II.g.3 Eliminarea unui protocol autorizat de management (gestionare) a schimbărilor referitoare la medicamentul finit	Tipul variației		Data aplicării:
	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.III.1 Depunerea unui certificat de conformitate cu Ph.Eur. nou sau revizuit: - Pentru o substanță activă - Pentru un material de start/reactiv/produs intermediar folosit în procesul de fabricație a substanței active - Pentru un excipient		Tipul variației	
a) Certificat de conformitate cu Ph. Eur.			
☐	1. Certificat nou de la un producător deja autorizat	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐	2. Certificat revizuit de la un producător deja autorizat	☐ IA	☐ IB ⁹
☐	3. Certificat nou de la un producător nou (înlocuire sau adăugare)	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
b) Certificat TSE de conformitate cu Ph. Eur pentru o substanță activă/material de start/reactiv/produs intermediar/excipient			
☐	1. Certificat nou pentru o substanță activă de la un producător nou sau deja autorizat	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐	2. Certificat nou pentru un material de start/reactiv/produs intermediar/excipient de la un producător nou sau deja autorizat	☐ IA	☐ IB ⁹
☐	3. Certificat revizuit de la un producător deja autorizat	☐ IA	☐ IB ⁹

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.III.2 Schimbare pentru corespondența cu Ph. Eur. sau cu farmacopeea națională a unui stat membru		Tipul variației	
a) Schimbarea specificației/specificațiilor unei substanțe nedescrise anterior într-o farmacopee europeană pentru a corespunde cu Ph.Eur. sau cu farmacopeea națională a unui stat membru			
☐	1. Substanța activă	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐	2. Excipient/material de start al unei substanțe active	☐ IA	☐ IB ⁹
☐	b) Schimbare pentru a corespunde cu monografia relevantă actualizată a Ph.Eur. sau a farmacopeei naționale a unui stat membru	☐ IA	☐ IB ⁹
☐	c) Schimbare în specificațiile conforme cu farmacopeea națională a unui stat membru pentru a corespunde cu Ph. Eur.	☐ IA	☐ IB ⁹

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.IV Schimbare în dispozitivele medicale		Tipul variației	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5
		Data aplicării:	

B.IV.1 Schimbarea unui dispozitiv de dozare sau administrare		Tipul variației	
a) Adăugare sau înlocuire a unui dispozitiv care nu este parte integrată a unui ambalaj primar			
☐	1. Dispozitiv cu marca CE	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐	2. Neaplicabil medicamentelor de uz uman	IB	
☐	3. Spațiator pentru inhalatoarele cu doză măsurată	II	
☐	b) Eliminarea unui dispozitiv	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐	c) Adăugare sau înlocuire a unui dispozitiv care este parte integrată a unui ambalaj primar	II	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.IV.2 Neaplicabil medicamentelor de uz uman	
---	--

B.IV.3 Neaplicabil medicamentelor de uz uman	
---	--

B.V.a.1 Includere în dosarul unui medicament a unui dosar de bază al plasmelor (Plasma Master File - PMF) nou, actualizat sau revizuit (procedura PMF etapa a doua)		Tipul variației	
☐ a)	Prima includere a unui nou PMF care afectează proprietățile medicamentului finit	II	
☐ b)	Prima includere a unui nou PMF care nu afectează proprietățile medicamentului finit	IB	
☐ c)	Includerea unui PMF actualizat/revizuit când schimbările afectează proprietățile medicamentului finit	IB	
☐ d)	Includerea unui PMF actualizat/revizuit când schimbările nu afectează proprietățile medicamentului finit	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
Data aplicării:			

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.V.a.2 Includere în dosarul unui medicament a unui dosar de bază al antigenului (Vaccine Antigen Master File - VAMF) nou, actualizat sau revizuit (procedura VAMF etapa a doua)		Tipul variației	
☐ a)	Prima includere a unui nou VAMF	II	
☐ b)	Includerea unui VAMF actualizat/revizuit, când schimbările afectează proprietățile medicamentului finit	IB	
☐ c)	Includerea unui VAMF actualizat/revizuit, când schimbările nu afectează proprietățile medicamentului finit	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
Data aplicării:			

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.V.b.1 Actualizarea dosarului privind calitatea în urma unei decizii a Comisiei în conformitate cu procedurile prevăzute la art. 30 și 31 din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instruire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (procedura de arbitraj)		Tipul variației		Data aplicării:
☐ a)	Actualizarea aplică măsurile convenite ca urmare a procedurii de arbitraj*	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	
☐ b)	Dosarul de calitate armonizat nu a fost inclus în procedura de arbitraj și actualizările urmăresc armonizarea acestuia.	II		

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod specific ca o variație tip II.

B.V.c.1 Actualizarea dosarului privind calitatea în vederea aplicării modificărilor solicitate de ANM, în urma evaluării unui protocol de gestionare a schimbărilor		Tipul variației		Data aplicării:
☐ a)	Aplicarea schimbării nu necesită date de susținere suplimentare	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	
☐ b)	Aplicarea schimbării necesită date de susținere suplimentare	IB		
☐ c)	Aplicarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic	IB		

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

C.I Schimbări (Siguranță/Eficacitate) pentru medicamente de uz uman	Tipul variației		Data aplicării:
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		

☐ Art 5
Data aplicării:

C.I.1 Schimbarea în rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare sau prospect în conformitate cu procedurile prevăzute la art. 30 și 31 din Directiva 2001/83/CE sau la art. 34 și 35 din Directiva 2001/83/CE (procedura de arbitraj)		Tipul variației	
☐ a)	Medicamentul este definit în scopul procedurii de arbitraj*	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹
☐ b)	Medicamentul nu este definit în scopul procedurii, dar schimbarea aplică măsurile convenite ca urmare a procedurii de arbitraj și deținătorul autorizației de punere pe piață nu depune date suplimentare noi	IB	
☐ c)	Medicamentul nu este definit în scopul procedurii, dar schimbarea aplică măsurile convenite ca urmare a procedurii de arbitraj și deținătorul autorizației de punere pe piață depune date suplimentare noi.	II	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

C.I.2 Schimbare privind rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea sau prospectul unui medicament generic/hibrid/biosimilar în urma evaluării aceleiași schimbări pentru produsul de referință		Tipul variației	
☐ a)	Aplicarea unor schimbări pentru care deținătorul autorizației de punere pe piață nu a prezentat date suplimentare noi	IB	
☐ b)	Aplicarea unor schimbări care trebuie să fie confirmate de date suplimentare noi, ce urmează a fi prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață (de exemplu, date privind comparabilitatea)	II	
C.I.3 Aplicarea schimbării (schimbărilor) solicitate de ANMDM în urma evaluării unei restricții urgente de siguranță, unei clase de etichetare, unui raport periodic actualizat privind siguranța, unui plan de gestionare a riscului, unei măsuri subsecvente/obligații specifice, a datelor prezentate în conformitate cu art. 45 și 46 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 sau a modificărilor care reflectă RCP-ul de bază al autorității competente		Tipul variației	
☐ a)	Aplicarea unei (unor) schimbări convenite ale formulărilor pentru care deținătorul autorizației de punere pe piață nu a prezentat date suplimentare noi	IB	
☐ b)	Aplicarea unei (unor) schimbări care trebuie să fie confirmată (confirmate) de date suplimentare noi care trebuie prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață	II	

C.I.4 Variații referitoare la schimbări semnificative ale rezumatului caracteristicilor produsului ca urmare, în special, a unor informații noi referitoare la calitate, preclinice, clinice sau de farmacovigilență		Tipul variației	
☐		II	

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

C.I.6 Schimbare (schimbări) în indicațiile terapeutice		Tipul variației	
☐ a)	Adăugarea unei indicații terapeutice noi sau modificarea unei indicații aprobate	II	
☐ b)	Eliminarea unei indicații terapeutice	IB	

C.I.7 Eliminarea:	Tipul variației
☐ a) unei forme farmaceutice	IB
☐ b) unei concentrații	IB

C.I.8 Introducerea unui nou sistem de farmacovigilență	Tipul variației
☐ a) care nu a fost evaluat de către ANMDM pentru alt produs al aceluiași deținător al autorizației de punere pe piață	II
☐ b) care a fost evaluat de către ANMDM pentru alt produs al aceluiași deținător al autorizației de punere pe piață	IB

C.I.9 Schimbări aduse unui sistem de farmacovigilență existent, așa cum este descris în DDSF	Tipul variației		
☐ a) Schimbarea persoanei calificate pentru activitatea de farmacovigilență	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b) Schimbări privind informațiile de contact ale persoanei calificate pentru activitatea de farmacovigilență	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ c) Schimbarea procedurii de rezervă privind persoana calificată pentru activitatea de farmacovigilență	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ d) Schimbări în cadrul bazei de date privind siguranța (de exemplu, introducerea unei noi baze de date privind siguranța, inclusiv transferul colectării datelor privind siguranța și/sau analiza și raportarea către noul sistem)	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ e) Schimbări ale înțelegerilor contractuale majore încheiate cu alte persoane sau organizații implicate în îndeplinirea obligațiilor privind farmacovigilența și menționate în DDSF, în special atunci când raportarea electronică a rapoartelor de caz individuale privind siguranța (ICSR), bazele de date principale, detectarea semnalelor sau compilarea RPAS (rapoarte periodice actualizate privind siguranța) sunt subcontractate	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ f) Eliminare de proceduri scrise de descriere a activităților de farmacovigilență	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ g) Schimbarea locației în care se desfășoară activități privind farmacovigilența	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ h) Alte modificări ale DDSF fără urmări asupra funcționării sistemului de farmacovigilență (cum ar fi schimbarea principalelor locații de stocare/arhivare, schimbări administrative, actualizarea acronimelor, modificări aduse la denumirile pentru funcții/proceduri)	☐ IA	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ i) Schimbări privind un DDSF în urma evaluării acestuia în raport cu alt medicament al aceluiași titular de autorizație de fabricație	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

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

D Schimbări referitoare la PMF/VAMF	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data aplicării:

☐ D.1 Schimbarea denumirii și/sau adresei deținătorului certificatului VAMF	Tipul variației		Data aplicării:
	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

☐ D.2 Schimbarea denumirii și/sau adresei deținătorului certificatului PMF	Tipul variației		Data aplicării:
	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

☐ D.3 Schimbarea deținătorului curent al certificatului PMF sau transferul certificatului PMF către un nou deținător – și anume, o altă persoană juridică -	Tipul variației		Data aplicării:
	☐ IA _{NI}	☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

☐ D.4 Schimbarea denumirii și/sau adresei unui centru de transfuzii sanguine, inclusiv a centrelor de colectare a sângelui/plasmei	Tipul variației		Data aplicării:
	☐ IA	☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

☐ D.5 Înlocuirea sau adăugarea unui centru de colectare a sângelui/plasmei cu un centru deja inclus în PMF	Tipul variației	
	IB	

☐ D.6 Eliminare sau schimbare a regimului (operațional/neoperațional) al unității (unităților)/centrului (centrelor) de colectare a sângelui/plasmei sau de analiză a donărilor și amestecurilor de plasmă	Tipul variației		Data aplicării:
	☐ IA	☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

☐ D.7 Adăugarea unui centru pentru colectarea de sânge/plasmă care nu este inclus în PMF	Tipul variației	
	II	

☐ D.8 Înlocuire sau adăugare a unui centru pentru analiza donărilor și/sau a amestecurilor de plasmă la o locație deja inclusă în PMF	Tipul variației	
	IB	

☐ D.9 Adăugarea unei locații pentru analiza donărilor și/sau a amestecurilor de plasmă, care nu este inclusă în PMF	Tipul variației	
	II	

☐ D.10 Înlocuire sau adăugare a unei noi locații sau a unui nou centru (centre) de păstrare a plasmei	Tipul variației	
	IB	

☐ D.11 Eliminarea unei locații sau unui centru (centre) de păstrare a plasmei	Tipul variației		Data aplicării:
	☐ IA	☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

	Tipul variației
☐ D.12 Înlocuire sau adăugare a unei organizații specializate în transportul de plasmă	IB

	Tipul variației	Data aplicării:
☐ D.13 Eliminarea unei organizații specializate în transportul de plasmă	☐ IA ☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

	Tipul variației	Data aplicării:
☐ D.14 Adăugarea unei truse (kit) cu marca CE de testare individuală a donărilor ca trusă (kit) de testare nouă sau ca înlocuitor al unei truse (kit) de testare existentă	☐ IA ☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

D.15 Adăugarea unei truse (kit) fără marca CE de testare individuală a donărilor ca trusă (kit) de testare nouă sau ca înlocuitor al unei truse (kit) de testare existent	Tipul variației	
☐ a) Noua trusă de testare nu a fost anterior aprobată în PMF pentru nici un alt centru pentru analiza donărilor	II	
☐ b) Noua trusă de testare a fost aprobată în PMF pentru alt centru (centre) pentru analiza donărilor	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

	Tipul variației
☐ D.16 Schimbarea trusei (kitului)/metodei utilizate pentru testarea amestecurilor (testul anticorpilor, antigenilor sau testul NAT)	II

	Tipul variației	Data aplicării:
☐ D.17 Introducerea sau extinderea procedurii de reținere a probelor în vederea confirmării aprobării pentru utilizare	☐ IA ☐ IB ⁹	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

	Tipul variației
☐ D.18 Eliminarea perioadei de reținere a probelor în vederea confirmării aprobării pentru utilizare sau reducerea acesteia.	IB

D.19 Înlocuire sau adăugare de sisteme de închidere a recipientelor pentru păstrarea sângelui (cum ar fi, pungi, sticle)	Tipul variației	
☐ a) Noile sisteme de închidere poartă marca CE.	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b) Noile sisteme de închidere nu poartă marca CE.	II	

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

D.20 Schimbarea condițiilor de păstrare/transport	Tipul variației	
☐ a) condiții de depozitare și/sau transport	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:
☐ b) perioada maximă de păstrare a plasmei	☐ IA ☐ IB ⁹	Data aplicării:

⁹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită și modificarea nu este listată în mod explicit ca o variație tip II.

☐ D.21 Introducerea unui test pentru markeri virali cu impact semnificativ asupra evaluării siguranței virale.	Tipul variației II
☐ D.22 Schimbarea metodei de preparare a amestecului de plasmă (de exemplu, metoda de producție, dimensiunea amestecului, depozitarea probelor din amestecul de plasmă)	Tipul variației IB
☐ D.23 Schimbarea etapelor de parcurs în cazul în care se constată retrospectiv că donarea/donările ar fi trebuit să fie exclusă/excluse de la prelucrare (procedura „retrospectivă”)	Tipul variației II

HOTĂRÂREA

Nr. 27/01.11.2010

referitoare la aprobarea Ghidului pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația nonclinică

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 01.11.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Ghidul pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația nonclinică, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 20/22.05.2006 referitoare la aprobarea Ghidului pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația nonclinică.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXĂ

GHID

pentru elaborarea raportului de evaluare privind documentația nonclinică

PREVEDERI GENERALE

Art. 1. – (1) Prezentul Ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Ghidului EMEA *CHMP Day 80 Critical Assessment Report Non-clinical* (Raportul nonclinic de evaluare al CHMP de la ziua 80).

(2) Ghidul poate fi utilizat la evaluarea documentației prezentate în formatul „Documentul Tehnic Comun = DTC” și eCTD.

(3) El prezintă recomandări referitoare la întocmirea raportului de evaluare a documentației nonclinice.

Art. 2. - Raportul trebuie să fie suficient de detaliat pentru a permite o evaluare secundară de către alți evaluatori.

Art. 3. – (1) Raportul trebuie să prezinte rezultatele relevante și în mod special acele deficiențe care justifică întrebările adresate solicitantului.

(2) Aceste întrebări vor fi incluse și în modulul „Prezentare generală” al evaluării.

Art. 4. - În scopul indicării cu claritate a originii oricărei informații utilizate, în raport trebuie să se utilizeze referințe încrucișate, precum: partea specifică a dosarului (de exemplu, prezentare generală, rezumat, rapoarte ale studiilor), precum și trimiteri la literatură sau alte surse.

Art. 5. – (1) Evaluarea critică (de exemplu, comentarii asupra validității și interpretării datelor, concluzii) trebuie să fie descrisă în sub-secțiunea „Comentariile evaluatorului”, care urmează după fiecare capitol.

(2) Când este necesar, se pot formula și „Obiecții majore” (vezi Lista deficiențelor semnalate/întrebărilor/obiecțiilor formulate de evaluator).

Art. 6. - Raportul trebuie să precizeze dacă datele prezentate au implicații asupra siguranței la om și dacă sunt necesare expertize suplimentare pentru evaluarea acestui fapt (de exemplu, există rezultate referitoare la carcinogenitate, dar receptorii diferă între speciile țintă și om).

Art. 7. - De asemenea, raportul trebuie să sublinieze caracteristicile care trebuie evidențiate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

Art. 8. – (1) Referințele la informații confidențiale și care nu trebuie văzute de către solicitant (de exemplu, referințele despre evaluarea unui alt medicament) trebuie marcate clar drept „Confidențial” și evidențiate prin fond galben.

(2) Aceste secțiuni vor fi îndepărtate înainte ca Raportul Public de Evaluare (RPE) să fie trimis solicitantului.

Art. 9. - (1) Se recomandă utilizarea de tabele/grafice/figuri; în text sunt prezentate exemple de tabele care trebuie utilizate în mod adecvat.

(2) Tabelele de FC/TC (farmacocinetică/toxicocinetică) trebuie să includă numărul de animale și deviația standard pentru fiecare parametru.

(3) La studiile de toxicitate după doze repetate, trebuie menționată ziua de prelevare a mostrei pentru TC.

(4) Raportului de evaluare i se pot atașa și tabele preluate din documentația de autorizare.

(5) Trebuie avute în vedere și adnotările din josul paginilor.

Art. 10 - În modelul de raport s-au adăugat pagini separate pentru includerea unei liste de abrevieri și a unei liste de referințe, în scopul completării, dacă este necesar.

Art. 11. - Se recomandă utilizarea în text a fontului Times New Roman, mărimea 11.

Art. 12. - Se recomandă consultarea ghidurilor CHMP sau a Ghidurilor CHMP/ICH specifice ca și cadru general de efectuare a evaluării: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

Art. 13. – De asemenea, trebuie avute în vedere și informațiile din DTC.

EVALUARE CRITICĂ NONCLINICĂ

CAPITOLUL I INTRODUCERE

I.1 Tipul cererii de autorizare de punere pe piață și aspecte ale dezvoltării medicamentului

Tipul cererii de autorizare de punere pe piață

Art. 14. - (1) Se indică tipul cererii pentru obținerea autorizației de punere pe piață a medicamentului (referință la baza legală a medicamentului), de exemplu, cerere independentă completă, mixtă, pentru medicament cu utilizare clinică bine stabilită, pentru medicament biosimilar etc. și se precizează dacă există justificări acceptabile pentru renunțarea la anumite studii sau pentru înlocuirea unor studii originale cu date din literatură.

(2) Dacă unele studii sunt disponibile numai sub formă de publicații, este important să se clarifice dacă acestea sunt sau nu de o calitate suficientă pentru a permite o evaluare în profunzime a datelor.

Art. 15. - (1) Pentru fiecare secțiune principală a raportului de evaluare pentru modulele 4 și 5, raportul trebuie să descrie datele trimise în conformitate cu Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 906/25.07.2006, modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 615/01.06.2010, care transpune Anexa 1 din cadrul Directivei 2001/83.

(2) Tipurile de studii abordate în fiecare secțiune trebuie să cuprindă toate elementele menționate în Normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor.

(3) Pentru fiecare tip de studiu, după identificarea datelor principale și separarea acestora de cele de sprijin, se evaluează dacă datele principale cuprind toate caracteristicile și documentația rapoartelor nonclinice („date originale”), referințe bibliografice, o combinație a celor două sau dacă datele lipsesc.

Art. 16. - Datele prezentate trebuie evaluate în conformitate cu baza legală a cererii, alte date cerute de legislație/reglementări, ghiduri de referință și alte criterii științifice.

Art. 17. – (1) Dacă datele prezentate diferă față de datele cerute, trebuie prezentate justificări a căror acceptabilitate trebuie evaluată.

(2) Justificările trebuie prezentate mai ales în cazul absenței oricăror date referitoare la teste sau studii nonclinice/clinice sau al utilizării de referințe bibliografice care se substituie parțial sau complet datelor originale din studiile principale.

Art. 18. - În tabelul următor se prezintă exemple de justificări și de evaluare a justificărilor:

JUSTIFICARE	EVALUAREA JUSTIFICĂRII
Derogări specifice prevăzute în legislație, cu referire specială la Anexa 1 din Directiva 2001/83/CE, amendată.	Se menționează derogările specifice și se confirmă motivele pentru care cererea îndeplinește condițiile de aplicare a acestora.
Derogări specifice prevăzute în ghiduri, cu referință specială la ghidurile ICH/CHMP sau CE	Menționarea ghidurilor și derogărilor specifice și prezentarea motivelor pentru care cererea îndeplinește condițiile de aplicare a acestora.
Datorită volumului mare de cunoștințe științifice, se consideră că efectuarea unor studii clinice nu este etică ¹⁻² , sau că efectuarea unor studii la animale ar putea conduce la o utilizare nejustificată a animalelor (de exemplu, datorită unei experiențe clinice extensive, anumite teste toxicologice nu sunt considerate necesare).	Se discută pe ce probe se bazează cunoașterea științifică, relevanța și soliditatea acestora și se evaluează validitatea oricăror extrapolări. Pe baza probelor respective, se evaluează dacă repetarea anumitor teste/studii (sau efectuarea de teste suplimentare) poate conduce la extinderea cunoașterii științifice esențiale pentru evaluarea raportului beneficiu/risc și pentru furnizarea de informații adecvate pentru medic și pacient. Se discută orice deviații de la planurile convenționale de desfășurare, în special în ceea ce privește momentul efectuării testelor la animale și efectuarea de studii clinice în conformitate cu legislația și ghidurile aplicabile, precum și impactul asupra evaluării finale a raportului beneficiu/risc.

¹ - Cerințele principiilor BPSC din Directiva 2001/20/CE, Directiva 2005/28/CE și din Directiva 2001/83/CE, amendate prin Directiva 2003/63/CE

Solicitantul nu poate furniza date complete asupra eficacității și siguranței medicamentului, în condiții normale de utilizare („condiții excepționale”).	În împrejurări excepționale, evaluatorul trebuie să evalueze valabilitatea motivului (motivelor), în funcție de cele enumerate în Secțiunea 6 a Părții II a Anexei la Directiva Comisiei 2001/83/EC, amendată și ghidul pentru acordarea unei autorizații de punere pe piață în condiții excepționale conform Articolului 14(8) al Regulamentului (CE) nr. 726/2004).
---	---

²Cerințele principiilor BPSC din Directiva 2001/20/CE, Directiva 2005/28/CE și din Directiva 2001/83/CE, amendate prin Directiva 2003/63/CE (o referire utilă o reprezintă și Declarația de la Helsinki).

³Directiva Consiliului asupra Bunăstării Animalelor 86/609/EEC și Decizia Consiliului asupra Convenției Europene privind Protecția Animalelor Vertebrate.

Aspecte ale dezvoltării medicamentului

Art. 19. - (1) Se face o introducere și se comentează programul de dezvoltare nonclinică, din punctul de vedere al indicației (indicațiilor) propuse și dozelor (se fac precizări referitoare la indicația pediatrică, dacă există sau este în curs de dezvoltare).

(2) Se menționează dacă tipurile de studii sunt în conformitate cu ghidurile UE/ICH (de exemplu, M3 - Ghidul referitor la studiile de siguranță nonclinică pentru conducerea studiilor clinice și autorizarea de punere pe piață, S6 - Ghidul referitor la evaluarea siguranței pre-clinice a medicamentelor obținute prin biotehnologie).

Art. 20. - Se precizează dacă solicitantul a cerut o evaluare accelerată și dacă se îndeplinesc criteriile relevante.

Art. 21. – (1) În cazul special al „exercițiului de biocomparabilitate”, se descrie strategia de dezvoltare aleasă de producător, justificată și evaluată din punctul de vedere al ghidurilor relevante.

(2) În cazul medicamentelor biologice similare, trebuie luate în considerare ghidurile relevante (EMA/CHMP/437/04 Ghidul pentru medicamente biologice similare, EMA/CHMP/42832/2005 Ghidul pentru medicamente biologice similare care conțin ca substanțe active medicamente obținute prin biotehnologie: aspecte clinice și nonclinice) și anexele specifice medicamentului atașate acestui ghid, și EMA/CHMP/BWP/49348/05 Ghidul pentru medicamente biologice similare care conțin ca substanțe active proteine obținute prin biotehnologie – aspecte de calitate.

(3) Pentru demonstrarea similarității profilului de calitate, siguranță și eficacitate al medicamentelor biologice similare și al celor de referință deja autorizate în cadrul Comunității, este necesar un exercițiu de comparabilitate extins.

(4) Informațiile detaliate asupra medicamentului de referință (denumirea comercială), concentrație, formă farmaceutică, Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață, data autorizării în UE și informațiile detaliate (precum numărul seriei de fabricație și țara de origine) despre seriile utilizate în exercițiul de comparabilitate

(calitate, nonclinic și clinic) trebuie furnizate în format tabelar în partea referitoare la calitate a raportului.

Art. 22. – (1) Se precizează dacă s-a căzut de acord cu PDCO (Comitetul Pediatric) asupra unui Plan de Investigare Pediatrică (cu sau fără amânare) sau dacă medicamentului i se aplică o derogare specifică de clasă.

(2) Se prezintă pe scurt condițiile și cerințele principale ale planului de investigare pediatrică cu referire la aspectele nonclinice, dacă e cazul, și se enunță informația cheie relevantă cu privire la situația actuală a studiilor nonclinice (dacă sunt finalizate, în curs de desfășurare etc.).

Art. 23. – Se precizează dacă și când s-a acordat consiliere științifică/asistență pentru întocmirea protocolului; se prezintă problemele și se precizează dacă recomandarea a fost urmată de către solicitant.

Art. 24. - În cazul în care într-o parte din studii s-au utilizat alte serii de medicamente decât cele destinate punerii pe piață, trebuie evaluată calificarea noilor impurități (dacă există).

I.2 Aspecte de Bună Practică de Laborator (BPL)

Art. 25. - Declarațiile asupra BPL trebuie discutate aici și în modulul „Prezentare generală” al evaluării.

Art. 26. - În această secțiune, se precizează în mod specific următoarele:

- Orice temeri apărute în timpul evaluării privind conformitatea cu cerințele BPL (acuratețea datelor sau respectarea protocolului).

- Se va discuta necesitatea unei inspecții BPL.

Art. 27. - Pentru a solicita o inspecție BPL este necesar:

- Să se contacteze departamentul de inspecție farmaceutică, pentru coordonarea inspecției BPL.

- Să se stabilească împreună cu acesta, studiile, locurile de desfășurare a acestora și principalele motive de îngrijorare sau aspecte legate de inspecție.

CAPITOLUL II

FARMACOLOGIE (DTC, MODULELE 2.6.2 și 4.2.1)

•Scurt rezumat

Art. 28. - (1) Se prezintă substanța activă, modul de acțiune și o scurtă justificare a dezvoltării medicamentului pentru indicația propusă/indicațiile propuse.

(2) În cazul medicamentelor biologice similare, această secțiune trebuie să evidențieze natura comparativă a studiilor și să justifice programul de dezvoltare nonclinică. (Discutarea rezultatelor poate fi inclusă la punctul „discuții” de la finalul secțiunii.)

•Date fizico-chimice

Art. 29. - Structura substanței active (cu prezentarea structurii).

- Locul marcării (vezi structura)
- Izomeria
- Masa moleculară
- Solubilitatea în apă
- Pka
- Coeficientul de distribuție
- Solubilitatea în alți solvenți
- Stabilitatea
- Chiralitatea posibilă și consecințele acesteia

II.1 Farmacodinamie primară

Art. 30. - În această secțiune se prezintă studiile farmacodinamice (FD) în relație cu boala care trebuie tratată și cu indicațiile propuse, incluzând următoarele puncte:

- Elemente de susținere a dezvoltării medicamentului (*in vitro* și *in vivo*) și mecanismul de acțiune.
- Disponibilitatea modelelor animale relevante pentru indicațiile propuse/comparație interspecii.
- Acțiunea farmacologică (cu determinarea DE₅₀, de exemplu), incluzând speciile utilizate în studiile de toxicitate.
- Concentrațiile plasmatice (FC) preliminare în cazul modelelor animale (dacă sunt disponibile).
- Durata/reversibilitatea efectelor, profilul rezistenței (pentru antiinfecțioase).
- Metaboliții activi farmacologic (contribuția relativă la farmacodinamie).
- Proprietățile imunologice, incluzând specificitatea antigenică pentru anticorpii monoclonali.

Art. 31. - (1) În ceea ce privește medicamentele antimicrobiene, trebuie descrise mecanismul de acțiune, spectrul de acțiune *in vitro*, inclusiv distribuția valorilor CMI ale tipului sălbatic (dacă este disponibilă), efectul post-antibiotic și mecanismul rezistenței.

(2) Trebuie descrisă de exemplu, eficacitatea *in vivo* a speciilor de bacterii pe modelele animale.

(3) Relația FC/FD stabilită pe modelele animale ar putea fi descrisă aici sau în secțiunea referitoare la farmacocinetică; secțiunea clinică trebuie să includă referințe încrucișate la această informație.

Pentru medicamentele biologice similare

Art. 32. - (1) În mod normal, exercițiul de comparabilitate necesar evaluării existenței de diferențe de reactivitate și stabilirii factorului cauzativ probabil cuprinde o baterie de studii de legare de receptori sau testări bazate pe celule (multe dintre acestea putând fi deja disponibile de la biotestări legate de calitate).

(2) Studiile la animale sunt astfel proiectate încât să maximizeze informațiile obținute și să compare medicamentele de referință și medicamentele biologice similare destinate utilizării în studii clinice.

(3) Asemenea studii se efectuează la specii cunoscute ca relevante și utilizează cele mai noi tehnologii.

II.2 Farmacodinamie secundară

Art. 33. - (1) În această secțiune se prezintă alte efecte farmacologice decât cele corelate cu acțiunea terapeutică primară (anterior denumită farmacologie generală).

(2) După caz, se menționează selecția/selecțiile testelor pe receptori.

(3) În cazul anticorpilor monoclonali, trebuie descrise în detaliu proprietățile imunologice, altele decât cele intenționate, inclusiv legarea de complement și tipurile de reactivitate neintenționată și/sau citotoxicitatea față de țesuturi umane diferite față de ținta intenționată.

(4) Se pot efectua studii de reactivitate încrucișată pe diverse țesuturi umane, care se descriu în această secțiune.

II.3 Farmacologia siguranței

Art. 34. - În această secțiune trebuie atinse următoarele puncte:

a) Bateria principală de studii (BPL), care privește:

- Aparatul cardiovascular (incluzând studii *in vitro/in vivo* privind prelungirea intervalului QT);

- Sistemul nervos central;

- Aparatul respirator;

b) Alte aparate, de exemplu, renal sau digestiv.

Pentru medicamentele biologice similare

Art. 35. - În mod normal, pentru medicamentele biologice similare nu se cer alte studii toxicologice de rutină precum studiile de farmacologia siguranței, în afară de cazul când sunt indicate de rezultatul studiilor de toxicitate după doze repetate.

II.4 Interacțiuni medicamentoase farmacodinamice

Art. 36. - Interacțiunile medicamentoase farmacodinamice potențiale pot include:

- interacțiuni la nivelul receptorilor;

- medicații concomitente posibile în clinică;

- alerte declanșate de farmacologia siguranței și din studiile de farmacocinetică/metabolism sau toxicologice.

II.5 Concluzii generale ale evaluatorului asupra farmacologiei

Art. 37. - (1) Conținutul acestui paragraf ar putea fi inclus în modulul „Prezentare generală” al evaluării.

(2) Din această cauză, ar putea fi necesară o elaborare concentrată și de sine stătătoare astfel încât să permită cititorului acces complet la rezultatele relevante.

Art. 38. – Se rezumă rezultatele cele mai semnificative ale principalelor studii de farmacologie și se discută relevanța modelelor experimentale utilizate pentru indicația terapeutică intenționată.

Art. 39. – Se furnizează o prezentare generală a rezultatelor relevante de farmacologie a siguranței și farmacodinamie secundară, scoțându-le în evidență pe acelea care anticipează apariția de potențiale evenimente adverse la om.

Art. 40. - Ca alternativă, în această secțiune s-ar putea pur și simplu enunța principalele concluzii, caz în care textul din modulul „Prezentare generală” trebuie elaborat separat.

Art. 41. – Se pun în evidență orice rezultate care concordă sau contrazic „Prezentarea generală nonclinică” din dosarul supus evaluării și se comentează concordanța cu RCP.

CAPITOLUL III FARMACOCINETICĂ (DTC, MODULELE 2.6.4 și 4.2.2)

• Studii de farmacocinetică

Art. 42. - Scurtă prezentare de ansamblu a studiilor; a se vedea studii suplimentare de toxicocinetică în cadrul toxicității după doze repetate.

III.1 Metode de analiză

Art. 43. – (1) Raportul de evaluare trebuie să conțină un scurt comentariu al metodelor de analiză și a validării acestora.

(2) În cazul efectuării studiilor de toxicocinetică, acestea trebuie să respecte prevederile BPL.

Art. 44. - Trebuie definite clar unitățile de măsură (de exemplu, mol sau mg/ml), care trebuie utilizate constant, cât mai mult posibil.

Art. 45. - Evaluatorul trebuie să elaboreze comentarii asupra disponibilității informațiilor, precum și asupra oricăror discrepanțe dintre studii.

III.2 Absorbție

Art. 46. - Punctele în discuție pot include:

- evidențierea locului absorbției pentru formele orale, dacă este posibil (de obicei, nu se cunoaște segmentul/segmentele tractului gastrointestinal implicat/implicate)
- cinetica dozelor unice și a dozelor repetate
- proporționalitatea cu doza
- date referitoare la diferențele între sexe, dacă sunt disponibile
- comparații interspecii (se includ speciile utilizate în studiile toxicologice și datele obținute la om)
- biodisponibilitate absolută
- formarea anticorpilor neutralizanți (pentru medicamentele obținute prin biotehnologie).

Art. 47. - Pentru simplificare, se poate recurge la prezentarea tabelară a datelor, incluzând de exemplu, specia, doza, calea de administrare, C_{max} , T_{max} , ASC, $t_{1/2}$, Vd, C_{lt} , și F% (a se vedea exemplul de mai jos).

Art. 48. - În cazul în care farmacocinetica este lineară, prezentarea datelor reprezentative este suficientă.

Art. 49. - Exemple pentru prezentarea sub formă de tabel a datelor de absorbție:

Indicele studiului	Specia	Numărul de animale	Doza (mg/kg)	Calea de administrare	Determinarea analitică	C_{max} ()	T_{max} ()	ASC ()
A								
B								

Indicele studiului	Specia	Numărul de animale	Doza (mg/Kg)	Calea de administrare	Determinarea analitică	$t_{1/2}$ elim ()	Vd ()	C_{lt} ()	F (%)
A									
B									
Re a)									
Re b)									

III.3 Distribuție

Art. 50. - Trebuie luate în considerare și discutate următoarele aspecte:

- studiile de distribuție tisulară cu menționarea metodologiei (de exemplu, autoradiografie).
- legarea de proteine (albumină, altele) la diferite specii, cu estimarea fracțiunii libere, inclusiv la om.
- distribuția în celulele sanguine, dacă este posibil (nu în mod sistematic).
- studii privind străbaterea barierei feto-placentare.
- legarea de melanină (studii specifice la șobolani pigmentați).
- excreția în laptele matern trebuie evidențiată.

Art. 51. – Se discută gradul de distribuție în raport cu posibilele organe țintă ale toxicității, precum și retenția tisulară, dacă este cazul (în special dacă apar efecte la nivelul locurilor de retenție).

Art. 52. – (1) Trebuie avută în vedere legarea de proteinele plasmatică, cu includerea datelor obținute la om și se fac comparații interspecii.

(2) Este necesară compararea concentrațiilor medicamentului nelegat de proteinele plasmatică.

Art. 53. – (1) Dacă există date care sugerează legarea de melanină, este necesară comentarea oportunității evaluării fototoxicității, ținând cont, de exemplu, de gradul de absorbție a luminii.

(2) Trebuie de asemenea ținut cont de posibila legare de ADN.

Art. 54. - După caz, în acest context este necesară discutarea distribuției medicamentului netransformat și a metaboliților acestuia.

III.4 Metabolizare

Art. 55. - Trebuie avute în vedere următoarele date sub următoarele titluri:

- Structurile chimice și cantitățile de metaboliți în matricile biologice (tabel).
- Căile metabolice posibile (dacă există, se prezintă scheme).
- Metabolizarea presistemică (gastrointestinală/efecte la primul pasaj hepatic).
- Metabolizare *in vitro*, în special studii privind citocromul P450 (microzomial): afinitate, specificitate de substrat pentru subfamiliile, studii de inhibare (dacă sunt pozitive, tipul inhibării: reversibilă, suicidală), interacțiuni medicamentoase (asocieri relevante clinic). Dacă este cazul, se prezintă oxidări non-microzomiale, reduceri, hidrolize.
- Inducția enzimatică.
- Faza II (conjugare) a metabolizării *in vivo*, în principal.

Art. 56. - Este importantă compararea modelelor metabolice la animale și la om.

Art. 57. - Se stabilește existența unor metaboliți specifici pentru anumite specii, în special dacă la animalele utilizate în testele de siguranță nu se formează metaboliți identificați la om.

Art. 58. - Aceasta reprezintă o parte importantă a evaluării relevanței modelelor animale utilizate.

III.5 Excreție

Art. 59. - (1) Poate fi utilă prezentarea datelor în format tabelar (a se vedea ca exemplificare tabelul de mai jos).

(2) Se fac comentarii privind căile de excreție care pot fi utile pentru evaluarea toxicității specifice de organ.

Art. 60. - Dacă există diferențe majore între modelele de excreție (metaboliți) la animale și la om, speciile animale pot fi mai puțin relevante pentru evaluarea toxicității raportate la organul respectiv de excreție.

Art. 61. - Trebuie incluse date și comentarii privind raportul ingestie/excreție.

Art. 62. - Exemplu de prezentare sub formă de tabel a datelor de excreție:

Specia	Numărul de animale	Doza (mg/kg)	Calea de administrare	Determin. analitică	Urina (% din doză)	Fecale (% din doză)	Bilă (% din doză)	Cantitatea recuperată (% din doză)	Timpul (ore)
					±	±	±	±	±
					±	±	±	±	±

III.6 Interacțiuni medicamentoase farmacocinetice

Art. 63. - Evaluarea se concentrează asupra interacțiunilor cu medicamente care pot fi asociate în diferite situații clinice.

III.7 Alte studii de farmacocinetică

Art. 64. - Dacă sunt relevante, se utilizează următoarele titluri:

- Studii la animale tinere
- Studii la animale gestante
- Studii ale bolii pe modele animale

III.8 Concluzii generale ale evaluatorului asupra farmacocineticii

Art. 65. – (1) Conținutul acestui paragraf ar putea fi inclus în modulul „Prezentare generală” al evaluării.

(2) Din această cauză, ar putea fi necesară o elaborare concentrată și de sine stătătoare, astfel încât să permită cititorului acces complet la rezultatele relevante făcând astfel posibilă o evaluare risc-beneficiu corespunzătoare.

Art. 66. – (1) Se trec în revistă caracteristicile farmacocinetice principale.

(2) Se comentează relevanța speciilor animale utilizate în testele de toxicitate pentru evaluarea siguranței la om, luând în considerare de exemplu, profilul metabolic.

(3) Alte aspecte importante pot fi diferențele majore privind absorbția/biodisponibilitatea, variabilitatea interindividuală/interspecii, ratele de eliminare (diferențe între valori ale $t_{1/2}$) etc.

Art. 67. – (1) Se fac comentarii asupra altor aspecte de eventuală importanță pentru evaluarea siguranței de exemplu, distribuția în organele țintă, căile de excreție și metabolizii activi farmacologic.

(2) Se discută diferențele interspecii și se compară cu situațiile clinice.

Art. 68. - Ca alternativă, în această secțiune s-ar putea pur și simplu enunța principalele concluzii, caz în care textul din modulul „Prezentare generală” trebuie elaborat separat.

CAPITOLUL IV

TOXICOLOGIE (DTC, MODULELE 2.6.6 și 4.3.3)

IV.1 Toxicitate după doză unică

Art. 69. - Se fac comentarii privind durata de observare a animalelor (14 zile într-un studiu standard BPL), precum și un scurt comentariu care să indice dacă studiile au relevat o toxicitate acută, mică sau mare.

Art. 70. - Se consideră necesară includerea în evaluare a dozei letale aproximative sau a dozei maxime non-letale observate.

Art. 71. - Se evaluează semnele clinice ale toxicității acute (pe scurt), modul și timpul în care apare letalitatea (precoce/în aceeași zi sau întârziată).

Art.72. - Dacă există date disponibile, se prezintă modificările (histo)patologice și organele țintă.

Art. 73. - Exemplu de tabel cu datele de toxicitate după doză unică:

Indicele studiului	Specia/sexul/numărul de animale/lot	Doza/calea de administrare	Doza letală aproximativă/doza maximă non-letală observată	Principalele rezultate

IV.2 Toxicitate după doze repetate

Art. 74. – (1) Studiile pivot trebuie organizate pe specii și căi de administrare.

(2) Se fac comentarii asupra BPL pentru întreg programul de studii și se specifică orice abateri (de exemplu, contaminarea martorului).

Art. 75. - Se face o scurtă descriere a protocolului studiilor (speciile utilizate, calea de administrare, loturile pe doze, numărul de animale/sex/lot și, dacă este cazul, urmărirea reversibilității fenomenelor pe loturi de animale și toxicocinetica).

Art. 76. - Se face o descriere completă a principalelor modificări produse: letalitatea, greutatea corporală, date relevante de laborator, organele țintă cu tipul de leziuni histopatologice, dependența de doză, debutul, severitatea, diferențele în funcție de specie sau sex și durata efectului toxic.

Art. 77. - Dacă s-a stabilit, trebuie indicată doza care nu produce efecte adverse observabile (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) la diferite specii, cu comentarii privind relația dintre expunerea sistemică la doza respectivă și expunerea sistemică la om, la doza maximă intenționată (limita expunerii).

Art. 78. - Trebuie precizat dacă s-a demonstrat sau nu reversibilitatea fenomenelor pe loturile de animale destinate acestui scop.

Art. 79. - Se fac comentarii asupra toxicocineticii (linearitate, dependență de sex, acumulare).

Art. 80. - Utilizarea tabelelor (se prezintă mai jos) sau a graficelor ușurează înțelegerea testelor cu caracter pronunțat descriptiv.

Art. 81. - Se evidențiază rezultatele importante; se discută mecanismul de acțiune și limitele de siguranță față de expunerea clinică.

Art. 82. – (1) **În ceea ce privește medicamentele biologice similare**, în mod obișnuit se desfășoară cel puțin un studiu de toxicitate după doze repetate, inclusiv măsurători toxicocinetice.

(2) Măsurătorile de toxicocinetică printre care și determinarea titrului anticorpilor, reactivitatea încrucișată și capacitatea de neutralizare fac parte din acest studiu.

(3) Studiile permit detectarea unor diferențe relevante în răspunsurile imune și/sau de toxicitate între medicamentele biologice similare și medicamentul de referință.

Art. 83. - În mod normal, pentru medicamentele biologice similare nu sunt necesare alte studii toxicologice de rutină, precum cele de toxicitate asupra

reproducerii, mutagenitate și carcinogenitate, în afară de cazul când acest fapt este indicat de rezultatele studiilor după doze repetate.

Art. 84. - Exemplu de prezentare sub formă de tabel a studiilor de toxicitate după doze repetate:

Indicele studiului	Specie/sex/număr de animale/lot	Doza/Calea de administrare	Durata studiului	NOEL/NOAEL (mg/kg și zi)	Datele principale obținute

- **Toxicocinetică**

Art. 85. - Se includ și analizele probelor de plasmă obținute de la animalele martor.

Art. 86. - Exemplu de prezentare sub formă de tabel a studiilor de toxicocinetică:

Indicele studiului	Doza zilnică (/)	Valorile ASC la animale (ng x oră/ml)	Multiplu al expunerii animal/om XXX
		♂ ♀	♂ ♀

* Pentru comparare, se prezintă de preferință valorile ASC ale substanței libere.

- **Comparații interspecii**

Art. 87. - Exemplu de tabel pentru compararea cu expunerea clinică a expunerii reieșite din studiile la animale:

Indicele studiului	Doza zilnică (/)	Valorile ASC la animale (ng x oră/ml)	C _{max}	t _{1/2}
		♂ ♀	♂ ♀	♂ ♀

IV.3 Genotoxicitate

Art. 88. - Se face o trecere în revistă a testelor efectuate.

Art. 89. - Se clasifică testele în funcție de „nivelul” de genotoxicitate, cu alte cuvinte, mutagenitate (mutații genice), aberații cromozomiale (clastogenitate) *in vitro*, aberații cromozomiale (clastogenitate) *in vivo*, leziuni primare ale ADN și alte efecte genotoxice.

Art. 90. - Rezultatele se prezintă de preferință într-un tabel (vezi modelul de mai jos) și, dacă sunt necesare, comentariile se introduc în textul de dedesubt.

Art. 91. - Dacă testele *in vitro* nu conduc la rezultate remarcabile, este suficientă includerea în tabel.

Art. 92. - Se comentează relevanța speciilor utilizate în testele *in vivo*, precum și sistemul utilizat pentru activarea metabolică (de exemplu, fracțiunea S9) în

testele *in vitro*, bazat pe comparațiile cu modelul metabolic la om.

Art. 93. - În ceea ce privește testele *in vivo*, trebuie întotdeauna precizată expunerea (cu referire la studiile de toxicocinetică).

Art. 94. - Exemplu de tabel pentru prezentarea studiilor de genotoxicitate:

Tipul de studiu/Indicele studiului/BPL	Sistemul de testare	Concentrațiile/ Domeniul concentrațiilor/ Sistemul metabolizant	Rezultate Pozitive/Negative/ Echivoce
Mutații genice la bacterii	Tulpini de <i>Salmonella</i>	±S9	
Mutații genice în celule de mamifere	Celule CHO, locus HGPRT/limfocite umane	±S9	
Aberații cromozomiale <i>in vivo</i>	Șoarece, testul micronucleilor în măduva osoasă	mg/kg	

Art. 95. - Datele care trebuie avute în vedere la evaluarea testelor de genotoxicitate:

a) Pentru testele *in vitro*:

- tulpinile/celulele și criteriile finale de evaluare utilizate
- selecția concentrațiilor utilizate
- stabilitatea în mediu (verificarea concentrației/produșilor de degradare)
- sistemul metabolizant
- martori pozitivi și negativi
- timpul de tratament/timpul de prelevare a probelor
- criteriile de răspuns pozitiv
- relația dintre concentrație și răspuns
- reproductibilitatea
- citotoxicitatea/supraviețuirea celulară

b) Pentru testele *in vivo*:

- specia/tulpina/modelul utilizat
- numărul și sexul animalelor
- dozele administrate și expunerea
- stabilirea expunerii prin toxicitate sau cinetică
- diferențele metabolice dintre speciile de animale și om
- tratamentul aplicat și timpul de prelevare a probelor
- criteriile de răspuns pozitiv ale solicitantului.
- relația doză/timp-răspuns.

Art. 96. - Un exemplu de formulare utilizabilă la rezumarea bateriei de teste de genotoxicitate poate fi următorul:

„Genotoxicitatea medicamentului X a fost studiată din punctul de vedere al mutațiilor genice pe celule bacteriene și pe celule de mamifere, precum și din cel al

aberațiilor cromozomiale *in vitro* și *in vivo*; în plus, s-au efectuat teste privind leziunile primare ale ADN *in vitro* și transformarea celulară malignă”.

Art. 97. - Se discută următoarele aspecte:

- rezultatele pozitive, atât în testele *in vitro*, cât și în cele *in vivo*
- mecanismul de acțiune: mutagen sau clastogen
- există posibilitatea unei abordări în funcție de prag
- dacă există o astfel de posibilitate, limita de siguranță pentru concentrația plasmatică umană/expunere
- concluzii asupra potențialului genotoxic

IV.4 Carcinogenitate

IV.4.1 Studii pe termen lung

Art. 98. – Se face o scurtă prezentare a studiilor efectuate, preferabil sub formă de tabel (mai jos se prezintă un tabel cu studii pe termen lung, termen scurt, alte studii).

Art. 99. - Dacă nu s-au efectuat studii de carcinogenitate, se fac comentarii asupra justificărilor prezentate de solicitant.

Art. 100. - Exemplu de prezentare sub formă de tabel a studiilor de carcinogenitate efectuate:

Tipul de studiu/BPL	Doza/calea de administrare	Expunerea (ASC)	Specia/numărul de animale	Principalele rezultate obținute

Art. 101. – (1) Se elaborează un scurt rezumat al rezultatelor, în care se includ modificările neoplazice evidențiate și cele mai relevante modificări non-neoplazice.

(2) Trebuie discutate modificările non-neoplazice, cu referire la observațiile din studiile de toxicitate după doze repetate.

(3) Rezultatele se enumeră de preferință într-un tabel, al cărui model se prezintă mai jos.

Art. 102. - Exemplu de prezentare sub formă de tabel a modificărilor tumorale din studiul xx:

Modificări tumorale	Martor	Doza mică	Doza mijlocie	Doza mare
	Masculi Femele			

Art. 103. - Aspecte care trebuie prezentate în detaliu:

- specia, tulpina și sexul;
- numărul de loturi (și loturi martor);
- numărul de animale pe lot;
- calea de administrare;
- durata tratamentului;
- creșterea (curba ponderală și consumul de hrană);
- rata de supraviețuire la sfârșitul studiului;

- toxicocinetica (într-un tabel: ziua recoltării probelor, ASC);
- modificări tumorale în organe, tipul (benign sau malign), incidența;
- modificări pre-neoplazice;
- nomenclatura tumorilor;
- metode statistice utilizate;
- modificări toxice neobservate în studiile de scurtă durată.

IV.4.2 Studii pe termen scurt sau mediu

Art. 104. - Modele noi:

- Care sunt modelele utilizate și justificarea utilizării acestora.
- Se apreciază dacă se ia în discuție genotoxicitatea.
- Numărul de animale și perioada de tratament.
- Utilizarea martorului pozitiv și răspunsul.
- Utilizarea unei substanțe pentru comparare, dacă este posibil.
- Analiza statistică a celor mai importante tumori.

IV.4.3 Alte studii

Art. 105. - Dacă există, de exemplu, studii privind mecanismul pentru explicarea efectului tumorigen al medicamentului sau al metabolitului/metaboliților.

IV.5 Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Art. 106. - Se face o prezentare sumară a studiilor efectuate, preferabil sub formă de tabel (a se vedea mai jos), incluzând studiile de selectare a dozelor, după caz.

Art. 107. – (1) Se fac comentarii asupra BPL pentru fiecare studiu pivot.

(2) Dacă informațiile conținute în tabel nu sunt suficiente pentru un anumit studiu, datele obținute pot fi prezentate în detaliu corespunzător fiecărui titlu menționat mai jos.

Art. 108. – (1) Se ține seama de informațiile relevante privind toxicitatea asupra funcției de reproducere prezentate în alte secțiuni ale documentației, fie sub formă de referințe încrucișate, fie prin prezentarea rezultatelor.

(2) De exemplu, trebuie avute în vedere histopatologia organelor reproductive din studiile de toxicitate după doze repetate, efectele endocrine, aspectele de farmacocinetică și acțiunea farmacodinamică.

Art. 109. - Exemplu de prezentare sub formă de tabel a studiilor efectuate:

Tipul de studiu/Codul de studiu/BPL	Specia/numărul de femele/lot	Calea de administrare și doza	Perioada de administrare	Rezultate principale	NOAEL (mg/kg & ASC)
Fertilitatea la masculi Fertilitatea la femele Dezvoltarea embrio-fetală Dezvoltarea peri- și postnatală					F0 F1

IV.5.1 Fertilitate și dezvoltare embrionară precoce

Art. 110. - Se include comentariul evaluatorului.

IV.5.2 Dezvoltare embrio-fetală

Art. 111. - Se include comentariul evaluatorului.

IV.5.3 Dezvoltare pre - și postnatală, incluzând și funcția maternă

Art. 112. - Se include comentariul evaluatorului.

IV.5.4 Studii în care urmașii (animale tinere) sunt supuși administrării de medicamente și/sau evaluări suplimentar

Art. 113. - Se trag concluzii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Art. 114. - Se comentează relevanța sistemelor testate în studii (de exemplu, specii/tulpini) (de exemplu, bazat pe metabolizare și cinetică comparative, farmacodinamie comparativă).

Art. 115. - Se evaluează datele referitoare la expunere și distribuție la animalele gestante și/sau la animalele care alăptează și la urmași (incluzând și excreția în laptele matern).

Art. 116. - Se fac aprecieri critice pentru fiecare aspect specific din studii și se elaborează concluzii având în vedere rezultatele relevante.

Art. 117. - Se ține cont de limitele expunerii și se evaluează relevanța clinică a rezultatelor.

Art. 118. - Se elaborează sugestii și justificări privind recomandările din RCP.

IV.6 Toleranță locală

Art. 119. - Se face un scurt comentariu prin care se evidențiază dacă produsul prezintă acțiune iritativă locală, la locul de administrare. Dacă este cazul, se includ studii privind potențialul sensibilizant (a se vedea IV.7.1) pe cale tegumentară.

IV.7 Alte studii de toxicitate

Art. 120. - Studiile de acest tip trebuie menționate, iar rezultatele trebuie comentate.

IV.7.1 Antigenitate

Art. 121. - Dacă este cazul, se prezintă date privind formarea de anticorpi, sensibilizarea (studii pe cobai).

Art. 122. – (1) În cazul particular al medicamentelor biologice similare, se pune accent pe evaluarea diferențelor în ceea ce privește imunogenitatea dintre medicamentul de referință și medicamentul biologic similar.

(2) Orice consecințe potențiale pentru siguranța și eficacitatea clinică trebuie discutate în continuare cu evaluatorii documentației fizico-chimice și clinice.

IV.7.2 Imunotoxicitate

Art. 123. - În cazul efectuării de studii specifice de imunotoxicitate (împreună cu rezultatele relevante reieșite din studiile de toxicitate după doze repetate),

acestea se discută de preferință aici, mai ales când se suspectează anumite implicații clinice.

Art. 124. - Astfel de studii pot include markeri ai suprafeței celulare (metode imuno-histologice sau citometrie în flux), teste funcționale (formarea anticorpilor primari la hematii de oaie, activitatea celulelor citotoxice, funcția macrofagelor, hipersensibilitatea întârziată, teste de rezistență a gazdei, activarea complementului etc....).

Art. 125. - Se consultă ghidul ICH S8 referitor la studiile de imunotoxicitate pentru medicamentele de uz uman și ghidul CHMP privind toxicitatea după doze repetate.

Art. 126. - Se vor menționa implicațiile la om ale supresiei imune, potențialului autoimun, reacțiilor de hipersensibilizare.

IV.7.3 Dependență

Art. 127. - Studiile privind dependența se efectuează în corelare cu studiile/modelele farmacodinamice (nu reprezintă o investigație de rutină în toxicologie).

IV.7.4 Metaboliți

Art. 128. - Sunt necesare studii specifice pentru metaboliții (sau izomerii) umani principali, insuficient prezenți la animale.

IV.7.5 Studii asupra impurităților

Art. 129. - Se efectuează studii pentru calificarea impurităților: după administrarea unei doze unice sau după administrarea de doze repetate, studii de genotoxicitate, studii privind afectarea reproducerii. Trebuie consultate ghidurile ICH.

IV.7.6 Alte studii

Art. 130. - Dacă este cazul, se evaluează următoarele:

Fototoxicitatea

Art. 131. – (1) Include fototoxicitatea tegumentară/oculară (dacă este relevantă), fotosensibilizarea, foto-genotoxicitatea și foto-carcinogenitatea.

(2) Necesitatea unor astfel de studii depinde de foto-absorbție/degradare, calea tegumentară/oculară/expunere (a se consulta ghidul CHMP relevant).

Toxicologia moleculară

Art. 132. – Include:

- Metaboliții reactivi (legarea covalentă *in vitro* de proteine, lipide, acizi nucleici). Posibile implicații pentru reacțiile idiosincrazice sau bolile autoimune.
- Alte studii referitoare la mecanismul de acțiune (toxicitate mitocondrială, reactivitate Hb etc.).

- Date de -omică (toxicogenomică, transcriptomică, metabolomică, proteomică).

IV.8 Ecotoxicitate/evaluarea riscului asupra mediului

Art. 133. – Documentația este inclusă în DTC modulul 1.6.

Art. 134. – (1) Obligatoriu pentru toate cererile noi de autorizare de punere pe piață.

(2) Se consultă Ghidul referitor la evaluarea riscului asupra mediului pe care îl prezintă medicamentele de uz uman, aprobat prin Hotărârea Consiliului științific nr. 28./01.11.2010, traducere și adaptare a ghidului CHMP/SWP/4447/00.

Art. 135. – (1) Secțiunea referitoare la evaluarea riscului asupra mediului a raportului de evaluare conține o evaluare detaliată a datelor înaintate în conformitate cu Ghidul referitor la evaluarea riscului asupra mediului pe care îl prezintă medicamentele de uz uman, cu un rezumat al rezultatelor principalelor studii (vezi tabelul de mai jos) și o concluzie asupra riscurilor potențiale asupra mediului, precum și a necesității de recomandări privitoare la măsuri de atenuare a efectelor.

(2) Trebuie utilizate cât de mult posibil enunțurile standard (vezi exemplele de la 4.8.1 Concluzii).

Art. 136. – (1) Concluziile pentru faza II de evaluare sunt însoțite de un tabel cu datele disponibile.

(2) În tabel nu se înscriu decât rezultatele de încredere/acceptate.

(3) Acolo unde nu există date, nici acceptate nici cerute, rândul corespunzător trebuie șters; în continuare este prezentat un model de format al acestui tabel.

Art. 137. - Tabel pentru raportul de evaluare care furnizează criteriile finale relevante de evaluare a riscului asupra mediului al medicamentelor de uz uman

Substanța (DCI/Denumirea comercială):			
Număr CAS (dacă există):			
Screening pentru PBT		Rezultat	Concluzii
Potențialul de bioacumulare – log K _{ow}	OECD107 sau...		Potențial PBT (Da/Nu)
Evaluarea PBT			
Parametru	Rezultate relevante pentru concluzii		Concluzii
Bioacumulare	log K _{ow}		B/fără B
	BCF		B/fără B
Persistența	DT ₅₀ sau rapid biodegradabil		P/fără P
Toxicitatea	NOEC sau CMR		T/fără T
Declarația PBT:	Compusul nu este considerat nici ca PBT, nici vPvB Compusul este considerat ca vPvB Compusul este considerat ca PBT		

Faza I					
Calculare	Valoare	Unitate de măsură	Concluzii		
PEC _{apă} de suprafață, determinată (de exemplu, pe baza prevalenței, date din literatură)		µg/l	>0,01 prag (Da/Nu)		
Alte temeri (de ex., clasa chimică)			Da/Nu		
Faza II Proprietăți fizico-chimice și evoluția substanței în mediu					
Tip de studiu	Protocolul testului	Rezultate	Comentarii		
Adsorbție-Desorbție	OECD 106 sau...	K _{oc} =	Lista tuturor valorilor		
Testul de biodegradabilitate rapidă	OECD 301				
Transformarea anaerobă și aerobă în sistemul de sedimente acvatice	OECD 308	DT _{50,apă} = DT _{50,sediment} = DT _{50,sistem întreg} = % migrare în sediment =	Nu se cere, dacă este ușor biodegradabil		
Faza IIA studii de efect					
Tipul studiului	Protocolul testului	Criteriu final	Valoare	Unități	Comentarii
Alge, test de inhibiție a creșterii/Specii	OECD 201	NOEC		µg/l	specii
Daphnia sp., test de reproducere	OECD 211	NOEC		µg/l	
Pești, testul de toxicitate în primele stadii de viață/Specii	OECD 210	NOEC		µg/l	specii
Testul de inhibare a respirației microorganismelor pe sediment activ	OECD 209	EC		µg/l	
Faza IIB studii recomandate					
Bioacumulare	OECD 305	BCF		l/kg	lipide %:
Transformare aerobă și anaerobă în sol	OECD 307	DT ₅₀ CO ₂ %			Pentru toate cele 4 tipuri de soluri
Microorganisme din sol: testul de transformare la nitrogen	OECD 216	efect %		mg/kg	
Plante terestre, testul de creștere/Specii	OECD 208	NOEC		mg/kg	
Viermi de pământ, Teste de toxicitate acută	OECD 207	NOEC		mg/kg	
Collembola, testul de reproducere	ISO 11267	NOEC		mg/kg	
Organisme care trăiesc în sediment		NOEC		mg/kg	specii

IV.8.1 Concluzii

Art. 138. - Alegerea unor enunțuri standard minimale sugerate pentru CONCLUZII în raportul de evaluare.

Art. 139. – Pentru substanțe active exceptate de la evaluare în conformitate cu ghidul (vitamine, electroliți etc.):

< Substanța activă este o substanță naturală, a cărei utilizare nu va modifica distribuția sau concentrația substanței în mediul înconjurător. De aceea, nu se anticipează ca <substanța activă> să prezinte vreun risc pentru mediul înconjurător.>

Art. 140. - Pentru substanțe considerate cu potențial PBT (persistente, bioacumulative și toxice) și/sau vPvB (foarte persistente, foarte bioacumulative) sau cu risc specific (de exemplu, disruptori endocrini), la concluziile standard se adaugă rezultatul unei evaluări specifice, de la caz la caz.

Art. 141. - Pentru substanțele active încadrabile în Faza I:

Valoarea $PEC_{ap\grave{a}}$ de suprafață (Predicted Environmental Concentration) pentru <substanța activă> este sub limita de acțiune de 0,01 $\mu g/l$ și nu e o substanță PBT atât timp cât $\log K_{ow}$ nu depășește 4,5.

sau pentru substanțele aflate deja pe piață:

<substanța activă> se utilizează deja în medicamentele existente pe piață și nu se anticipează nici o creștere semnificativă a expunerii mediului înconjurător (pe bază de justificare).

De aceea, nu se anticipează ca <substanța activă> să prezinte un risc pentru mediul înconjurător.

Art. 142. – Pentru substanțele active care ajung în Faza II (vezi tabelul):

<Substanța activă> nu este o substanță PBT sau dacă este PBT se adaugă o concluzie specifică corespunzătoare cu evaluarea PBT.

- Luând în considerare datele de mai sus, nu este de așteptat ca <substanța activă> să prezinte vreun risc pentru mediul înconjurător.

- Luând în considerare datele de mai sus, <substanța activă> trebuie utilizată în conformitate cu precauțiile declarate în RCP pentru reducerea la minimum a oricăror riscuri potențiale asupra mediului înconjurător.

Art. 143. - Pentru dosarele care necesită date ERA suplimentare:

Ca o consecință a considerațiilor de mai sus, datele avute la dispoziție nu permit o concluzie definitivă asupra riscului potențial al <substanței active> asupra mediului înconjurător.

Solicitantul se angajează să desfășoare următoarele studii ca măsuri de urmărire: <lista testelor ce urmează a fi efectuate >

IV.9 Concluzii generale ale evaluatorului asupra toxicologiei

Art. 144. – Conținutul acestui paragraf ar putea fi inclus în modulul „Prezentare generală” al evaluării.

Art. 145. - Ar putea fi necesară o elaborare concentrată și de sine stătătoare astfel încât să permită cititorului acces complet la rezultatele relevante și să

permită o evaluare adecvată a raportului risc/beneficiu.

Art. 146. - Se comentează orice deviere de la programul toxicologic stabilit în ghiduri sau prin BPL sau absența oricărui studiu necesar.

Art. 147. - În cazul unei cereri bibliografice sau al utilizării de date bibliografice ca informații în sprijinul evaluării este deosebit de important să se evidențieze acest lucru.

Art. 148. - În general, se justifică alegerea speciilor/sistemelor, durata studiului și dozele/concentrațiile utilizate în studii.

Art. 149. - Se comentează justificările solicitantului referitor la efectele observate, precum și declarațiile acestuia privind relevanța potențială pentru utilizarea la om, formulându-se o concluzie asupra acestor aspecte.

Art. 150. - Se discută implicațiile oricăror diferențe în ceea ce privește chiralitatea, forma chimică și profilul impurităților dintre medicamentul utilizat în studiile nonclinice și medicamentul propus pentru autorizare de punere pe piață.

Art. 151. - Se comentează comparațiile interspecii din punctul de vedere al metabolismului și comparațiile privind expunerea sistemică la animale și la om (ASC, C_{max} și alți parametri relevanți) și se evidențiază limitările și utilitatea studiilor nonclinice pentru predicția efectelor adverse potențiale la om.

Art. 152. - Se discută totodată și relevanța modelelor animale în studiile de toxicitate, ținând cont de diferențele potențiale interspecii, rezultate din studiile farmacologice.

Art. 153. - (1) Se pune accent deosebit pe rezultatele studiilor de genotoxicitate, carcinogenitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

(2) În cazul unor efecte genotoxice pozitive, al unor rezultate pozitive privind tumorigeneza și/sau al toxicității asupra dezvoltării/reproducerii, se discută relevanța posibilă la om și, dacă este posibil, se formulează o concluzie.

Art. 154. - (1) În ceea ce privește potențialul carcinogen, se iau în considerare următoarele: semnificația biologică a dezvoltării tumorilor, istoric, relația cu efectul farmacologic, corelarea efectelor cu doza, diferențele specifice în funcție de specie, studiile privind mecanismele de acțiune, corelații cu genotoxicitatea și comparații privind expunerea între animale și om etc.

(2) În alternativă, acest capitol poate enunța numai principalele concluzii, caz în care textul din modulul „Prezentare generală” trebuie elaborat separat.

Art. 155. - (1) Evaluatorii trebuie să indice dacă este necesară expertiză suplimentară, pentru evaluarea implicațiilor la om.

(2) Aceasta include și necesitatea obținerii unei Opinii de la PDCO (Paediatric Committee - Comitetul pentru medicamente de uz pediatric) în legătură cu date cu relevanță pentru dezvoltarea pediatrică.

Art. 156. - (1) Se comentează dacă RCP-ul reflectă în mod corect informațiile rezultate din studii.

(2) Se realizează corespondența cu RCP-ul (în special pct. 5.3 Date preclinice de siguranță, dar și, de exemplu pct. 4.3 Contraindicații, 4.5 Interacțiuni cu alte

medicamente și alte forme de interacțiune, 4.6 Sarcina și alăptarea, dacă este cazul).

Art. 157. - În ceea ce privește medicamentele biologice similare, se discută similaritățile/diferențele de răspuns între medicamentul biologic similar și medicamentul de referință și nu numai răspunsul *per se*.

CAPITOLUL V

LISTA DEFICIENȚELOR SEMNALATE/ÎNTREBĂRILOR/OBIECȚIILOR FORMULATE DE EVALUATOR

Definiția întrebărilor:

Art. 158. – (1) **„Obiecțiile majore”** sunt acele obiecții care exclud recomandarea pentru autorizare de punere pe piață.

(2) În principiu, o obiecție majoră se poate adresa mai multor aspecte și de aceea se recomandă utilizarea punctelor marcate sau a subtitlurilor.

(3) Este vital ca structura și conținutul obiecției majore să fie clare și inteligibile pentru cititor.

(4) Pot fi necesare comentarii detaliate și trimiteri la ghiduri.

Art. 159. - În mod normal, obiecția trebuie să includă o explicație referitoare la natura răspunsului/acțiunii așteptate de la solicitant.

Art. 160. – (1) **„Alte obiecții”** sunt acele obiecții care se pot referi la condițiile propuse pentru acordarea autorizației de punere pe piață și informațiile despre medicament.

(2) Aceste alte obiecții trebuie rezolvate înaintea aprobării; în caz contrar, cererea de autorizare poate fi respinsă.

Art. 161. - Această listă trebuie prezentată și în cadrul modulului “Prezentare generală”:

Aspecte nonclinice

Obiecții majore

a) Farmacologie

b) Farmacocinetică

c) Toxicologie

Alte obiecții

a) Farmacologie

b) Farmacocinetică

c) Toxicologie

CAPITOLUL VI

**CONDIȚII RECOMANDATE PENTRU AUTORIZAREA DE PUNERE PE
PIAȚĂ ȘI INFORMAȚII ASUPRA MEDICAMENTULUI**

Art. 162. - Punctele legate de acest capitol trebuie și ele discutate în secțiunea relevantă a modului „Prezentare generală” (de exemplu, comentarii specifice privind informațiile despre medicament).

Art. 163. - Aici se pot introduce totodată și mai multe comentarii de ordin general.

CAPITOLUL VII

LISTA REFERINȚELOR BIBLIOGRAFICE

- Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 906/25.07.2006 referitor la aprobarea Reglementărilor privind normele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor;
- Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 895/20.07.2006 referitor la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de punere pe piață și supravegherea medicamentelor de uz uman;
- Notice to Applicants, Volume 2B, incorporating the Common Technical Document (CTD) May 2008. Nonclinical Overview and Nonclinical Summaries of Module 2. Organisation of Module 4;
- Questions & answers on the withdrawal of the “Note for guidance on single dose toxicity”, EMA/CHMP/SWP/81714/2010;
- „Guideline on repeated dose toxicity”, CPMP/SWP/1042/99 Rev. 1;
- „Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non-Rodent Toxicity Testing)”, CPMP/ICH/300/95, (ICH S4A);
- „Toxicokinetics: A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicology Studies” CPMP/ICH/384/95, (ICH S3A);
- „Guideline on the Evaluation of Control Samples in Non - clinical Safety Studies: Checking for Contamination with the Test Substance”, CPMP/SWP/1094/04;
- “Note for Guidance on Genotoxicity: Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals”, CPMP/ICH/141/95 (ICH S2A);
- “Note for Guidance on Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals”, CPMP/ICH/174/95 (ICH S2B);
- „Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities”, CPMP/SWP/5199/02;
- Question & Answers on the CHMP Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, CHMP/SWP/431994/2007 Revision 3;

- „Note for Guidance on Carcinogenic Potential”, CPMP/SWP/2877/00;
- „Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals”, CPMP/ICH/140/95 (ICH S1A);
- „Carcinogenicity: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals”, CPMP/ICH/299/95 (ICH S1B);
- “Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals”, CPMP/ICH/383/95 Oct 2008 (ICH S1C Revision 2);
- „Points to Consider Document on the Non-clinical Assessment of the Carcinogenic Potential of Insulin Analogues”, CPMP/SWP/372/01;
- “Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility”, ICH Topic S 5 (R2);
- „Points to Consider on the Need for Assessment of Reproductive Toxicity of Human Insulin Analogues”, CPMP/SWP/ 2600/01;
- “Guideline on the Need for Non-Clinical Testing in Juvenile Animals on Human Pharmaceuticals for Paediatric Indications”, CHMP/SWP/169215/05;
- “Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling”, CHMP/203927/05;
- „Note for Guidance on Non-clinical Local Tolerance Testing of Medicinal Products”, CPMP/SWP/2145/00;
- “Guideline on the Non-Clinical Investigation of the Dependence Potential of Medicinal Products”, CHMP/SWP/94227/04;
- „Note for Guidance on Photosafety Testing”, CPMP/SWP/398/01;
- “Note for Guidance on Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals”, CPMP/ICH/539/00 (ICH S7A);
- „Note for Guidance on the Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals”, CPMP/ICH/423/02 (ICH S7B);
- “Note for Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals”, CPMP/ICH/286/95 ICH Topic M 3 (R2);
- “Note for Guidance on Non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products”, CHMP/GTWP/125459/2006;
- “Note for Guidance on Pre-clinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals” CPMP/ICH/302/95 (ICH S6);
- „Environmental Risk Assessment for Human Medicinal Products Containing or Consisting of GMO’s”;
- Guideline on the Non-Clinical Documentation for Mixed Marketing Authorization Applications CPMP/SWP/799/95;
- „Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products”, CHMP/SWP/258498/2005;
- „Note for guidance on non-clinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products” CHMP/ICH/646107/08 (ICH S 9);

- „Note for guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines”, CPMP/SWP/465/95;
- „Note for Guidance on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance – Non-Clinical and Clinical Issues”, CPMP/3097/02;
- „Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions” Rev.1, CPMP/EWP/560/95;
- „Points to Consider on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the Development of Antibacterial Medicinal Products”, CPMP/EWP/2655/99;
- „Guideline on Nonclinical Documentation for Herbal Medicinal Products in Applications for Marketing Authorisation (Bibliographical and Mixed Applications) and in Applications for Simplified Registration, Ref. CHMP/32116/2005;
- „Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products Containing Asarone”, CHMP/139215/2005;
- „Public Statement on the Risk Associated with the Use of Herbal Products Containing Aristolochia Species”, CHMP/138381/2005;
- „Public Statement on Capsicum/Capsaicin Containing Herbal Medicinal Products”, CHMP /138379/2005;
- „Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products Containing Estragole”, CHMP /137212/2005;
- „Public Statement on the Use of Herbal Medicinal Products Containing Methyleugenol”, CHMP /138363/2005;
- „Public Statement on the Allergenic Potency of Herbal Medicinal Products Containing Soya or Peanut Protein”, CHMP/138139/2005;
- „Public Statement on Chamomilla Containing Herbal Medicinal Products”, CHMP/138309/2005.

Abrevieri:

- Log K_{ow} = coeficient de partiție n-octanol-apă
PBT = persistență, bioacumulare, toxicitate
NOEC = concentrația care nu produce nici un efect observabil
 K_{oc} = coeficient de adsorbție
OECD = Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică
CMR = substanțe cu potențial carcinogen mutagen sau toxic pentru reproducere
DT50 = timpul în care se degradează în mediu 50% din substanță
ERA = raport de evaluare a riscului pentru mediu
BCF = factorul de bioconcentrare
PEC = concentrația previzibilă în mediu

CAS number = număr unic de identificare ce desemnează o substanță chimică specifică inclusă într-o bază de date

HOTĂRÂREA

Nr. 28/01.11.2010

referitoare la aprobarea Ghidului de evaluare a riscului de mediu pe care îl prezintă medicamentele de uz uman

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 01.11.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă Ghidul de evaluare a riscului de mediu pe care îl prezintă medicamentele de uz uman, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

GHID
de evaluare a riscului de mediu pe care îl prezintă
medicamentele de uz uman

CAPITOLUL I
Introducere

Art. 1. - Acest ghid reprezintă o traducere și o adaptare a ghidului elaborat de Agenția Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency=EMA) EMEA/CHMP/SWP/4447/00 corr 1*, „Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use”.

Art. 2. - (1) Scopul acestui ghid este descrierea modului de efectuare a evaluării riscurilor potențiale de mediu pe care le prezintă medicamentele de uz uman.

(2) Ghidul precizează domeniul de aplicare și baza legală pentru evaluare.

(3) El prezintă considerațiile generale și procedura etapizată recomandată pentru evaluare.

(4) Ghidul oferă totodată un model general al unui Raport de evaluare a riscului de mediu, iar în cazul în care riscurile nu pot fi excluse, ghidul prezintă măsurile de precauție și siguranță care trebuie avute în vedere.

Art. 3. – (1) Fiecare cerere de autorizare a medicamentelor de uz uman trebuie însoțită de un raport de evaluare a riscului de mediu (environmental risk assessment-ERA).

(2) În acest ghid se descrie modul de evaluare a potențialelor riscuri pe care medicamentele le pot prezenta pentru mediu.

(3) Ghidul include, de asemenea, considerații referitoare la precauțiile și măsurile de siguranță care se impun, precum și recomandări referitoare la raportul de evaluare a riscului de mediu.

CAPITOLUL II
Domeniu de aplicare și bază legală

Art. 4. – (1) În conformitate cu Art. 702(4) din Legea 95/2006 cu modificările și completările ulterioare, Titlul XVII – Medicamentul, care transpune Art. 8 (3) al Directivei 2001/83/CE consolidată, trebuie efectuată o evaluare a potențialelor riscuri de mediu pe care le pot prezenta medicamentele, impactul acestora asupra mediului fiind evaluat și, în funcție de caz, trebuie avute în vedere măsuri specifice de limitare a acestui impact.

(2) În orice caz, acest impact nu constituie un criteriu de refuz al autorizației de punere pe piață.

Art. 5. - Raportul de evaluare a riscului de mediu (ERA) este necesar pentru toate noile cereri de autorizare de punere pe piață a medicamentelor prin procedură centralizată, de recunoaștere mutuală, descentralizată sau procedură națională.

Art. 6. - În ceea ce privește variațiile de tip II, evaluarea impactului asupra mediului este necesară în situațiile în care există o creștere a expunerii mediului, de exemplu, în cazul introducerii unei noi indicații terapeutice care poate conduce la o creștere semnificativă a gradului de utilizare.

Art. 7. - Privitor la cererile de extensie de linie, conform Anexei II a Regulamentului Comisiei (CE) nr. 1085/2003, evaluarea riscului de mediu este necesară în cazul creșterii potențialului de expunere a mediului, de exemplu o cerere de extensie de linie la un medicament cu administrare orală în vederea aplicării cutanate (plăsture).

Art. 8. - ERA nu este necesar în cazul reînnoirilor autorizațiilor de punere pe piață sau al variațiilor de tip IA/IB.

Art. 9. - (1) Vitaminele, electroliții, aminoacizii, peptidele, proteinele, carbohidrații și lipidele sunt exceptate, fiindcă este puțin probabil ca acestea să conducă la o creștere semnificativă a riscului de mediu.

(2) În mod similar, vaccinurile și medicamentele din plante sunt exceptate, datorită naturii constituenților acestora.

Art. 10. - În toate cazurile, cu excepția variațiilor de tip I și a cererilor de reînnoire, în Modulul 1.6 care însoțește cererea de autorizare de punere pe piață trebuie furnizat un raport de evaluare a riscului de mediu sau o justificare a absenței acestuia (vezi Capitolul VIII).

Art. 11. - (1) Legea 95/2006 se referă la acele riscuri de mediu provenite din utilizarea, păstrarea și eliminarea medicamentelor și nu la riscurile care provin din sinteza și fabricarea acestora.

(2) Acest ghid se concentrează asupra riscurilor de mediu asociate cu utilizarea medicamentelor.

Art. 12. - (1) Acest ghid nu se aplică medicamentelor care conțin organisme modificate genetic (genetically modified organisms - GMOs).

(2) În acest caz, solicitantul trebuie să facă referire la ghidul „Evaluarea riscului de mediu pe care îl prezintă medicamentele de uz uman care conțin sau constau din organisme modificate genetic (GMOs) (Modulul 1.6.2.) (EMA/CHMP/BWP/135148/04)”.

Art. 13. - Pentru cererile de autorizare a precursorilor radiofarmaceutici pentru radiomarcare sau a medicamentelor radiofarmaceutice, ar trebui luate în considerare prevederile suplimentare referitoare la emisiile standard de radiații în acord cu Directivele Consiliului Europei 96/29/Euratom și 97/43/Euratom.

CAPITOLUL III

Principii generale

Art. 14. – (1) Evaluarea potențialelor riscuri de mediu presupune o procedură treptată, etapizată, constând din două faze.

(2) În prima faza (Faza I) se estimează expunerea mediului la substanța activă.

(3) Pe baza unei limite de acțiune (valoare prag), evaluarea poate fi încheiată.

(4) În faza a doua (Faza II), se obțin și se evaluează informații referitoare la evoluția și efectele asupra mediului înconjurător.

(5) Faza II se împarte în două nivele, Nivelul A și Nivelul B (vezi tabelul 1).

Art. 15. - Anumite substanțe, precum compuși cu grad înalt de lipofilie sau potențialii perturbatori endocrini pot necesita evaluare indiferent de cantitatea eliberată în mediul înconjurător.

Tabel 1. Fazele de abordare a evaluării riscului de mediu

Etapă din regulamentul de evaluare	Etapă din evaluarea riscului	Obiectiv	Metodă	Teste/Date necesare
Faza I	Pre-screening	Estimarea gradului de expunere	Limita de acțiune (valoarea prag)	Date de consum, logK _{ow}
Faza II, nivelul A	Screening	Predicția inițială a riscului	Evaluarea riscului	Date referitoare la toxicitatea acvatică și evoluția corespunzătoare
Faza II, nivelul B	Screening extins	Ajustare specifică substanței și compartimentului și evaluarea riscului	Evaluarea riscului	Date extinse referitoare la emisie, evoluție și efecte asupra mediului

CAPITOLUL IV

Faza I: Estimarea gradului de expunere

Art. 16. - În faza I, estimarea trebuie să se bazeze doar pe substanța activă, indiferent de căile de administrare, forma farmaceutică, metabolizare și eliminare.

IV.1. Screening-ul pentru persistență, bioacumulare și toxicitate

Art. 17. - Conform Convenției OSPAR substanțele active cu logK_{ow}>4,5 trebuie evaluate printr-o procedură treptată, în privința persistenței, bioacumulării și toxicității, în acord cu prevederile TCD² UE.

² European Chemicals Bureau (2003), Ghid tehnic în sprijinul Directivei 93/67/EEC de Evaluare a Riscului privitor la noile substanțe notificate, al Regulamentului Comisiei (CE) nr. 1488/94 de Evaluare a riscului substanțelor

IV.2. Calcularea concentrației previzibile în mediu (PEC)

Art. 18. – (1) În faza I, calcularea PEC se limitează la compartimentul acvatic.

(2) Calculul inițial al PEC în apele de suprafață prevede următoarele:

un procent din pătrunderea pe piața globală (factorul de pătrundere pe piață - F_{pen}) în domeniul medicamentelor existente. Solicitantul poate utiliza valoarea implicită a F_{pen} sau o poate ajusta, furnizând date de pătrundere pe piață justificate în mod rezonabil, de exemplu pe baza datelor de epidemiologie publicate;

- cantitatea prevăzută pentru utilizare anuală este uniform distribuită de-a lungul anului și zonelor geografice;
- sistemul de canalizare este principala cale de pătrundere a substanței active în apa de suprafață;
- nu există biodegradare sau substanța activă nu este reținută în unitatea de epurare a apei menajere (sewage treatment plant - STP);
- nu se ține cont de metabolizarea la nivelul pacientului

(3) Pentru estimarea PEC a apelor de suprafață se recomandă utilizarea următoarelor formule:

$$PEC_{\text{ape de suprafață}} = \frac{DOZA_{ai} \times F_{pen}}{ApaM \times \text{diluție}}$$

unde: $DOZA_{ai}$ = Doza zilnică maximă consumată pe cap de locuitor, F_{pen} = Frația de pătrundere pe piață și $ApaM$ = Apă menajeră pe locuitor pe zi.

Tabel 2. Valori predefinite pentru calculul $PEC_{\text{ape de suprafață}}$ în faza I

Parametru	Simbol	Valoare	Unități de măsură	Origine	Observații
Date introduse Doza zilnică maximă consumată pe cap de locuitor	$DOZA_{ai}$		mg/zi/locuitor	S	Se folosește cea mai mare doză recomandată
Fracția de pătrundere pe piață	F_{pen}	0,01 ^(*)	-	I	implicit
Apă menajeră pe locuitor pe zi	$ApaM$	200	l/zi/locuitor	I	conform TGD
Factor de diluție	Diluție	10	-	I	conform TGD
Date rezultate Concentrația în apele de suprafață	$PEC_{\text{ape de suprafață}}$		mg/l	R	

S = informație de la solicitant; I = valoare implicită; R = valoare rezultată; (*): vezi nota

IV.3. Limite de acțiune (valori prag)

Art. 19. - Dacă valoarea $PEC_{ape\ de\ suprafață}$ este sub $0,01\ \mu g/l^3$ și nu sunt evidente nici un fel de alte pericole asupra mediului, se presupune că este puțin probabil ca medicamentul să reprezinte un risc de mediu în condițiile de utilizare prescrise pentru pacienți.

Art. 20. - Dacă valoarea PEC este egală cu $0,01\ \mu g/l$ sau mai mare, atunci trebuie efectuată o analiză de Fază II a modificărilor și efectelor asupra mediului înconjurător, conform descrierii de mai jos (vezi Capitolul V).

Art. 21. – (1) În unele cazuri, valoarea prag nu poate fi aplicată.

(2) Unele substanțe active pot afecta sistemul de reproducere al vertebratelor sau animalelor inferioare, la concentrații sub $0,01\ \mu g/l$.

(3) Aceste substanțe trebuie incluse în Faza II, fiind necesară o strategie adaptată de evaluare a riscului, în funcție de mecanismele specifice de acțiune ale acestora.

(4) În aceste cazuri, solicitantul trebuie să justifice toate măsurile luate.

CAPITOLUL V

Faza II: Analiza evoluției substanței în mediu și a efectelor asupra mediului înconjurător

Art. 22. – (1) Evaluarea de Fază II recomandată se efectuează prin evaluarea raportului PEC/PNEC (PEC = concentrația previzibilă în mediu, PNEC = concentrația previzibilă fără efect asupra mediului) pe baza testărilor de mediu relevante (așa numita „baterie standard de date”) și a concentrației prevăzute în mediul înconjurător (nivelul A).

(2) Dacă se indică un potențial impact asupra mediului înconjurător, ar putea fi necesare testări suplimentare pentru ajustarea valorilor PEC și PNEC în cadrul nivelului B.

Art. 23. – (1) Este de preferat ca studiile experimentale să respecte protocoalele de testare elaborate de Comisia Europeană, Organizația de Dezvoltare și Cooperare Economică (OECD) sau Organizația Internațională de Standardizare (ISO).

(2) Se recunoaște faptul că există și alte ghiduri, abordări și metode acceptabile de testare, pe lângă cele menționate anterior, capabile să furnizeze un raport echivalent de evaluare a riscului de mediu.

(3) Utilizarea acestora trebuie justificată în cadrul ERA.

(4) Studiile trebuie efectuate conform regulilor de Bună Practică de Laborator - BPL (Good Laboratory Practices - GLP).

Art. 24. - Trebuie ținut cont de toate datele relevante, de exemplu proprietățile fizico-chimice, farmacodinamia primară și secundară, toxicitatea substanței,

³ Prezenta limită de acțiune (valoare prag) se bazează în special pe datele de toxicitate acută și, ca urmare, poate fi revizuită în versiunile viitoare ale ghidului, când vor exista suficiente date de toxicitate cronică.

metabolizarea, eliminarea, degradabilitatea și persistența substanței active și/sau a metaboliților relevanți.

V.1.Nivelul A: Analiza inițială a evoluției substanței în mediu și a efectelor asupra mediului înconjurător

Art. 25. - Evaluarea la nivelul A se bazează pe substanța activă, dacă nu se justifică altfel, de exemplu în cazul în care substanța activă este un pro-medicament.

V.1.1.Proprietățile fizico-chimice și evoluția în mediul înconjurător

Art. 26. - Setul de date pentru nivelul A de testare furnizează informații referitoare la proprietățile fizico-chimice și la evoluția unei substanțe în mediul înconjurător.

Art. 27. – (1) Pentru a investiga evoluția substanței în STP trebuie efectuat un test de biodegradabilitate rapidă.

(2) Evoluția substanțelor care nu se biodegradează rapid trebuie investigate într-un studiu asupra sedimentului din apă.

(3) Dacă valoarea K_{OW} indică un potențial de bioacumulare, trebuie efectuat un raport specific de evaluare, așa cum se menționează în Capitolul IV.1.

Art. 28. – (1) “Sorbția” substanțelor în sedimentele rețelei de canalizare (menajere) este caracterizată prin coeficientul de adsorbție (K_{OC}), definit ca raport dintre concentrația substanței în sedimente și concentrația în faza apoasă, determinate la echilibrul de adsorbție.

(2) Se presupune că o substanță cu valoare mare a K_{OC} este reținută în STP și poate ajunge în compartimentul terestru odată cu răspândirea sedimentelor de canalizare.

V.1.2. Studii privind efectele acvatice

Art. 29. – (1) Pentru nivelul A de evaluare, în vederea determinării concentrației previzibile fără efect asupra mediului ($PNEC_{apă}$) se propune utilizarea unui set de teste standard de toxicitate pe termen lung, pe pești, dafnii (*Daphnia sp*) și alge.

(2) Scopul acestei analize este predicția concentrației de substanță activă pentru care nu se așteaptă apariția de efecte adverse.

(3) Recomandări referitoare la evaluarea efectelor adverse sunt disponibile în ghidul tehnic UE TGD .

(4) Solicitantul trebuie să justifice speciile testate.

Tabel 3. Studiile recomandate în Faza II, nivelul A, referitoare la proprietățile fizico-chimice, evoluția în mediu și efectele unei substanțe

Tip de studiu (testare)	Protocol recomandat
Adsorbție - desorbție cu utilizarea metodei echilibrului probelor	OECD 106/OECD 121/OPPTS 835.1110*
Testarea biodegradabilității rapide	OECD 301
Transformarea aerobă și anaerobă în sistemele de sedimente acvatice	OECD 308
Alge, testul de inhibiție a creșterii	OECD 201
<i>Daphnia sp.</i> , testul de reproducere	OECD 211
Pești, testul de toxicitate în primele stadii de viață	OECD 210
Sediment activ, testul de inhibiție a respirației	OECD 209

*un singur studiu este în general suficient.

Art. 30. – (1) Pentru testarea efectelor agenților antimicrobieni se recomandă algele albastre-verzi (*Cyanophyta*) deoarece sunt un organism indicator mult mai sensibil decât algele verzi.

(2) Pentru medicamentele de uz uman nu este în general aplicabilă testarea pe termen scurt, deoarece se presupune expunerea continuă a mediului acvatic pe calea scurgerilor STP.

Art. 31. – (1) Substanțele cu activitate antimicrobiană pot afecta coloniile microbiene.

(2) Colonia microbiană cu probabilitatea cea mai ridicată de expunere la cele mai mari concentrații de substanță(e) este colonia sedimentului activ.

(3) În vederea evaluării efectului antimicrobian al substanțelor cu acțiune corespunzătoare, trebuie utilizat testul de inhibiție a respirației sedimentului activ (OECD 209).

V.1.3. Calcularea PNEC folosind factorii de evaluare

Art. 32. – (1) Concentrația previzibilă fără efect asupra mediului (PNEC) se calculează prin aplicarea unui factor de evaluare (assessment factor - AF) la concentrația/concentrațiile care nu produce/produc nici un efect observabil (no-observed-effect-concentration(s) - NOEC), conform unor studii relevante.

(2) AF este expresia gradului de incertitudine al extrapolării datelor de testare pe un număr limitat de specii la actualul mediu înconjurător.

Art. 33. – (1) $PNEC_{ap\grave{a}}$ se bazează pe cea mai mică valoare a NOEC obținut în cadrul bateriei standard de teste de toxicitate pe termen lung.

(2) $PNEC_{microorganisme}$ se bazează pe valoarea NOEC din testul efectului antimicrobian.

(3) $PNEC_{ape\ subterane}$ se bazează pe valoarea NOEC a studiului pe *Daphnia sp.*

Art. 34. - Pentru calculul PNEC din studii pe termen lung și din studiul efectului antimicrobian, se aplică un AF cu valoare implicită de 10. Acest AF ține cont de:

- variații interspecifice determinate de diferențele de sensibilitate
- variabilitatea intraspecifică
- faptul că datele de laborator trebuie să răspundă la extrapolarea impactului.

V.1.4. Evaluarea apelor subterane

Art. 35. – (1) Se cere o evaluare a expunerii apelor subterane.

(2) Se consideră că pătrunderea în apa subterană se realizează prin filtrarea naturală, cu excepția substanțelor cu K_{OC} mediu > 10000 l/kg, a substanțelor rapid biodegradabile sau a substanțelor cu $DT_{90} < 3$ zile.

(3) O estimare simplă este următoarea: $PEC_{ape\ subterane} = 0,25 \times PEC_{ape\ de\ suprafață}$.

(4) $PEC_{ape\ subterane}$ trebuie comparat cu $PNEC_{ape\ subterane}$.

V.2. Rezultatele analizei de nivel A a evoluției substanței în mediu și a efectelor asupra mediului înconjurător

Art.36. – (1) La finalul nivelului A, se dispune de informații din setul de date de testare, care includ studii de toxicitate pe termen lung pe alge, dafnii (*Daphnia* sp.) și pești, date privind inhibiția microbiană și rata de adsorbție (K_{OC}).

(2) Indicele $PEC_{ape\ de\ suprafață}$ este ajustat în funcție de datele referitoare la volumul prevăzut al vânzărilor la medicamentul respectiv (conform Capitolului IV.2)

- dacă raportul $PEC_{ape\ de\ suprafață}/PNEC_{apă}$ pentru substanța activă este mai mic decât 1, atunci nu sunt necesare alte studii în compartimentul acvatic și se poate conchide că este puțin probabil ca substanța activă și/sau metaboliții acesteia să reprezinte un risc pentru mediul acvatic.
- dacă raportul $PEC_{ape\ de\ suprafață}/PNEC_{apă}$ pentru substanța activă este mai mare decât 1, atunci sunt necesare alte evaluări, cu referire de preferință la modificările substanței active și/sau ale metaboliților săi în mediul acvatic, în nivelul B.
- dacă raportul $PEC_{ape\ subterane}/PNEC_{ape\ subterane}$ pentru substanța activă este mai mare decât 1, atunci pentru nivelul B sunt necesare alte evaluări, cu referire de preferință la modificările substanței active și/sau a metaboliților acesteia în mediul acvatic.
- dacă raportul $PEC_{ape\ de\ suprafață}/PNEC_{microorganism}$ pentru substanța activă este mai mare decât 0,1, atunci pentru nivelul B sunt necesare alte evaluări, cu referire de preferință la modificările substanței active și/sau a metaboliților acesteia precum și a efectelor acestora asupra microorganismelor.
- în situația în care coeficientul de partiție n-octanol/apă indică transferul substanței active din mediul acvatic în organisme precum și o potențială bioacumulare ($K_{OW} > 1000$), atunci în cadrul nivelului B trebuie avut în vedere factorul de bioconcentrare. TGD pune la

dispoziție criterii suplimentare referitoare la necesitatea efectuării unui test de bioconcentrare.

- dacă datele de adsorbție/desorbție indică afinitatea substanței active pentru legarea de sedimentele de epurare din STP ($K_{OC} > 10000L/kg$), trebuie efectuată o evaluare a mediului privind substanța activă în compartimentul terestru, excepție făcând substanțele rapid biodegradabile. Evaluarea riscului terestru este complementară evaluării riscului acvatic și nu o înlocuiește.
- dacă substanța nu este rapid biodegradabilă, iar rezultatele studiului sedimentelor acvatice (OECD 308) demonstrează o semnificativă deplasare a substanței active în sediment, atunci în cadrul nivelului B trebuie investigate efectele asupra organismelor din sediment. Criteriul pentru efectuarea de studii pe sedimente îl constituie prezența în sediment a mai mult de 10% din substanță, la 14 zile sau la orice moment după această dată. În TGD se poate găsi o strategie detaliată referitoare la testarea suplimentară în vederea ajustării valorii PNEC în compartimentul acvatic.

V.3. Nivelul B: Analiza evoluției extinse a substanței în mediu și a efectelor asupra mediului înconjurător

Art. 37. - În cazul în care, în cadrul nivelului A, s-a identificat un potențial de risc pentru mediu, atunci trebuie făcută o evaluare de nivel B.

Art. 38. - În cadrul nivelului B, ajustarea evaluării riscului poate fi făcută folosind valori ajustate ale PEC și PNEC pentru compusul părinte, precum și PEC și PNEC pentru fracțiile metabolice relevante ($\geq 10\%$ din cantitatea excretată).

Art. 39. - Ghidul de față nu tratează ajustarea evaluării riscului folosind date privind transformarea substanței în mediu (adică sistemele apă/sedimente), aceasta fiind considerată ca obiect de studiu pentru experți.

Art. 40. - În cazul substanțelor cu $\log K_{OW} > 4,5$ trebuie făcută o evaluare specifică a riscului (vezi capitolul 4.1).

V.3.1. Analiza evoluției substanței în mediu și ajustarea valorii $PEC_{ape\ de\ suprafață}$

Art. 41. - Valoarea $PEC_{ape\ de\ suprafață}$ pentru nivelul B poate fi ajustată pe baza datelor rezultate din:

(1) Modelarea STP cu folosirea modelului SimpleTreat descris în Sistemul Uniunii Europene de evaluare a substanțelor (EUSES, <http://ecb.jrc.it/>), prin încorporarea:

- adsorbției substanțelor în sedimentele de epurare din STP, folosind informațiile rezultate din estimarea coeficientului de adsorbție (OECD 106)
- testului de biodegradabilitate rapidă în STP (OECD 301).

(2) Concentrația locală în apa de suprafață poate fi ajustată ca:

$$PEC_{\text{ape de suprafață}} = \frac{E_{\text{local apă}} \times F_{\text{stp apă}}}{\text{ApaM/locuitor/zi} \times \text{Capacitate}_{\text{UEAM}} \times \text{Factor} \times \text{Diluție}}$$

unde

$$E_{\text{local apă}} = \text{DOSE}_{\text{ai}} \times F_{\text{excretat}} \times F_{\text{pen}} \times \text{capacitate}_{\text{stp}}$$

Tabelul 4 prezintă un sumar al parametrilor și valorilor implicite recomandate pentru calculul $PEC_{\text{ape de suprafață}}$ în Faza II. Se recomandă folosirea valorilor corespunzătoare „celui mai rău caz”.

Tabel 4. Parametri și valori implicite pentru calculul $PEC_{\text{ape de suprafață}}$ în Faza II

Parametru	Simbol	Valoare	Unități de măsură	Origine	Observații
Date introduse Apa menajeră/locuitor/zi	ApaM/locuitor/zi	200	L/zi/locuitor	I	Conform TGD
Capacitatea locală de epurare a apelor menajere uzate(STP)	Capacitate stp	10000	locuitor	I	Conform TGD
Fracția de emisie direcționată la suprafața apei	$F_{\text{stp apă}}$		-	I	Se calculează folosind modelul SimpleTreat din TGD
Factor de diluție	Diluție	10	-	I	Conform TGD
Factorul care ia în considerare adsorbția pe suprafața materiilor în suspensie	Factor		-	C	Conform TGD 2.3.8.3
Emisia locală de reziduu relevant în apele reziduale	$E_{\text{local apă}}$		mg/zi	S	
Date rezultate Concentrația locală în apele de suprafață	$PEC_{\text{local apă}}$		mg/L	R	

S = informație de la solicitant; I = valoare implicită; R = valoare rezultată; C = valoare calculată

V.3.2. Analiza extinsă a efectelor

V.3.2.1. Efecte asupra sedimentelor din apă

Art. 42. - Dacă rezultatele studiului sedimentelor din apă (OECD 308) demonstrează un transfer semnificativ al substanței active în sediment, trebuie investigate efectele asupra organismelor cu rezidență în sediment (*Hyalella sp*; *Lumbriculus sp* sau *Chironomus sp*) și comparate cu PEC_{sediment} .

V.3.2.2. Efecte specifice asupra microorganismelor

Art. 43. - În cazul identificării, la nivelul A, a unui risc pentru microorganisme, atunci este necesară o evaluare suplimentară de nivel B, a evoluției și efectelor substanței active și/sau a metaboliților acesteia asupra microorganismelor.

Art. 44. – (1) Pentru ajustarea coeficientului de risc pentru microorganisme trebuie utilizată concentrația de expunere din rezervorul de aerare al modelului SimpleTreat ($PEC_{\text{rezervor de aerare}}$)

(2) TGD pune la dispoziție o serie de teste standard, pe o singură specie microbiană, în vederea determinării $PNEC_{\text{microorganisme}}$ (de exemplu *Pseudomonas putida*).

(3) Dacă raportul $PEC_{\text{rezervor de aerare}} : PNEC_{\text{microorganisme}}$ este > 1 , atunci sunt necesare analize suplimentare de nivel B ale efectelor antimicrobiene.

V.3.3. Analiza evoluției terestre a substanței și a efectelor asupra solului

Art. 45. – (1) Atunci când este indicat ($K_{OC} > 10000 \text{ L/kg}$), cu excepția cazului unei biodegradări rapide, trebuie calculată concentrația medicamentului la nivelul compartimentului terestru.

(2) PEC_{sediment} se calculează folosind modelul SimpleTreat descris în EUSES (<http://ecb.jrc.it>).

(3) Pentru evaluarea riscului cu calcularea PEC_{sol} se recomandă utilizarea de preferință a metodologiilor cum sunt cele descrise în TGD.

Art. 46. - În general, trebuie efectuată o baterie standard de investigare a biodegradabilității la nivelul solului, a toxicității asupra nevertebratelor din sol și a efectelor acute asupra plantelor și microorganismelor terestre (Tabel 5).

Tabel 5: Studii asupra evoluției terestre a substanței și a efectelor la nivelul solului recomandate pentru Faza II, nivel B

Tip de studio	Protocol recomandat
Transformare aerobă și anaerobă la nivelul solului	OECD 307
Microorganisme din sol: Testul de transformare a azotului	OECD 216
Plante terestre, testul de creștere	OECD 208
Viermi de pământ, toxicitate acută	OECD 207
<i>Collembola</i> , testul de reproducere	ISO 11267

V.4. Analiza rezultatelor determinate la nivelul B privind evoluția substanței și a efectelor sale

Art. 47. - La finalul nivelului B sunt disponibile informații din setul de date ajustate, printre care informații despre calea/căile de excreție și date calitative și cantitative asupra compușilor de excreție și, eventual, date suplimentare de toxicitate pe termen lung, informații suplimentare asupra inhibiției microbiene și date suplimentare asupra biodegradabilității substanței active.

CAPITOLUL VI

Măsuri de precauție și siguranță care se impun în timpul administrării, etichetării și distrugerii medicamentelor

Art. 48. - Când probabilitatea riscului de mediu nu poate fi exclusă, măsurile de precauție și securitate se vor referi la:

- Indicarea riscurilor potențiale de mediu pe care le prezintă medicamentul
- Etichetarea produsului, RCP, prospect, păstrarea medicamentului și distrugerea acestuia.

Art. 49. - Etichetarea trebuie în general să urmărească reducerea la minimum a cantităților evacuate în mediu prin măsuri adecvate.

Art. 50. – (1) Distrugerea adecvată a medicamentelor neutilizate, de exemplu la expirarea termenului de valabilitate este importantă pentru reducerea expunerii de mediu.

(2) În vederea unei protecții superioare a mediului, se recomandă introducerea în prospect, chiar și în cazul medicamentelor care nu necesită măsuri speciale de distrugere, a următorului enunț:

”Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului”.

Art. 51. - Etichetarea suplimentară nu se face decât atunci când este absolut necesar (de exemplu în cazul preparatelor cu izotopi radioactivi sau al medicamentelor concentrate în dispozitive medicale), situație în care măsurile obligatorii trebuie să fie practice și realiste în funcție de utilizarea anticipată a medicamentului.

CAPITOLUL VII

Consultanța științifică

Art. 52. - Solicitantul poate cere consultanță științifică referitor la evaluarea riscului de mediu și la posibile măsuri de precauție și siguranță necesare pentru utilizarea și distrugerea unui medicament.

CAPITOLUL VIII

Raportul de evaluare a riscului de mediu

Art. 53. – (1) Raportul expertului trebuie prezentat în cadrul Modulului 1.6 din documentație.

(2) Raportul trebuie să se bazeze pe caracteristicile medicamentului, pe potențialul său de expunere a mediului, evoluția și efectele medicamentului și, după caz, pe strategiile adecvate de diminuare a riscului.

(3) Concluziile raportului trebuie să se bazeze pe raționamente științifice solide, susținute de studii adecvate.

(4) Dacă există și alte informații relevante, de exemplu, studii referitoare la efectele biologice specifice substanței, atunci se recomandă și prezentarea acestora.

Art. 54. – (1) Pot exista cazuri în care se poate justifica absența ERA (de exemplu cereri de autorizare a unor medicamente generice sau variații de tip II).

(2) În aceste cazuri, expertul trebuie să prezinte o justificare a absenței ERA, ținând cont de o posibilă creștere semnificativă a expunerii mediului la substanța activă.

Art. 55. – (1) Raportul expertului trebuie să includă și analiza aplicabilității evaluării de mediu efectuate.

(2) În special, raportul trebuie să furnizeze sau să justifice absența următoarelor:

- O estimare a expunerii potențiale a mediului (PEC), cu o evaluare a ipotezelor care stau la baza acesteia;
- O evaluare a riscurilor posibile de mediu din punct de vedere al utilizării și o prezentare și evaluare a datelor care vin în sprijinul evaluării riscurilor;
- O evaluare a măsurilor de precauție și siguranță care se impun cu privire la eliberarea în mediu ca urmare a utilizării de către pacienți și a distrugerii medicamentelor neutilizate sau a deșeurilor provenite din aceste medicamente;
- Propuneri de caracterizare(RCP, prospect) care să prezinte informațiile generale pe care le pot furniza solicitanții cu privire la măsurile de precauție și siguranță în vederea reducerii oricărui risc de mediu, cu privire la administrarea la pacienți și distrugerea deșeurilor.

Art. 56. - Expertul trebuie să semneze raportul și să prezinte un curriculum vitae.

ANEXA I

Notă

F_{pen}

Valoarea implicită a factorului de pătrundere (F_{pen} -penetration factor) a fost calculată ca procent de 95% din 0,954%. Se propune utilizarea pentru evaluările de risc a unui F_{pen} de 0,01 (1%).

Factorul de pătrundere reprezintă proporția din populație tratată zilnic cu o anumită substanță activă. Valoarea implicită a factorului de pătrundere derivă dintr-o gamă largă de factori individuali de pătrundere, calculați conform formulei:

$$F_{pen} = \frac{\text{Consum [mg/an]} \times 100}{\text{DDD [mg/zi x locuitor]} \times \text{locuitori} \times 365 \text{ zile/an}}$$

S-au utilizat următoarele informații:

- Banca de date a IMS Health (Institut für Medizinische Statistik=Institutul de Statistică Medicală, Frankfurt/M.) conține date statistice cu privire la un consum anual la nivelul Germaniei de 2700 substanțe active. Această bază de date a fost considerată ca fiind reprezentativă pentru consumul în Uniunea Europeană.

- DDD (defined daily dose): doza zilnică stabilită (recomandată) conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (World Health Organization - WHO); în total, au fost disponibile valori ale DDD determinate pentru 1450 substanțe active.

- Populația Germaniei: 82 012 000 locuitori în 2001.

Pentru evaluarea factorului de pătrundere pe piață, s-au avut în vedere aproximativ 800 substanțe active. Aceste substanțe au fost stabilite pe piața Germaniei în anul 2001, în condițiile existenței unei valori a DDD.

ANEXA II

Lista de abrevieri

AF: factor de evaluare

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use = Comitetul pentru medicamente de uz uman

DDD: doza zilnică recomandată

DT₉₀: timpul necesar degradării a 90% dintr-o substanță în condiții de laborator

EMA: Agenția Europeană a Medicamentului

ERA: raport de evaluare a riscului pentru mediu

EUSES: Sistemul Uniunii Europene de Evaluare a Substanțelor

F_{pen}: factorul de pătrundere (pe piață)

GMOs: organisme modificate genetic

ISO: Organizația Internațională pentru Standardizare

K_{OC}: coeficient de adsorbție

logK_{ow}: coeficientul de partiție n-octanol/apă

GLP (BPL): Buna Practică de Laborator

MAA: Solicitantul Autorizației de Punere pe Piață

NOEC: concentrația care nu produce niciun efect observabil

OECD: Organizația pentru Cooperare și Dezvoltare Economică

OPPTS: Biroul de prevenire, pesticide și substanțe toxice din cadrul Agenției de protecție a mediului din SUA

OSPAR: Convenția pentru protecția mediului marin al Atlanticului de nord-est (1992)

PEC: concentrația previzibilă în mediu

PNEC: concentrația previzibilă fără efect asupra mediului

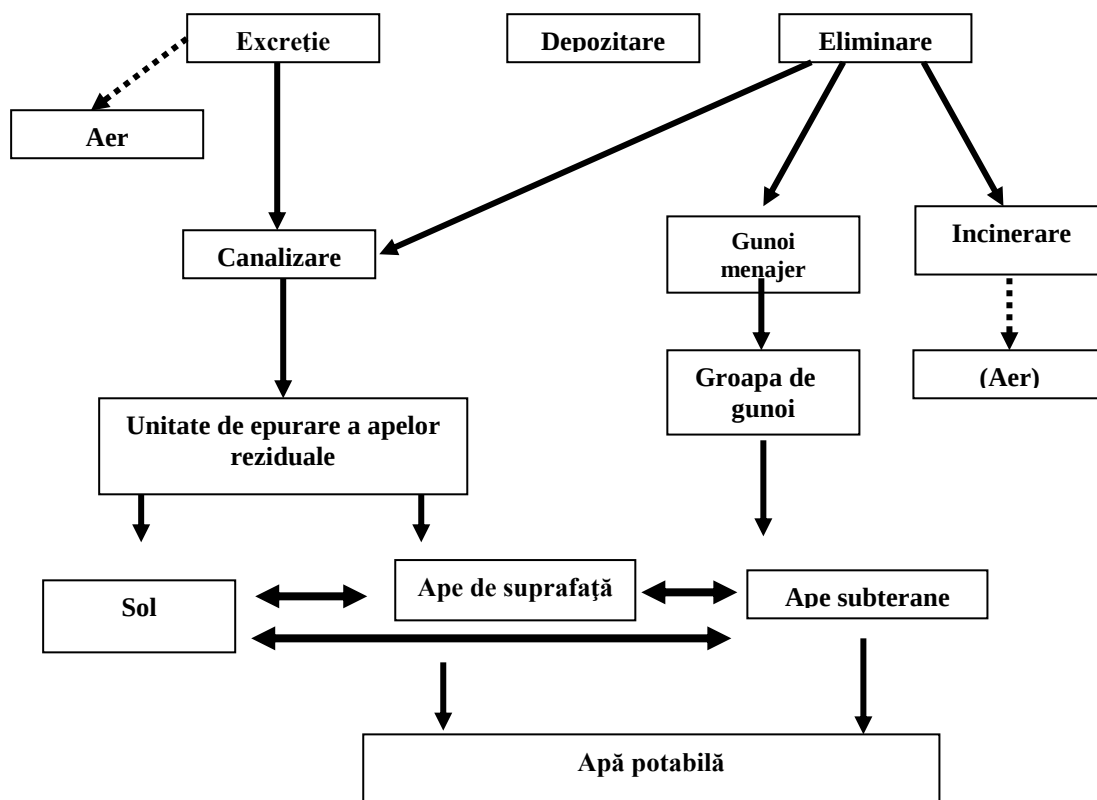
RCP: rezumatul caracteristicilor produsului

STP: unitatea de epurare a apelor uzate (menajere)

TGD: ghid tehnic UE

WHO (OMS): Organizația Mondială a Sănătății

Căi de pătrundere în mediu a majorității medicamentelor în condițiile prescrierii către pacienți



HOTĂRÂREA

Nr. 30/01.11.2010

referitoare la aprobarea modalității de gestionare a implementării variațiilor de tip IA și IB care nu modifică termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente autorizate prin procedura națională

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 01.11.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă modalitatea de gestionare a implementării variațiilor de tip IA și IB care nu modifică termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente autorizate prin procedura națională.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXĂ

Modalitatea de gestionare a implementării variațiilor de tip IA și IB care nu modifică termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente autorizate prin procedura națională

1. Se aplică cererilor privind variațiile de tip IA și IB care nu modifică termenii autorizației de punere pe piață după expirarea termenului de soluționare a notificărilor de tip IA, respectiv IB, prevăzut în OMSP nr. 874/17.07.2006, art. 9-10, respectiv art. 17-18.

2. Deținătorul autorizației de punere pe piață depune la ANMDM o notificare prin care anunță că implementează modificarea propusă prin cererea depusă inițial, conform Anexei nr. 1.

3. ANMDM nu va mai emite adrese de aprobare, după depunerea de către deținătorul autorizației de punere pe piață a notificării privind implementarea variațiilor de tip IA și IB la autorizația de punere pe piață.

4. În situația în care, cu ocazia evaluării ulterioare a acestor cereri, ANMDM va considera că sunt necesare documente adiționale, se va solicita completarea documentației de susținere sau depunerea unei variații/unor variații separate, în cazul în care se constată că modificările propuse nu sunt acoperite de variația depusă inițial.

5. În cazul în care deținătorul autorizației de punere pe piață nu răspunde solicitărilor, ANMDM va lua măsuri necesare în conformitate cu reglementările în vigoare.

ANEXA Nr. 1

Notificare privind implementarea variațiilor de tip IA și IB la autorizația de punere pe piață

Denumire de înregistrare
Denumirea deținătorului autorizației de punere pe piață
Numărul autorizației de punere pe piață/autorizațiilor de punere pe piață
Numele și adresa Reprezentanței/persoane de contact
Adresa de înregistrare a cererii de variație/tipul variației

DOMENIU DE APLICARE (Se specifică în mod concis domeniul de aplicare a modificării/modificărilor, în cazul în care rubrica nu a fost completată corespunzător în cererea inițială)
--

PREZENT^{*)}	PROPUNERE^{*)}
-----------------------------	-------------------------------

^{*)} Se specifică în mod clar situația curentă și propusă, în cazul în care rubricile nu au fost completate corespunzător în cererea inițială

DECLARAȚIA PROPUNĂTORULUI PENTRU IMPLEMENTĂRILE VARIAȚIILOR DE TIP IA SAU IB Declar că <i>(Se marchează declarațiile corespunzătoare)</i>: ☐ Nu sunt alte modificări decât cele prezentate în cererea de variație/notificarea privind implementarea variației ☐ Schimbarea/schimbările nu va/nu vor afecta negativ calitatea, eficacitatea sau siguranța produsului ☐ Toate condițiile stipulate pentru acest tip de variație sunt îndeplinite ☐ Documentația necesară a fost depusă în conformitate cu Ghidul referitor la conținutul dosarului pentru notificările de tip IA și IB Se anexează <i>(Dacă este cazul)</i> ☐ Scrisoarea de aprobare a variației emisă de către autoritatea competentă din Statul Membru de Referință, în cazul procedurilor MRP/DCP în Uniunea Europeană ☐ Scrisoarea de aprobare a variației emisă de către autoritățile competente naționale din alte state membre ale Uniunii Europene (Marea Britanie, Danemarca, Suedia, Olanda, Franța, Germania, Austria) Data implementării variației _____
--

DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ/REPREZENTANȚA ÎN ROMÂNIA**DENUMIRE****SEMNĂTURĂ****DATA**

HOTĂRÂREA

Nr. 31/01.11.2010

referitoare la aprobarea unor Reglementări privind publicitatea pentru medicamente de uz uman

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 01.11.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Pentru asigurarea utilizării unei publicități veridice, fără exagerări și corecte la medicamentele de uz uman puse pe piață în România, în acord cu prevederile legislative în vigoare, și destinată atât publicului larg cât și profesioniștilor în domeniul sănătății, ANMDM va lua toate măsurile în vederea respectării cadrului legal în care se desfășoară această activitate.

Art. 2. – În acest scop personalul cu atribuții de inspector al ANMDM va efectua inspecții în unități de distribuție a medicamentelor de uz uman (farmacii comunitare, farmacii de spital, drogherii, distribuitori angro), cât și la deținătorii de autorizație de punere pe piață în vederea verificării materialelor promoționale (așa cum sunt ele definite de legislația în vigoare) pe care aceștia le dețin sau le furnizează.

Art. 3. – Verificarea respectării prevederilor legislative privind publicitatea destinată profesioniștilor din domeniul sănătății se va efectua și în cadrul manifestărilor științifice (simpozioane, conferințe, congrese) la care aceștia vor participa.

Art. 4. – Toate unitățile implicate în distribuția de medicamente au obligația ca la primirea oricărui material publicitar să se asigure că acestea dețin viza de publicitate acordată de ANMDM sau au fost notificate la ANMDM.

Art. 5. – Fiecare material publicitar, depus spre evaluare la ANMDM în urma căreia a fost eliberată viza, va conține numărul vizei și data eliberării acesteia, sub următoarea formă: „ Acest material publicitar deține viza ANMDM nr. / ”

Art. 6. – Nerespectarea reglementărilor impuse privind publicitatea la medicamente se sancționează conform prevederilor art. 836, lit. c) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății – Titlul XVII - Medicamentul.

Art. 7. – Departamentul de inspecție farmaceutică va supraveghea punerea în aplicare a prevederilor prezentei Hotărâri.

Art. 8. – Prevederile prezentei hotărâri intră în vigoare la data de 01.01.2011, în ceea ce privește unitățile de distribuție en-détail de medicamente (farmacii comunitare, farmacii de spital, drogherii).

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

HOTĂRÂREA

Nr. 32/18.11.2010

**de aprobare a modificării Hotărârii Consiliului științific nr. 22/03.09.2010
privind aprobarea ghidului
detaliat referitor la cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un
medicament de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor
amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, 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 și cu art. 8 din Regulamentul de organizare și funcționare al Consiliului științific, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă modificarea Hotărârii Consiliului științific nr. 22/03.09.2010 privind aprobarea ghidului detaliat referitor la cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic, după cum urmează:

- la Capitolul II, Art. 16, alin (2) se modifică și va avea următorul cuprins:

„ziua 0 este ziua primirii cererii”;

- la Capitolul II, Art. 95, 5) se modifică și va avea următorul cuprins:
„confirmarea efectuării plății conform tarifului pentru evaluarea documentației în vederea autorizării desfășurării studiilor clinice cu medicamente de uz uman, în conformitate cu prevederile OMSP nr. 716/11.06.2009 și ordinul de plată”.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

HOTĂRÂREA

Nr. 35/13.12.2010

de completare a Hotărârii Consiliului științific nr. 16/07.06.2010 referitoare la modificarea termenului de implementare a Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, aprobat prin HCS nr. 6/23.03.2010

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2010, 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, adoptă următoarea:

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Punctul 5) din Anexa la Hotărârea Consiliului științific nr. 16/07.06.2010 se va interpreta după cum urmează:

”5) Deținătorii de autorizații de punere pe piață, cât și companiile care efectuează în numele acestora consultarea cu grupurile țintă de pacienți, vor putea fi acreditate și inspectate periodic de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) pe baza unei documentații aprobate de președintele ANMDM și validată de către Consiliul științific.”

Art. 2. – Se aprobă completarea Anexei Hotărârii Consiliului științific nr. 16/07.06.2010 cu următoarele puncte:

“6) Există un număr nelimitat de acreditări pentru deținătorii de autorizații de punere pe piață, cât și pentru companiile care efectuează consultarea cu grupurile țintă de pacienți.

7) Testele ce privesc consultarea cu grupurile țintă de pacienți pot fi efectuate de orice operator intern sau extern ce respectă normele și cerințele prevăzute în legislația națională care reglementează domeniul respectiv.

8) În cazul în care raportul privind rezultatele consultării cu grupurile țintă este efectuat de un operator acreditat de ANMDM, agenția consideră că procedurile au fost respectate, putându-se beneficia astfel de o celeritate în evaluare și aprobare.

9) Pentru rapoartele care conțin rezultatele consultării cu grupurile țintă efectuate de un operator neacreditat de ANMDM, întreaga procedură de evaluare

va presupune inclusiv verificarea întrunirii de către acest operator a criteriilor privind capacitatea sa tehnică și profesională și de asigurare a sistemului calității statuate de către ANMDM.”

Art. 3. – Se aprobă criteriile de acreditare și inspecție a operatorilor care efectuează consultarea cu grupurile țintă de pacienți conform Anexei nr. 1 precum și Formularul de solicitare al Certificatului de Acreditare conform Anexei nr. 2 care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

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

ANEXA Nr. 1

Documentație privind criteriile de acreditare și inspecție de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a operatorilor care efectuează consultarea cu grupurile țintă, în vederea elaborării prospectului medicamentului

- 1. Scop**
- 2. Aplicabilitate**
- 3. Legislație și reglementări relevante**
- 4. Definiții și prescurtări**
- 5. Responsabilitate și autoritate**
- 6. Criterii de acreditare**
 - 6.1. Criterii privind capacitatea legală**
 - 6.2. Criterii privind capacitatea economico-financiară**
 - 6.3. Criterii privind capacitatea tehnică și profesională**
 - 6.3.1. Dotarea tehnică**
 - 6.3.2. Înzestrarea cu personal de specialitate**
 - 6.3.3. Oferta Tehnică**
 - 6.3.3.1. Designul cercetării și eșantionare**
 - 6.3.3.2. Relevanța chestionarului propus**
 - 6.3.3.3. Metodologia de verificare a datelor, garanții oferite pentru asigurarea calității datelor**
 - 6.3.3.4. Formatul/cuprinsul rapoartelor de analiză a datelor**
 - 6.3.3.5. Graficul estimativ de prestare**
 - 6.4. Criterii privind asigurarea sistemului calității**

1. Scop

Prezenta documentație stabilește criteriile generale pe care trebuie să le îndeplinească operatorii care urmează a efectua consultarea obligatorie a grupurilor țintă, în vederea elaborării prospectului medicamentului.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale acordă, reînnoiește sau retrage acreditările acordate operatorilor prin aplicarea regulilor și criteriilor prevăzute în prezenta documentație.

2. Aplicabilitate

Criteriile prevăzute în prezenta documentație sunt aplicabile solicitanților care doresc acreditarea în vederea desfășurării de activități de consultare a grupurilor țintă, necesare pentru elaborarea prospectului medicamentului și aprobarea de către Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

În vederea respectării standardelor de calitate a activităților de consultare, acreditarea operatorilor de către Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este opțională, numărul operatorilor care pot solicita și obține acreditarea fiind nelimitat.

Acordarea acreditării de către Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale nu oferă operatorilor acreditați garanția contractării de către beneficiari a serviciilor de consultare pentru care s-a obținut acreditarea. Contractarea și derularea activităților de consultare intră în responsabilitatea exclusivă a operatorilor acreditați și a beneficiarilor.

Activitățile de consultare se desfășoară de către operatorii acreditați, la solicitarea și pe spezele beneficiarilor (deținătorii de Autorizații de Punere pe Piață).

3. Legislație și reglementări relevante

- *Ordonanța Guvernului nr. 72/30.06.2010 publicată în Monitorul Oficial al României, parte I, Nr. 452/02.07.2010 privind înființarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prin comasare și fuziune a Agenției Naționale a Medicamentului cu Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale.*
- *Hotărârea Guvernului României nr. 734/21.07.2010 publicată în Monitorul Oficial al României, partea I, Nr. 531/29.07.2010 privind organizarea și funcționarea ANMDM.*
- *Legea Nr. 95/14.04.2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, Nr. 372/28.04.2006, cu modificările și completările ulterioare.*
- *Hotărârea Consiliului științific nr. 21/07.11.2008 referitoare la aprobarea Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului.*

- *Hotărârea Consiliului științific nr. 22/07.11.2008 referitoare la aprobarea Ghidului privind consultările cu grupurile țintă de pacienți pentru îndeplinirea cerințelor art. 59(3) din Directiva 2001/83/CE fără necesitatea efectuării unui test integral-recomandări pentru raportarea la teste realizate anterior.*
- *Hotărârea Consiliului științific nr. 8/26.06.2009 referitoare la aprobarea Ghidului privind caracterul lizibil, claritatea și ușurința în utilizare a informațiilor referitoare la etichetare și a prospectului medicamentelor de uz uman.*
- *Hotărârea Consiliului științific nr. 6/23.03.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării a prospectului medicamentelor de uz uman.*
- *Hotărârea Consiliului științific nr. 16/07.06.2010 referitoare la modificarea termenului de implementare a Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, aprobat prin HCS nr. 6/23.03.2010*
- *Decizia nr. 161/23.03.2010 privind derularea activităților în cadrul Departamentului autorizare - Serviciul evaluare procedură națională începând cu luna martie 2010.*

4. Definiții și prescurtări

Acreditare – procedura prin care o instituție ce are o anumită autoritate recunoaște oficial faptul că un organism sau o persoană are competența să efectueze sarcini specifice.

Operator – persoană juridică activă, având inclus în obiectul de activitate activități de natura celor pentru care se solicită acreditarea; termenul de operator este înțeles în sens larg, referindu-se la persoane juridice cu sau fără scop lucrativ, inclusiv parteneriate fără personalitate juridică.

APP - Autorizație de Punere pe Piață

ANMDM– Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

5. Responsabilitate și autoritate

Criteriile de acreditare sunt formulate de către *Departamentului autorizare - Serviciul evaluare procedură națională* și *Departamentul inspecție farmaceutică* și aprobate de către Președintele Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

6. Criterii de acreditare

6.1.Criterii privind capacitatea legală

Operatorul care solicită acreditarea trebuie să fie persoană juridică, identificabilă, înființată în conformitate cu prevederile legale în vigoare din România sau din țara

în care activează, cu sau fără scop lucrativ, având inclus în obiectul de activitate activități de natura celor pentru care se solicită acreditarea. De asemenea, pot solicita acreditarea inclusiv parteneriatele fără personalitate juridică care îndeplinesc cumulativ criteriile pentru acreditare.

Pentru a dovedi îndeplinirea criteriului operatorii vor pune la dispoziția Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale documente justificative din care să reiasă:

- Date de identificare: denumirea, acronimul, după caz, statutul juridic, cod unic de înregistrare, cod fiscal, anul de înființare;
- Date de contact: adresa sediului social, adresele punctelor de lucru, telefon, fax, adresă e-mail, pagină web etc.;
- Date privind structura acționariatului, apartenența, afilierea sau alte tipuri de legături cu alte organisme, asociații profesionale etc.

Operatorii care solicită acreditarea vor trebui să facă dovada că nu fac obiectul unei proceduri de lichidare judiciară sau faliment prin prezentarea certificatului constatator.

6.2. Criterii privind capacitatea economico-financiară

Operatorii care solicită acreditarea vor trebui să facă dovada unei situații economico-financiare stabile (transmiterea bilanțului contabil). Evaluarea acestui criteriu se va face luându-se în calcul contractele executate și finalizate, având același obiect de contractare, respectiv servicii de cercetare socială și de marketing. De asemenea, **se va prezenta lista contractelor de servicii similare prestate în ultimii 3 ani**, conținând:

- numele/titlul contractelor,
- valoarea finală certificată a acestora,
- sursa de finanțare,
- perioada de prestare,
- beneficiari, indiferent dacă aceștia din urmă sunt autorități contractante sau clienți privați,
- cota (%) de participare a ofertantului din valoarea contractului,
- descrierea serviciilor prestate în cadrul contractului respectiv.

Cota de participare se dovedește de către operator, prin prezentarea oricăror documente considerate edificatoare în acest sens, precum declarații ale partenerilor în contractele respective, copii de pe contracte etc.

6.3. Criterii privind capacitatea tehnică și profesională

Operatorii care solicită acreditarea vor face dovada capacității (facilităților) tehnice și profesionale prin prezentarea de documente doveditoare referitoare la **dotarea**

tehnică și a personalului de specialitate, precum și prin **prezentarea ofertelor tehnice pe care intenționează să le înainteze beneficiarilor.**

6.3.1. Dotarea tehnică (Facilități)

Operatorii trebuie să facă dovada existenței capacității de stocare electronică și soft specializat, de înregistrare audio/video, precum și a unui spațiu adecvat pentru desfășurarea activităților specifice scopului cercetării. De asemenea, trebuie să facă dovada capacității de arhivare a documentelor atât în format electronic cât și pe suport de hârtie.

Operatorul trebuie să dețină o bază de date cu subiecții conform condițiilor prevăzute în HCS nr. 6/23.03.2010. Verificarea acestor condiții se va face prin inspecție efectuată de către inspectorii ANMDM.

6.3.2. Personal de specialitate

Operatorul economic trebuie să își demonstreze capacitatea tehnică și profesională prin prezentarea unei declarații pe propria răspundere privind utilizarea unei rețele proprii de operatori specializați în cercetări sociale/marketing. Declarația va conține un tabel centralizator privind personalul propriu utilizat în proiectele de cercetare utilizat în ultimii 5 ani, în următoarea formă:

Titlul proiectului și obiectivul cercetării	
Perioada	
Volumul cercetării	
Populația de referință	
Tipul cercetării (cantitative/calitative)	
Număr operatori de interviu specializați (1)	
Număr coordonatori județeni/regionali (2)	
Număr coordonatori naționali (3)	
Număr asistenți de cercetare (4)	
TOTAL personal propriu utilizat pe proiect (suma rândurilor 1, 2, 3 și 4)	

Declarația menționată anterior va fi însoțită în mod obligatoriu de:

- CV-uri pentru persoanele responsabile de derularea activităților pentru care se solicită acreditarea. CV-ul acestora trebuie să fie însoțit de copii ale documentelor care să confirme capacitatea și/sau experiența profesională indicată.

Coordonator de proiect

- Studii superioare în domeniul sociologiei/ psihologie/ economie/ statistică/ marketing (absolvent sau licențiat), după caz
- Studii de master absolvite în domeniul sociologiei/ psihologie / economie / statistică/ marketing (absolvent sau licențiat)
- Minim 5 ani experiență în proiecte de cercetare sociologică
- Coordonarea a minim 10 proiecte de cercetare socială/marketing în ultimii 5 ani
- Experiență în: elaborarea de metodologii, analiza și elaborarea rapoartelor de cercetare calitativă în cadrul a minim 3 proiecte de cercetare
- CV-ul expertului va fi însoțit de certificate/documente (scrisori de recomandare, copii de contracte, procese-verbale de predare/primire etc.) emise sau contrasemnate de autoritatea contractantă ori de către clientul privat beneficiar pentru cel puțin 3 proiecte de cercetare calitativă și 2 proiecte de cercetare cantitativă.

Expert medical

Persoana responsabilă cu identificarea mesajelor cheie din prospectul medicamentelor:

- Studii superioare de medicină sau farmacie
- Studii de specializare
- Experiență de medic/farmacist
- Orice altă experiență care să dovedească atât interacțiunea constantă cu pacienții cât și utilizarea frecventă a prospectelor de medicamente.

Expert analist

- Studii superioare în domeniul sociologiei/ psihologie/ economie /statistică/ marketing (absolvent sau licențiat)
- Studii de master absolvite în domeniul sociologiei/ psihologie / economie / statistică/marketing (absolvent sau licențiat)
- Minim 3 ani experiență în proiecte de cercetare
- Coordonarea a minim 5 proiecte de cercetare socială/marketing în ultimii 5 ani
- Experiență în: elaborarea de metodologii, analiza și elaborarea rapoartelor de cercetare calitativă în cadrul a minim 2 proiecte de cercetare
- Experiență în coordonarea a cel puțin unei cercetări naționale
- CV-ul expertului va fi însoțit de certificate/documente (scrisori de recomandare, copii de contracte, procese-verbale de predare/primire etc.) emise sau contrasemnate de autoritatea contractantă ori de către clientul privat beneficiar pentru cel puțin 2 proiecte de cercetare calitativă și un proiect de cercetare cantitativă.

Pentru demonstrarea experienței similare se vor anexa copii ale certificatelor sau referințelor emise de angajatori sau beneficiari care să fie însoțite de copii după diplomele/certIFICATELE de studii menționate precum și după documentele care confirmă experiența profesională indicată.

În urma analizei și aprobării criteriilor de acreditare, dar înainte de primirea acreditării finale, ANMDM va indica operatorului care solicită acreditarea, două medicamente autorizate de punere pe piață în România pentru care operatorul va trebui să realizeze studiul de lizibilitate. Acest studiu va trebui realizat pe pacienți români conform criteriilor din Ghidul privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului aprobat prin Hotărârea Consiliului științific nr. 6/23.03.2010. Pentru fiecare dintre cele două medicamente se va realiza o ofertă tehnică conținând capitolele listate în continuare:

6.3.2.1. Oferta tehnică

6.3.2.2. Designul cercetării și eșantionare

6.3.2.3. Relevanța chestionarului propus

6.3.2.4. Metodologia de verificare a datelor, garanții oferite pentru asigurarea calității datelor

6.3.2.5. Formatul/cuprinsul rapoartelor de analiză a datelor

6.3.2.6. Graficul estimativ de prestare

6.4. Criterii privind asigurarea sistemului calității

Pentru a demonstra asigurarea sistemului calității operatorul care solicită acreditarea trebuie să prezinte Proceduri Standard de Operare pentru următoarele activități: extragerea mesajelor-cheie și acordarea importanței acestora, realizarea chestionarului, interviuarea subiecților selectați, interpretarea datelor, efectuarea raportului final, arhivarea documentelor în format electronic și pe hârtie.

ANEXA Nr. 2

Formular de solicitare a Certificatului de acreditare pentru efectuarea consultărilor cu grupurile țintă, în vederea elaborării prospectului medicamentului de uz uman

(Completați toate secțiunile relevante din acest formular cu litere mari, lizibil, utilizând cerneală neagră)

Secțiunea 1. Formular de solicitare: Date administrative

1.1. Detaliile societății solicitante

Numărul autorizației (dacă a mai fost autorizat):

Denumirea societății solicitante:

Numele reprezentantului*):

Adresa:

Codul poștal:

Telefon:

Tel. mobil:

Fax:

E-mail

*) Se va atașa documentul (în original) care atestă calitatea de a reprezenta.

Se vor atașa copii ale actelor ce demonstrează starea de eligibilitate :

- actele constitutive ale societății comerciale (statut și contract societate);
- încheierea irevocabilă a judecătorului-delegat pentru autorizarea și înregistrarea societății comerciale sau, după caz, hotărârea judecătorească definitivă;
- dacă este cazul, copia certificatului de înregistrare la Oficiul Național al Registrului Comerțului cu anexele sale și, dacă este cazul, certificatele de înscriere de mențiuni aferente;
- dacă este cazul, codul de înregistrare fiscală
- titlul de deținere sau închiriere a spațiului/spațiilor societății comerciale
- cont IBAN
- certificat fiscal constatator

1.2. Informații privind persoana de contact (dacă sunt diferite de cele de mai sus)

Nume de contact:

Denumirea societății reprezentate:

Adresa:

Codul poștal:

h:

Tel. mobil:

Fax:

E-mail:

1.3 Informații privind adresa de transmitere a facturii (dacă este diferită de cea a solicitantului de certificat de acreditare)

Nume de contact:

Societatea:

Adresa:

Codul poștal:

n:

Tel. mobil:

E-mail:

Secțiunea 2. Detaliați tipurile de activități desfășurate și locurile acestora**2.1. Informații privind locul unde se realizează activitatea de identificare a mesajelor cheie din prospect precum și acordarea importanței acestora**

Numele locului:

Adresa:

Codul poștal:

Nume de contact:

Telefon:

Telefon mobil:

E-mail:

2.2. Informații privind locul unde se realizează activitatea de centralizare și prelucrare a datelor activității de consultare cu grupurile țintă de pacienți (se va completa doar dacă diferă de 2.1.)

Numele locului:

Adresa:

Codul poștal:

Nume de contact:		
Telefon:		
Telefon mobil:		
E-mail:		

2.3. Informații privind locul unde se realizează activitatea de întocmire a rapoartelor (se va completa doar dacă diferă de 2.1. sau 2.2; în cazul în care locațiile coincid se va specifica acest lucru)

Numele locului:		
Adresa:		
Codul poștal:		
Nume de contact:		
Telefon:		
Telefon mobil:		
E-mail:		

2.4. Alte activități pe care doriți să le menționați (se va completa doar dacă diferă de 2.1., 2.2. sau 2.3 ; în cazul în care locațiile coincid se va specifica acest lucru)

Numele locului:		
Adresa:		
Codul poștal:		
Nume de contact:		
Telefon:		
Telefon mobil:		
E-mail:		

2.5. Alte informații

Următoarele informații sunt necesare pentru inspectorat/expert, dar nu vor fi incluse în certificatul de acreditare.

Locațiile sunt gata pentru a fi inspectate?	☐ da ☐ nu
Intenționați să funcționați pe baza unui sistem de asigurare a calității?	☐ da ☐ nu
Sunteți la curent cu prevederile HCS relevante în domeniul consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului?	☐ da ☐ nu
Sunt disponibile proceduri standard de operare (PSO), pentru desfășurarea activităților pentru care solicitați acreditarea? Vă rugăm atașați o copie a acestora pe hârtie sau în format electronic.	☐ da ☐ nu
Contractele pe care le dețineți sunt disponibile pentru inspecție/verificare? Vă rugăm atașați o copie a acestora pe hârtie sau în format electronic.	☐ da ☐ nu

2.6. Echipamente/facilități ale locului de efectuare a consultărilor

Pe o foaie separată de hârtie, faceți o scurtă descriere (aproximativ 500 de cuvinte) a facilităților disponibile pentru desfășurarea consultărilor cu grupurile țintă de pacienți.

Secțiunea 3. Persoane nominalizate

Indicați mai jos categoriile de personal care lucrează în locul de efectuare a activităților.

Personal	Număr
Coordonator studiu	
Medic	
Farmacist	
Sociolog/Psiholog	
Statistician/Specialist marketing	

Pentru fiecare categorie de personal listată mai sus, completați una dintre paginile următoare.

3.1. Coordonator studiu

Pentru coordonatorul de studiu propus trebuie să se atașeze un CV relevant; nominalizarea coordonatorului de studiu trebuie să fie semnată de persoana nominalizată și de solicitant.

Nume:

Prenume:

Adresa de serviciu:			
Codul poștal:		Telefon:	
Fax:		Telefon mobil:	
E-mail			

Calificări (relevante pentru certificatul de acreditare):

--

Experiență (scurtă descriere a ocupațiilor și responsabilităților relevante pentru certificatul de acreditare):

--

Detaliați cercetările sociale/ de marketing în care ati fost implicat și care sunt necesare conform Criteriilor de acreditare (6.3.2.)

--

Apartenența la asociații profesionale:

--

Confirm că detaliile anterioare sunt corecte și adevărate potrivit cunoștințelor și opiniilor mele.
Sunt de acord să fiu nominalizat/ă coordonator de studiu

Semnătura (persoanei nominalizate):

Data:

Numele în clar:

Semnătura (solicitantului):

Data

3.2. Expert medical

Pentru expertul medic/farmacist propus trebuie să se atașeze un CV relevant; nominalizarea expertul medic/farmacist trebuie să fie semnată de persoana nominalizată și de solicitant.

Nume:			
Prenume:			
Adresa de serviciu:			
Codul poștal:		on:	
Fax:		mobil:	
E-mail			

Calificări (relevante pentru certificatul de acreditare):**Experiență (scurtă descriere a ocupațiilor și responsabilităților relevante pentru certificatul de acreditare)****Apartenența la asociații profesionale:**

Confirm că detaliile anterioare sunt corecte și adevărate potrivit cunoștințelor și opiniilor mele.
Sunt de acord să fiu nominalizat/ă expert medic/farmacist

Semnătura (persoanei nominalizate):

Data:

Numele în clar:

Semnătura (solicitantului):

Data

3.3. Expert analist

Pentru expertul statistician propus trebuie să se atașeze un CV relevant; nominalizarea expertului de cercetare trebuie să fie semnată de persoana nominalizată și de solicitant.

Nume:	
Prenume:	
Adresa de serviciu:	

Codul poștal:

Telefon:

Fax:

Telefon mobil:

E-mail

Calificări (relevante pentru certificatul de acreditare):**Experiență (scurtă descriere a ocupațiilor și responsabilităților relevante pentru certificatul de acreditare):****Detaliați cercetările sociale/de marketing în care ati fost implicat și care sunt necesare conform Criteriilor de acreditare (6.3.2.)****Apartenența la asociații profesionale:**

Confirm că detaliile anterioare sunt corecte și adevărate potrivit cunoștințelor și opiniilor mele. Sunt de acord să fiu nominalizat/ă expert de cercetare.

Semnătura (persoanei nominalizate):

Data:

Numele în clar:

Semnătura (solicitantului):

Data

Secțiunea 4. Date despre activitatea firmei/consorțiu

Se vor detalia contracte/ studii relevante desfășurate anterior precizând: data desfășurării, activitatea desfășurată, locul desfășurării, numărul persoanelor implicate, numărul persoanelor anchetate, detalii contractuale, rezultatul anchetei.

Secțiunea 5. Comentarii

Precizați orice altă informație care poate veni în sprijinul solicitării dumneavoastră. De asemenea, puteți detalia orice schimbări ale adreselor, persoanelor nominalizate etc.

Secțiunea 6. Declarație

Solicit acordarea certificatului de acreditare deținătorului nominalizat în prezentul formular de solicitare, pentru activitățile la care se referă solicitarea.

5.1. Activitățile vor fi în acord cu informațiile din solicitare sau transmise în legătură cu aceasta.

5.2. Potrivit cunoștințelor și opiniilor mele, detaliile din solicitare sunt corecte și complete.

Semnătura (solicitantului):

Data:

Numele în clar:

Precizați calitatea în care semnați:

HOTĂRÂREA

Nr. 29/13.12.2010

referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Reglementările privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 11/26.06.2009 referitoare la aprobarea modificării Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România, aprobate prin HCS nr. 52/2006.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

REGLEMENTĂRI

privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România

CAPITOLUL I

Principii generale

Art. 1. - (1) Studiile clinice care se efectuează pe teritoriul României sunt autorizate de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) în conformitate cu Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul.

(2) Fac excepție de la prevederile alin. (1) studiile nonintervenționale, așa cum sunt definite în Ordinul Ministrului Sănătății Publice (OMSP) nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, care se notifică la ANMDM.

Art. 2. - Studiile clinice trebuie efectuate cu respectarea tuturor reglementărilor în vigoare referitoare la studiile clinice.

CAPITOLUL II

Procedura de autorizare a studiilor clinice

Art. 3. - (1) În vederea începerii procedurii de autorizare a unui studiu clinic, solicitantul trebuie să plătească tariful de autorizare a studiilor clinice, stabilit prin ordinul ministrului sănătății în vigoare privind tarifele practicate de ANMDM.

(2) Pentru efectuarea plății, solicitantul trebuie să depună la registratură, cu cel puțin 2 săptămâni în avans față de depunerea cererii pentru autorizarea studiului clinic, o scrisoare de intenție privind plata în avans a tarifului studiului clinic însoțită de formularul de plata al tarifului pentru studii clinice completat.

(3) Plata se va efectua în conturile publicate pe website-ul ANMDM.

(4) Solicitantul va fi informat prin e-mail despre confirmarea plății în cadrul ANMDM.

Art. 4. - (1) După confirmarea plății, solicitantul poate depune la ANMDM, o cerere de autorizare în formatul prezentat în HCS nr. 22/2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, aprobarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic în România.

(2) Împreună cu cererea, solicitantul trebuie să înainteze și o scrisoare de intenție semnată în format tipărit pe hârtie.

(3) La cerere se anexează documentele prevăzute în anexa nr. 1 care face parte integrantă din prezentele reglementări, care vor fi transmise în format electronic pe CD sau DVD, structurate conform anexei 2.

Art. 5. - Perioada de evaluare începe odată cu depunerea documentației (ziua 0).

Art. 6. - (1) Serviciul Studii clinice sau Biroul eficacitate din Departamentul procedură națională verifică existența tuturor documentelor solicitate conform anexei nr. 1 (validare) și transmite solicitantului în termen de 10 zile o scrisoare de informare privind validitatea cererii.

(2) Dacă documentația prezentată de solicitant este completă, cererea este considerată validă și se continuă perioada de evaluare.

(3) Dacă documentația prezentată de solicitant conține documentele esențiale ale studiului, dar sunt necesare completări ale acestor documente, se transmit solicitări de completare a documentației; perioada de evaluare se întrerupe până la data depunerii completărilor solicitate.

(4) Dacă documentația nu conține documentele esențiale ale studiului, cererea de autorizare este respinsă.

Art. 7. - Documentele prevăzute la art. 3 alin. (2) trebuie să fie întocmite în conformitate cu prevederile HCS nr. 22/2010.

Art. 8. - Documentația trebuie să fie prezentată în limba engleză sau română.

Art. 9. - Eticheta medicamentelor utilizate în studiile clinice (medicament pentru investigație clinică, medicament de referință, placebo) trebuie să fie prezentată în limba română și în limba engleză (numai pentru uzul ANMDM, pentru a putea fi verificată traducerea); în studiile clinice se va utiliza numai eticheta în limba română, iar în cazul în care sponsorul/investigatorul este român, eticheta trebuie prezentată doar în limba română.

Art. 10. Se recomandă să nu se transmită modificări importante la documentația de bază a studiului după 50 de zile de la confirmarea plății; în cazul în care se transmit astfel de modificări este posibil ca timpul de evaluare a documentației să se prelungească.

Art. 11. - Examinarea unei cereri de autorizare în formă corectă și corespunzătoare de către ANMDM, trebuie să fie terminată cât mai repede posibil, în termenul prevăzut în OMSP nr. 904/2006.

Art. 12. - În cazul în care documentația este întocmită conform reglementărilor în vigoare și este suficient de fundamentată, ANMDM transmite autorizația pentru efectuarea studiului clinic în formatul prevăzut în anexa nr. 3 care face parte integrantă din prezentele reglementări, în termenul prevăzut la art. 39 din OMSP nr. 904/2006.

Art. 13. - (1) În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că sunt necesare informații suplimentare sau clarificări **de fond** la documentația studiului, ANMDM va informa în scris solicitantul.

(2) Perioada de evaluare până la autorizarea/respingerea autorizării studiului clinic se va prelungi față de termenul prevăzut în OMSP nr. 904/2006 cu intervalul

de timp scurs de la primirea adresei cu solicitări de către solicitant și până la primirea de către ANMDM a informațiilor solicitate.

Art. 14. - În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că aceasta nu este întocmită conform reglementărilor în vigoare și nu este suficient de fundamentată, în termenul prevăzut în OMSP 904/2006, solicitantul va fi informat de către ANMDM în legătură cu respingerea autorizării, care va fi însoțită de un raport justificativ.

Art. 15. - (1) Solicitantul poate să ceară revizuirea deciziei de respingere în maximum 30 de zile de la emiterea deciziei de către ANMDM; solicitarea de revizuire trebuie însoțită de documentație de susținere.

(2) ANMDM va analiza solicitarea și își va formula punctul de vedere asupra acesteia în maximum 30 de zile de la primirea la ANMDM.

Art. 16. - (1) Autorizația este valabilă pentru perioada de desfășurare a studiului, aprobată de ANMDM; studiul va începe într-un interval de cel mult 1 an de la data aprobării.

(2) Solicitantul trebuie să informeze ANMDM despre data începerii studiului în România (data includerii primului pacient/subiect).

Art. 17. - Solicitantul trebuie să depună la ANMDM copia Opiniei Comisiei Naționale de Etică sau a Comisiei Instituționale de Etică de îndată ce devine disponibilă.

Art. 18. - Un studiu clinic poate începe numai dacă ANMDM a transmis autorizația pentru desfășurarea studiului clinic și după obținerea opiniei favorabile a Comisiei Naționale de Etică, în cazul studiilor multicentrice, sau a Comisiei Instituționale de Etică, în cazul studiilor unicentrice.

CAPITOLUL III

Procedura de notificare a amendamentelor

Art. 19. - Conform OMS nr. 904/2006, după începerea studiului clinic, sponsorul poate să facă amendamente la documentația studiului clinic.

Art. 20. - (1) Notificarea este obligatorie numai în cazul amendamentelor importante (conform HCS nr. 22/2010).

(2) Nu este necesară notificarea sau depunerea imediată a unor amendamente non-importante (conform OMSP nr. 904/2006).

Art. 21. - (1) În vederea începerii procedurii de autorizare a unui amendament important, solicitantul trebuie să plătească tariful de evaluare a amendamentelor, stabilit prin ordinul ministrului sănătății în vigoare privind tarifele practicate de ANMDM.

(2) Pentru efectuarea plății, solicitantul trebuie să depună la registratură, cu cel puțin 2 săptămâni în avans față de depunerea cererii pentru autorizarea studiului clinic, o scrisoare de intenție însoțită de formularul de plată al tarifului pentru amendamente completat.

(3) Solicitantul va fi informat prin e-mail despre confirmarea plății în cadrul ANMDM.

Art. 22. - (1) După confirmarea plății, solicitantul depune la ANMDM, o notificare în formatul prezentat în HCS nr. 22/2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, aprobarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic în România.

(2) Împreună cu cererea, solicitantul trebuie să înainteze și o scrisoare de intenție semnată.

(3) La cerere se anexează documentele prevăzute în HCS nr. 22/2010, cap III.7 Formularul și conținutul notificării

Art. 23. - (1) Perioada de evaluare a amendamentelor începe odată cu depunerea documentației (ziua 0).

(2) ANMDM trebuie să răspundă notificării unui amendament în termen de 35 de zile calendaristice de la data primirii unei notificări valide.

Art. 24. - (1) Serviciul studii clinice și Biroul eficacitate din Departamentul procedură națională verifică validitatea notificării.

(2) Dacă se consideră că depunerea amendamentului nu a fost validă (de exemplu, dosarul nu conține documentația necesară, conform HCS nr. 22/2010), ANMDM trebuie să informeze solicitantul în termen de 10 zile calendaristice ale perioadei de 35 de zile menționate mai sus, cu precizarea motivelor acestei decizii.

Art. 25. - În cazul în care documentația este întocmită conform reglementărilor în vigoare și este suficient de fundamentată, ANMDM transmite adresa de aprobare a amendamentului.

Art. 26. - (1) În cazul în care, după evaluarea documentației, ANMDM se constată că sunt necesare informații suplimentare sau clarificări **de fond** la documentația depusă, ANMDM va informa în scris solicitantul.

(2) Perioada de evaluare până la aprobarea/respingerea amendamentului se va prelungi față de termenul prevăzut cu intervalul de timp scurs de la primirea adresei cu solicitări de către solicitant și până la primirea de către ANMDM a informațiilor solicitate.

Art. 27. - În cazul în care, după evaluarea documentației, se constată că aceasta nu este întocmită conform reglementărilor în vigoare și este nesatisfăcătoare, aceasta conduce la respingerea amendamentului propus

Art. 28. - (1) Solicitantul poate să ceară revizuirea deciziei de respingere în maximum 30 de zile de la emiterea deciziei de către ANMDM; solicitarea de revizuire trebuie însoțită de o documentație de susținere.

(2) ANMDM va analiza solicitarea și își va formula punctul de vedere asupra acesteia în maximum 30 de zile de la primirea la ANMDM.

Art. 29. Un amendament poate fi implementat numai dacă ANMDM a transmis aprobarea amendamentului, în cazul în care amendamentul nu necesita obținerea opiniei pozitive a Comisiei de Etică sau a obținut deja opinia pozitivă a Comisiei de Etică.

CAPITOLUL IV

Importul medicamentelor pentru investigație clinică

Art. 30. - Avizarea importului medicamentelor pentru investigație clinică (MIC) se efectuează în conformitate cu legislația în vigoare.

CAPITOLUL V

Analiza probelor biologice

Art. 31. - Analiza probelor biologice recoltate în cursul studiilor clinice poate fi efectuată în laboratoare certificate sau acreditate din România sau din alte țări.

Art. 32. - În cazul în care analiza probelor biologice nu se efectuează în România, trimiterea acestora în alte state membre/exportul în țări terțe se face în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

CAPITOLUL VI

Inspecția pentru buna practică în studiul clinic

Art. 33. - Inspecția pentru buna practică în studiul clinic se desfășoară în conformitate cu prevederile legale în vigoare.

CAPITOLUL VII

Cerințe referitoare la modalitățile de recrutare a subiecților

Art. 34. - Recrutarea subiecților pentru studiile clinice care se efectuează în România se face prin medici din spital sau din cabinetele medicale. Se pot folosi anunțuri/fluturași care pot fi distribuite numai prin cabinete medicale; voluntarii sănătoși pot fi recrutați și prin alte mijloace, dar nu prin mass-media.

CAPITOLUL VIII

Raportarea reacțiilor adverse semnalate în cadrul studiilor clinice

Art. 35. - Sponsorul are obligația de a raporta la ANMDM reacții adverse și alte informații conform prevederilor HCS nr. 26/2007 referitoare la aprobarea Ghidului de colectare, verificare și prezentare a rapoartelor de reacții adverse provenite din studii clinice cu medicamente de uz uman, semnalate în cadrul studiilor clinice care se desfășoară în centrele din România și solicitărilor ANMDM de transmitere electronică publicate pe website-ul EudraVigilance.

Art. 36. - Reacțiile adverse grave neașteptate suspectate, soldate cu deces sau amenințătoare pentru viață, vor fi raportate la ANMDM numai de către sponsor, în conformitate cu OMSP nr. 904/2006.

Art. 37. - Raportarea reacțiilor adverse pentru studiile clinice care se desfășoară în România se face pe formularul Consiliului Organizațiilor Internaționale pentru Științe Medicale (Council for International Organizations of Medical Sciences = CIOMS), versiunea II.

Art. 38. - În cazul studiilor necomerciale, așa cum sunt ele definite în OMSP nr. 904/2006, reacțiile adverse grave neașteptate suspectate se raportează la ANMDM de către investigator în intervalele de timp prevăzute în prevederile HCS nr. 26/2007.

CAPITOLUL IX

Cerințe referitoare la calificarea investigatorului

Art. 39. - Pentru a îndeplini prevederile art. 13 din Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 904/2006 și ale art. 37 și 39 ale HCS nr. 39/2006 referitoare la calificarea și instruirea investigatorilor, precum și la cunoașterea și respectarea regulilor de bună practică în studiul clinic (BPSC) și a reglementărilor legale în domeniu, investigatorul/investigatorii, subinvestigatorul/subinvestigatorii trebuie să facă dovada absolvirii de cursuri de BPSC. Certificatele de absolvire a cursurilor de BPSC vor deveni obligatorii începând cu 1 ianuarie 2012.

Art. 40. - Cererea de autorizare a unui studiu clinic va fi însoțită de formularul privind calificarea fiecărui investigator principal din locurile de studiu respective și angajamentul acestuia de a participa la studiul clinic conform anexei nr. 5 care face parte integrantă din prezentele reglementări.

Art. 41. - În cazul studiilor necomerciale, investigatorul care inițiază studiul va prelua obligațiile sponsorului.

CAPITOLUL X

Autorizarea instituțiilor în care se pot desfășura studiile clinice

Art. 42. - Studiile clinice se pot desfășura numai în instituțiile autorizate de Ministerul Sănătății (MS), în conformitate cu prevederile OMS în vigoare privind aprobarea Reglementărilor pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman.

Art. 43. - Autorizația este emisă de Ministerul Sănătății la solicitarea instituției interesate, în conformitate cu reglementările în vigoare.

CAPITOLUL XI

Procedura de notificare a studiilor nonintervenționale

Art. 44. - Notificarea studiilor nonintervenționale constă în depunerea de către propunător la ANMDM a unei adrese de notificare, întocmită conform prevederilor anexei nr. 6 care face parte integrantă din prezentele reglementări, însoțită de următoarele documente:

- copia proiectului studiului;
 - lista centrelor în care se va desfășura studiul;
 - informații privind durata studiului și numărul de pacienți care vor fi înrolați;
 - lista investigatorilor care să cuprindă numele și prenumele investigatorilor și locul de muncă.
 - obiectivele studiului:
 - a) Trebuie precizate clar obiectivele științifice ale studiului și relevanța pentru practica medicală a datelor obținute în urma efectuării studiului.
 - b) Trebuie precizați indicatorii de evaluare a atingerii obiectivelor studiului.
- Art. 45. - Propunătorul studiului are obligația de a transmite către ANMDM rezultatele studiului nonintervențional, ca și interpretarea și semnificația statistică a rezultatelor în termen de 1 an de la terminarea studiului.
- Art. 46. - În cazul studiilor nonintervenționale, ANMDM nu percepe nici un tarif pentru activitatea prestată.
- Art. 47. - ANMDM va menține o bază de date separată referitoare la studiile nonintervenționale în care se vor regăsi și rezultatele studiilor nonintervenționale efectuate în România.
- Art. 48. - În cazul în care ANMDM nu a trimis în scris către propunător necesitatea transmiterii unor date suplimentare în 60 de zile calendaristice de la depunerea notificării se consideră că notificarea de inițiere a studiului a fost acceptată și studiul poate să înceapă.

ANEXA Nr. 1
la reglementări

DOCUMENTELE

care însoțesc cererea de autorizare a unui studiu clinic de către ANMDM

DOCUMENTE ESENȚIALE

1. Informații generale

1.1. Scrisoare de intenție

1.2. Formularul de cerere

1.3. Confirmarea primirii numărului EudraCT

1.4. Dacă solicitantul nu este sponsorul, scrisoare de autorizare care să împuternicească solicitantul să acționeze în numele sponsorului

2. Informații referitoare la protocol

2.1. Protocolul cu toate amendamentele

2.2. Rezumatul protocolului (în limba română)

2.3. Opinia investigatorului principal/coordonator asupra aspectelor etice ale studiului

3. Broșura investigatorului sau documentul care înlocuiește BI, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.6 din HCS 22/2010

4. Dosarul medicamentului pentru investigație clinică (DMIC)/versiunea simplificată a DMIC, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.7 și secțiunea II.7.3 a HCS nr. 22/2010

Dosarul medicamentului pentru investigație clinică (DMIC) trebuie să includă:

- Dovezi ale respectării BPF
- Exemple de etichete în limba română și engleză

5. Dosarul MNI, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.8 din HCS nr. 22/2010

6. Informații referitoare la personal și facilități

6.1. Facilitățile puse la dispoziția studiului (Autorizația unității sanitare pentru efectuarea de studii clinice, Acordul Directorului unității sanitare privind desfășurarea studiului clinic)

6.2. CV-ul investigatorului coordonator în România (pentru studiile multicentrice), dacă este desemnat

6.3. CV-urile fiecărui investigator responsabil de desfășurarea studiului în locurile de investigație din România (investigatorul principal)

6.4. Informații despre personalul suport (Formularul privind calificarea investigatorului principal)

7. Confirmarea plății

DOCUMENTE SUPLIMENTARE

1. Copia opiniei Comisiei Naționale de Etică (CNE), când devine disponibilă

2. Copia/rezumatul oricărei consilieri științifice, dacă există

3. Copie a deciziei EMA privitoare la acordul exprimat referitor la PIP, precum și opinia Comitetului Pediatric, dacă există

4. Lista autorităților competente (AC) din UE la care a fost înaintată cererea de autorizare și detalii ale deciziilor acestora

5. Informații despre toate studiile clinice active cu același MIC

ANEXĂ Nr. 2
la reglementări

□ 1. Informații generale

□ 2. Informații referitoare la protocol

□ 3. Broșura investigatorului sau documentul care înlocuiește BI

□ 4. Dosarul medicamentului pentru investigație clinică (DMIC)/versiunea simplificată a DMIC

□ 5. Dosarul MNI

□ 6. Informații referitoare la personal și facilități

□ 7. Documente suplimentare

ANEXĂ Nr. 3
la reglementări

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1
011478 București
Tel.: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.97

AUTORIZAȚIE
pentru desfășurarea studiului clinic

Agencia Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în baza art. 37 din OMSP nr. 904/2006, autorizează desfășurarea studiului clinic conform Protocolului nr.:

Nr. EudraCT:

Titlul:

Sponsor:

Investigatori:

Instituția (locul de desfășurare a studiului):

Observații:

PREȘEDINTE,

.....

ANEXA Nr. 4
la reglementări

FORMULAR
de raportare a reacției adverse grave neașteptate suspectate

Reacția adversă suspectată

Protocol nr.

Nr. Înștiințare

Medicamentul pentru investigație clinică

Pacient nr.

I. Informații privind reacția adversă

1. Inițialele pacientului	1. Țara	2. Data nașterii			2.a. Vârsta	3. Sex	4-6 Manifestarea R.A.			
		Ziua	Luna	Anul			Ziua	Luna	Anul	8-12
7. Descrierea reacției (inclusiv teste/rezultate relevante de laborator)										Marcați corespunzător ☐ Deces ☐ Periculos pentru viață ☐ Prolungirea spitalizării ☐ Invalidant ☐ Anomalii congenitale/cancer ☐ Alte condiții importante

II. Informații privind Medicamentul pentru investigație clinică suspectat

14. Denumirea medicamentului pentru investigație clinică		20. R.A. s-a remis după întreruperea administrării ☐ Da ☐ Nu
15. Doza zilnică	16. Calea de administrare	21. A reapărut R.A. după readministrarea medicamentului pentru investigație clinică ☐ Da ☐ Nu
17. Indicația(iile) de administrare		
18. Perioada de administrare (de la/până la)		19. Durata administrării

III. Medicație concomitentă și istoric

22. Medicație concomitentă și datele când s-a administrat (excluzându-se aceea folosită pentru tratamentul reacției)
23. Alte date anamnestice relevante (de exemplu diagnostice, reacții alergice, sarcină etc.)

IV Informații despre sponsor și investigator

24.a. Numele și adresa sponsorului		24.b. Numele investigatorului
24.c. Data primirii de către sponsor	25.a. Tip de informare [] Inițial [] Secvențial	25.b. Modul de informare a sponsorului
Data informării	Data primirii	[] Se anexează informații suplimentare

Semnătura sponsorului

ANEXA Nr 5
la reglementări

FORMULAR

privind calificarea investigatorului principal/coordonator și angajamentul acestuia de a participa la studiul clinic

Medicamentul pentru investigație clinică Protocol nr.....

Numele investigatorului principal/coordonator

Adresa locului de investigație
.....

Curriculum vitae/sumar: Atașat DA []

Calificare (profesie)

Experiență în studiu clinic:

Experiență cu alte medicamente cu relevanță pentru studiul propus
.....

Responsabilități obișnuite:

Implicare în alte studii clinice:

Timpul necesar pentru prezentul protocol:

Disponibilitate pentru subiecții potriviți studiului clinic:

Declar că accept să particip ca investigator principal/coordonator la studiul clinic menționat:

Consimt să permit controlul tuturor documentelor:

Consimt să permit accesul la documentele de bază:

Consimt să semnez formularul de angajament și să desfășor studiul conform protocolului aprobat, conform Declarației drepturilor omului de la Helsinki revizuită și buneii practici în studiul clinic din România.

În cursul studiului vor participa ca subinvestigatori:

Semnătura

Data.....

(zi/lună/an)

Titlu

Monitor

(Nume)

ANEXA Nr.6
la reglementări

NOTIFICARE

privind efectuarea unui studiu nonintervențional în România

Către

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

PROPUNĂTOR

SPONSOR ☐

INVESTIGATOR ☐

OCC* ☐

Nume și prenume

Profesia

Instituția

Adresa

Tel./Fax

*) Organizație de cercetare prin contract

Prin prezenta vă notificăm efectuarea în România a unui studiu nonintervențional pentru un medicament cu autorizație de punere pe piață în România

Titlul studiului este:

.....
.....

Informații privind medicamentul pentru investigație clinică

- Denumirea comercială/cod

- Substanța activă

- Cod ATC

- Forma farmaceutică

- Doze

- Calea de administrare

- Producătorul

- Țara

Prezenta notificare este însoțită de:

- ☐ Copia proiectului studiului
- ☐ Obiectivele studiului
- ☐ Lista centrelor în care se va desfășura studiul;
- ☐ Informații privind durata studiului și numărul de pacienți care vor fi înrolați.
- ☐ Lista investigatorilor care să cuprindă numele și prenumele investigatorilor și locul de muncă

HOTĂRÂREA

Nr. 33/13.12.2010

referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a 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, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Regulamentul de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 18/03.09.2010 referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a consiliului științific al ANMDM.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

**REGULAMENT DE ORGANIZARE ȘI FUNCȚIONARE
A CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC AL
AGENȚIEI NAȚIONALE A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

**CAPITOLUL 1
Dispoziții generale**

Art. 1. - Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Naționale (ANMDM) face parte din structura organizatorică a ANMDM, conform prevederilor Hotărârii Guvernului nr. 734 din 21 iulie 2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor medicale, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531/29.07.2010.

Art. 2. - Consiliul științific stabilește politica științifică a ANMDM, în concordanță cu art. 12 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor medicale .

**CAPITOLUL 2.
Organizare și funcționare**

Art. 3. – Constituirea, componența nominală, întrunirile și modul de deliberare al consiliului științific, stabilirea ordinii de zi, modul de aprobare al hotărârilor consiliului științific, primirea indemnizațiilor de ședință de către membrii consiliului și decontarea cheltuielilor acestora sunt în conformitate cu prevederile HG nr. 734/2010.

Art. 4. - (1) Membrii consiliului științific trebuie să corespundă din punct de vedere al conflictului de interese și să completeze la începutul mandatului o declarație de interese, în conformitate cu prevederile art. 14 alin. (2), (3) și (4) ale HG nr. 734/2010.

(2) În situația în care un membru al consiliului științific nu anunță modificările apărute în declarația de interese și acestea există, consiliul științific propune ministrului sănătății înlocuirea din consiliu a membrului respectiv.

(3) La începutul fiecărei ședințe a consiliului științific sunt nominalizați membrii consiliului care se află într-un conflict de interese față de una dintre temele de pe ordinea de zi, ei putând să participe la discuții, dar se vor abține de la vot.

(4) Declarațiile de interese ale membrilor consiliului științific sunt postate pe website-ul ANMDM.

Art. 5. - (1) Consiliul științific al ANMDM are un președinte ales dintre membrii săi prin vot deschis, cu majoritate simplă.

(2) Secretariatul consiliului științific este asigurat de Departamentul politici și strategii.

(3) Consiliul științific are dreptul, în anumite situații, să recurgă la specialiști (din anumite domenii), atât din cadrul ANMDM, cât și din mediul academic.

Art. 6. – (1) Pe ordinea de zi a ședințelor consiliului științific pot fi incluse aspecte specifice activității ANMDM care necesită analiza și soluționarea de către consiliul științific, diverse teme propuse spre discutare sau informare, precum și proiecte propuse pentru susținerea de principiu din partea membrilor consiliului științific.

(2) După dezbaterăa fiecărui punct de pe ordinea de zi, membrii consiliului științific vor semna pentru opțiunile și voturile exprimate, într-un <Tabel pentru exprimarea opțiunilor și voturilor>, atașat în anexa nr. 1 la prezentul regulament.

Art. 7. – (1) Membrii consiliului științific care din motive întemeiate nu pot participa la ședințele consiliului, își pot exprima opiniile și vota aprobarea proiectelor de hotărâri ale consiliului științific prin corespondență, prin completarea și semnarea <Formularului pentru exprimarea votului prin corespondență >, atașat în anexa nr. 2 la prezentul regulament și transmiterea lui prin fax la ANMDM, înainte cu 2 zile de data stabilită a ședinței consiliului, precum și prin poștă.

(2) Se poate vota prin vot secret pentru aprobarea unei anumite hotărâri/decizii, numai dacă membrii consiliului științific decid acest lucru.

Art. 8.- (1) În circumstanțe care impun luarea unei decizii urgente, când nu este posibilă convocarea unei ședințe plenare, se poate utiliza procedura scrisă.

(2) În acest caz, proiectele de hotărâri se transmit prin e-mail membrilor consiliului științific, care confirmă primirea acestora.

(3) Membrii consiliului științific își pot exprima opiniile și vota aprobarea proiectelor de hotărâri ale consiliului științific prin procedura descrisă la art. 7 alin. (1), dar într-un termen prevăzut de președintele consiliului științific.

(4) Termenul prevăzut la alin. (3) nu va fi mai scurt de 3 zile lucrătoare și nici mai lung de 7 zile lucrătoare.

(5) Secretariatul prezintă un raport complet privind rezultatul procedurii scrise în prima ședință plenară a consiliului științific.

(6) În cazul unor obiecții serioase, președintele consiliului științific poate decide suspendarea procedurii scrise și adoptarea acesteia cu ocazia primei ședințe plenare.

(7) Dacă în termenul prevăzut la alin. (4) nu se ridică nicio obiecție serioasă, proiectul de hotărâre este aprobat și este transmis spre aprobare ministrului sănătății dacă are caracter normativ.

Art. 9. – (1) Hotărârile consiliului științific care nu au caracter normativ, aprobate în cadrul unei ședințe plenare sau în condițiile prevăzute la art. 7 și art. 8, intră în vigoare de la data postării lor pe website-ul ANMDM (la rubrica *Legislație/Hotărâri ale consiliului științific*).

(2) În cazul în care termenul de intrare în vigoare a unei hotărâri este diferit față de alin (1), acest aspect se menționează explicit în textul hotărârii.

Art. 10. – (1) Președintele consiliului științific conduce ședințele consiliului științific; în lipsa președintelui consiliului științific, ședințele sunt conduse de președintele ANMDM sau de unul din membrii consiliului științific desemnat de aceștia.

(2) Președintele consiliului științific semnează, în numele consiliului, hotărârile consiliului științific; în lipsa acestuia sunt semnate de președintele ANMDM sau de unul din membrii consiliului științific desemnat conform alin. (1).

(3) Președintele și secretariatul consiliului științific se ocupă de pregătirea ședințelor consiliului științific, a ordinii de zi și a materialelor ce urmează a fi dezbătute.

Art. 11. – (1) Secretariatul consiliului științific primește propuneri pentru ordinea de zi a ședințelor consiliului științific, cu cel puțin o lună înainte de desfășurarea ședințelor ordinare.

(2) Secretariatul consiliului științific face publică data ședinței consiliului științific prin postarea acestei informații pe website-ul ANMDM, cu minimum 21 de zile înainte de data ședinței.

(3) În anumite circumstanțe care impun convocarea unei ședințe extraordinare a consiliului științific (în conformitate cu prevederile HG nr. 734/2010), termenul prevăzut la alin. (2) va fi diferit, după caz.

(4) Secretariatul consiliului științific transmite membrilor consiliului științific, în format electronic și/sau pe suport de hârtie, ordinea de zi, proiectele de hotărâri și alte documente ce urmează a fi dezbătute în ședința plenară, cu cel puțin 10 zile înainte de data ședinței.

(5) Membrii consiliului științific transmit, cu 3 zile înainte de data ședinței, observațiile/comentariile/întrebările referitoare la proiectele de hotărâri, pentru ca autorii respectivelor proiecte să pregătească din timp răspunsurile.

(6) Persoana desemnată din cadrul secretariatului consiliului științific întocmește procesele-verbale ale ședințelor consiliului științific și semnează alături de toți membrii consiliului științific prezenți la respectivele ședințe.

(7) Secretariatul consiliului științific transmite membrilor consiliului științific, în format electronic și/sau pe suport de hârtie, procesele-verbale ale ședințelor consiliului științific; forma finală a unui proces-verbal se aprobă în următoarea ședință a consiliului.

(8) Ședințele consiliului științific se înregistrează în format audio și se păstrează ca referință a dezbaterilor și deciziilor luate în cadrul fiecărei ședințe.

Art. 12. - Secretariatul consiliului științific se ocupă de evidența documentelor consiliului științific: hotărâri, propuneri, procese-verbale, tabele

pentru exprimarea opțiunilor și voturilor, formulare pentru exprimarea votului prin corespondență, declarații de interese, care se păstrează la Secretariatul ANMDM.

Art. 13. - Secretariatul consiliului științific întocmește o listă nominală cu semnăturile membrilor consiliului științific prezenți la fiecare ședință, care servește ca bază la plata indemnizațiilor de ședințe și a decontării cheltuielilor de transport, cazare și diurnă.

CAPITOLUL 3

Dispoziții finale

Art. 14. - La data intrării în vigoare a prezentului Regulament de organizare și funcționare a consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, se abrogă Regulamentul de organizare și funcționare a consiliului științific al ANMDM, aprobat prin Hotărârea consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 18/03.09.2010.

ANEXA Nr. 1 la
Regulamentul CS

Propunere/Document/HCS nr.

.....
.....

Nr. crt.	Membrii CS al ANMDM	Spre informare/discutare	Susținere			Adoptare		
			Da	Nu	Abținere	Da	Nu	Abținere
1.	Acad. prof. dr. L. Gherasim							
2.	Dr. Daniel Boda							
3.	Dr. farm. Emese Sipos							
4.	Prof. dr. Ostin C. Mungiu							
5.	Prof. dr. Dan Cheța							
6.	Prof. dr. Ofelia Crișan							
7.	Prof. dr. Dragoș Vinereanu							
8.	Prof. dr. farm. D. Lupuliasa							
9.	Conf. dr. ing. Victor Purcărea							
10.	Farm. pr. Nela Vîlceanu							
11.	Dr. Radu Rășinar							
12.	Dr. Dragoș Damian							
13.	-							
Total								

FORMULAR

pentru exprimarea votului/opțiunilor membrilor Consiliului științific al
ANMDM
privind aprobarea Hotărârilor Consiliului științific

Numele și prenumele:

Titlul Hotărârii Consiliului științific

.....

.....

.....

.....

Vot: Pozitiv ☐

Negativ ☐

Abținere ☐

Condiționarea votului:

.....

.....

.....

.....

Obiecții/recomandări:

.....

.....

.....

.....

Semnătura: **Data**

HOTĂRÂREA**Nr. 13/26.06.2009****referitoare la aprobarea modificării Reglementărilor privind
exportul medicamentelor de uz uman, aprobate prin HCS nr. 16/2006**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 26.06.2009, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă modificarea Reglementărilor privind exportul medicamentelor de uz uman, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – Prezenta hotărâre se aprobă prin Ordin al ministrului sănătății și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Art. 3. – La data intrării în vigoare a prezentei, se modifică Hotărârea Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 16/31.03.2006.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

privind modificarea anexei la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 894/2006 pentru aprobarea Reglementărilor privind exportul medicamentelor de uz uman

Văzând Referatul de aprobare al Direcției politica medicamentului nr. Cs.A. 12.386 din 24 noiembrie 2010, având în vedere:

- prevederile titlului XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;
- Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I. - Anexa la Ordinul ministrului sănătății publice nr. 894/2006 pentru aprobarea Reglementărilor privind exportul medicamentelor de uz uman, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 656 din 28 iulie 2006, se modifică și se înlocuiește cu anexa care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Cseke Attila

București, 24 noiembrie 2010.
Nr. 1.447.

ANEXĂ
(Anexa la Ordinul nr. 894/2006)

REGLEMENTĂRI
privind exportul medicamentelor de uz uman

Art. 1. - Conform art. 846 alin. (1) din titlul XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, la solicitarea fabricantului, importatorului, exportatorului, distribuitorului angro sau a autorităților dintr-o țară importatoare, certifică faptul că un fabricant/importator/distribuitor angro de medicamente deține o autorizație de fabricație/import sau autorizație de distribuție angro validă, prin avizarea declarației de export întocmite de solicitant conform anexei nr. I.

Art. 2. - La solicitarea unui fabricant de medicamente, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale emite certificatul medicamentului, redactat în formatul recomandat de Organizația Mondială a Sănătății, întocmit conform anexelor nr. IIa) și IIb).

Art. 3. - Anexele nr. I, IIa) și IIb) fac parte integrantă din prezentele reglementări.

Declarația va avea antetul unității exportatoare.

DECLARAȚIE DE EXPORT

EXPORT STATEMENT

(Articolele 748 și 823 alin. (4) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, titlul XVII "Medicamentul", cu modificările și completările ulterioare)

destinată
intended for

.....

Subsemnatul,, persoană calificată/persoană responsabilă cu calitatea*) la societatea, care deține Autorizația de fabricație/import/autorizația de distribuție angro nr., emisă în data de (anexată prezentei), declar următoarele:

I the undersigned, Qualified Person/Responsible Person of the Pharmaceutical company, holding the Manufacturing/Import Authorisation/Wholesaling Distribution Authorisation no. dated (see attached authorisation) certify the following:

Numele medicamentului, concentrația, forma farmaceutică, ambalajul:

Name of the medicinal product, dosage strength, pharmaceutical form, packaging:

Compoziția:

Formula:

Statutul medicamentului în țara importatoare:

Status of the medicinal product in the importing country:

înregistrat:

registered:

alt caz (se va preciza):

other (to be specified):

Statutul medicamentului în alte țări:

Status of the medicinal product in other countries:

Locul de fabricație:

Manufacturing pharmaceutical site:

deținător al Certificatului BPF anexat prezentei (nume și adresă):

holder of the attached certificate of GMP (name and address):

alt caz (se va preciza):

other (to be specified):

Declar motivele pentru care autorizația de punere pe piață nu este disponibilă în România:

I state the reasons why the marketing authorisation is not available in Romania:

Declar că informațiile chimice, farmaceutice, biologice (în special metodele de fabricație și de control) și cele clinice permit garantarea calității medicamentului și evaluarea riscurilor legate de utilizarea acestuia.

I declare that the chemical, pharmaceutical, biological information (especially the methods of manufacturing and control) and the clinical data allow to guarantee the quality of the product and to assess the risks linked to its use.

Declar că orice modificare privind declarația de export va face obiectul unei declarații de export suplimentare care se va depune la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

I declare that any modification regarding the export statement will be submitted to an additional export statement at the National Medicines and Medical Devices Agency.

Persoana calificată/Persoana responsabilă

The Qualified Person/The Responsible Person

Data

Date

*) Farmaciștii vor face dovada calității de membru al Colegiului Farmaciștilor din România.

ANEXA Nr. IIa)
la reglementări

(Antetul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale)

CERTIFICATUL MEDICAMENTULUI

Acest certificat este redactat în conformitate cu formatul recomandat de OMS.

Numărul certificatului:

Țara exportatoare (țara care eliberează certificatul): ROMÂNIA

Țara importatoare (țara care cere certificatul):

1. Denumirea, forma farmaceutică și concentrația produsului:

.....

1.1. Substanța(e) activă(e) și cantitatea/cantitățile pe unitate dozată:

1.2. Este acest produs autorizat de punere pe piață în țara exportatoare?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu

1.3. Este acest produs prezent pe piață în țara exportatoare?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu

Dacă răspunsul la 1.2 este "Da" se continuă cu secțiunea 2A și se omite secțiunea 2B. Dacă răspunsul la secțiunea 1.2 este "Nu" se omite secțiunea 2A și se continuă cu secțiunea 2B.

2.A.1. Numărul autorizației de punere pe piață a produsului și data emiterii:

2.A.2. Deținătorul autorizației de punere pe piață a produsului (nume și adresă)

Nume:

Adresă:

2.A.3. Statutul deținătorului autorizației de punere pe piață a produsului:

a b c

2.A.3.1. Pentru categoriile b și c, numele și adresa producătorului care produce forma farmaceutică respectivă este

.....

2.A.4. Există anexat un rezumat care a stat la baza aprobării?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu

2.A.5. Sunt atașate la acest formular informațiile oficial aprobate privind produsul, în forma completă și în concordanță cu autorizația de punere pe piață?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu

Solicitantul își asumă întreaga responsabilitate pentru exactitatea traducerii textului din limba română în limba engleză.

2.A.6. Solicitantul certificatului, dacă este diferit de deținătorul autorizației de punere pe piață (nume și adresă)

.....

2.B.1. Solicitantul certificatului (nume și adresă)

.....

2.B.2. Statutul solicitantului

(Se bifează categoria potrivită.)

a b c

2.B.2.1. Pentru categoriile b și c, numele și adresa producătorului care produce forma farmaceutică respectivă este:

2.B.3. Din ce cauză lipsește autorizația de punere pe piață?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Nu este necesară Nu se cere În curs de evaluare Respinsă

2.B.4. Remarci:

3. Autoritatea care emite certificatele efectuează inspecții periodice în unitatea de producție în care este fabricată forma farmaceutică respectivă?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu Nu este cazul

3.1. Periodicitatea inspecțiilor de rutină (ani):

3.2. A fost inspectată fabricația acestui tip de formă farmaceutică?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu

3.3. Facilitățile și operațiile sunt conforme cu RBPF, așa cum sunt ele recomandate de OMS?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu Nu este cazul

4. Informațiile trimise de solicitant satisfac autoritatea care eliberează certificatul în toate aspectele referitoare la produs?

(Se bifează răspunsul adecvat.)

Da Nu

Adresa autorității care eliberează certificatul, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Număr de telefon:

Număr de fax:

Numele persoanei autorizate:

Semnătura:

Ștampila și data:

Formula (compoziția) completă a formei farmaceutice:

ANEXA Nr. II b)
la reglementări

(LETTERHEAD OF THE NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES AND MEDICAL DEVICES)

CERTIFICATE OF A PHARMACEUTICAL PRODUCT

This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization

No. of Certificate:

Exporting (certifying) country: ROMANIA

Importing (requesting) country:

1. Name, dosage form and strength of the product:

.....

1.1. Active ingredient (s) and amount (s) per unit dose:

1.2. Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country?

Yes No

1.3. Is this product actually on the market in the exporting country?

Yes No

If the answer to 1.2 is yes, continue with section 2A and omit section 2B. If the answer to 1.2 is no, omit section 2A and continue with section 2B.

2.A.1. Marketing Authorisation number:

Date of Marketing Authorisation:

2.A.2. Product licence holder (name and address):

Name:

Address:

2.A.3. Status of product licence holder:

a b c

2.A.3.1. For categories b and c the name and address of the manufacturer producing the dosage form is:

2.A.4. Is a summary basis for approval appended?

Yes No

2.A.5. Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the licence?

Yes Not Provided

The applicant assumes the whole responsibility for the accuracy of the translation of the text from Romanian into English.

2.A.6. Applicant for certificate, if different from licence holder (name and address):

2.B.1. Applicant for certificate (name and address):

2.B.2. Status of applicant:

a b c

2.B.2.1. For categories (b) and (c) the name and address of the manufacturer producing the dosage form is:

2.B.3. Why is marketing authorisation lacking?

Not Required Not Requested Under Consideration Refused

2.B.4. Remarks:

3. Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced:

Yes No Not Applicable

3.1. Periodicity of routine inspections (years):

3.2. Has the manufacture of this type of dosage form been inspected?

Yes No

3.3. Do the facilities and operations conform to GMP as recommended by the World Health Organization?

Yes No Not Applicable

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product?

Yes No

Address of certifying authority NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES AND MEDICAL DEVICES from ROMANIA

Telephone Number:

Fax Number:

Name of authorised person:

Signature:

Stamp and date:

Complete composition

.....

HOTĂRÂREA

Nr. 14/26.06.2009

referitoare la aprobarea modificarii și completării Procedurii de eliberare a autorizațiilor de import paralel pentru medicamente de uz uman, aprobate prin HCS nr. 2/2007

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 26.06.2009, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă modificarea art. 6 alin. (1) din Procedura de eliberare a autorizațiilor de import paralel pentru medicamente de uz uman, după cum urmează:

“Art. 6. – (1) Orice persoană care dorește să importe paralel, dintr-o țară de export așa cum este definită la art. 1 lit. b), trebuie să solicite ANM o autorizație de import paralel, depunând în acest sens o cerere, conform modelului prevăzut în anexa nr. 1, formularul de plată completat și documentația de susținere la Departamentul logistică informatică și gestionare electronică a datelor, Biroul registratură, evidențe - repartiții.

Art. 2. – Se aprobă modificarea art. 7 alin. (1) din Procedură după cum urmează:

„Art. 7. - (1) Biroul registratură, evidențe - repartiții verifică existența tuturor documentelor necesare, precum și existența mostrelor de produs finit, dacă este necesar.”

Art. 3. - Se aprobă modificarea titlului „Capitolului V” al Procedurii după cum urmează:

„Evaluarea cererii pentru eliberarea autorizației de import paralel”

Art. 4. - Se aprobă modificarea art. 8 alin. (1) din Procedură după cum urmează:

„Art. 8. - (1) După achitarea tarifului pentru eliberarea autorizației de import paralel și intrarea în contul ANM a sumei aferente, conform ordinului ministrului sănătății privind plata tarifelor pentru serviciile prestate de ANM în vigoare, și urmare a validării cererii și documentației de susținere, ANM va solicita un raport cu toate informațiile necesare ale produsului, așa cum este el autorizat în Statul Membru de export din Spațiul Economic European. La primirea informațiilor solicitate se începe procedura de evaluare a documentației în vederea eliberării autorizației de import paralel.

Art. 5. - Se aprobă modificarea art. 8 alin. (3) din Procedură după cum urmează:

„(3) În cazul unor obiecții sau comentarii, procedura se suspendă ("oprire a cronometrului") de fiecare dată, până la primirea documentelor sau informațiilor de clarificare necesare. Compania trebuie să răspundă în cel mult 30 zile. Un termen de răspuns mai mare este acceptat numai atunci când există argumente că nu s-a finalizat procedura de verificare a testului pentru utilizator pentru prospect. ANM va corespunda de două ori cu solicitantul pentru transmiterea informațiilor sau modificărilor cerute. A treia, și ultima scrisoare, va fi transmisă solicitantului pentru a-l informa în legătură cu refuzul eliberării autorizației de import paralel, determinat de lipsa anumitor documente.”

Art. 6. - Se aprobă modificarea art. 8 alin. (5) din Procedură după cum urmează:

„(5) În cazul în care nu există obiecții sau comentarii, ANM emite autorizația de import paralel în maximum 45 de zile de la începerea procedurii de evaluare.”

Art. 7. - Se aprobă modificarea art.8 alin. (7) din Procedură după cum urmează:

„(7) Durata de valabilitate a autorizației de import paralel este de 5 ani și poate fi reînnoită pentru încă o perioadă de 5 ani, prin depunerea unei cereri completate conform formularului din anexa nr. 3.”

Art. 8. - Se aprobă modificarea art. 11 alin (4) din Procedură după cum urmează:

„(4) Importatorul paralel este personal răspunzător pentru problemele juridice legate de marca medicamentului importat paralel și de celelalte aspecte legate respectarea proprietății industriale.”

Art. 9. - Se aprobă modificarea art. 13 din Procedură după cum urmează:

„**Art. 13.** - Anexele nr. 1, 2 și 3 fac parte integrantă din prezenta procedură.”

Art. 10. – Se aprobă modificarea și completarea anexei nr. 1 la Procedură, conform anexei nr. 1 care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 11. - Se aprobă completarea Procedurii cu anexa nr. 3, conform anexei nr. 3 care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 12. – Prezenta hotărâre se aprobă prin Ordin al ministrului sănătății și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Art. 13. – La data intrării în vigoare a prezentei, se modifică și se completează Hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 2/09.03.2007.

**PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului**

Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

pentru modificarea și completarea Procedurii de eliberare a autorizațiilor de import paralel pentru medicamente de uz uman, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 1.962/2008

Văzând Referatul de aprobare al Direcției politica medicamentului nr. Cs.A. 12.387 din 24 noiembrie 2010,

având în vedere:

- prevederile titlului XVII "Medicamentul" din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;

- Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,

în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I. - Procedura de eliberare a autorizațiilor de import paralel pentru medicamente de uz uman, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 1.962/2008, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 867 din 22 decembrie 2008, se modifică și se completează după cum urmează:

1. La articolul 6, alineatul (1) se modifică și va avea următorul cuprins:

"Art. 6. - (1) Orice persoană care dorește să importe paralel, dintr-o țară de export așa cum este definită la art. 1 lit. b), trebuie să solicite ANMDM o autorizație de import paralel, depunând în acest sens o cerere, conform modelului prevăzut în anexa nr. 1, formularul de plată completat și documentația de susținere la Departamentul logistică informatică și gestionare electronică a datelor, Biroul registratură, evidențe-repartiții."

2. La articolul 7, alineatul (1) se modifică și va avea următorul cuprins:

"Art. 7. - (1) Biroul registratură, evidențe-repartiții verifică existența tuturor documentelor necesare, precum și existența mostrelor de produs finit, dacă este necesar."

3. Titlul capitolului V se modifică și va avea următorul cuprins:

"CAPITOLUL V

Evaluarea cererii pentru eliberarea autorizației de import paralel"

4. La articolul 8, alineatele (1), (3), (5) și (7) se modifică și vor avea următorul cuprins:

"Art. 8. - (1) După achitarea tarifului pentru eliberarea autorizației de import paralel și intrarea în contul ANMDM a sumei aferente, conform ordinului

ministrului sănătății privind plata tarifelor pentru serviciile prestate de ANMDM în vigoare, și ca urmare a validării cererii și documentației de susținere, ANMDM va solicita un raport cu toate informațiile necesare ale produsului, așa cum este el autorizat în statul membru de export din Spațiul Economic European. La primirea informațiilor solicitate se începe procedura de evaluare a documentației în vederea eliberării autorizației de import paralel.

.....

(3) În cazul unor obiecții sau comentarii, procedura se suspendă (<<oprire a cronometrului>>) de fiecare dată, până la primirea documentelor sau informațiilor de clarificare necesare. Solicitantul trebuie să răspundă în cel mult 30 de zile. Un termen de răspuns mai mare este acceptat numai atunci când există argumente că nu s-a finalizat procedura de verificare a testului pentru utilizator pentru prospect. ANMDM va corespunde de două ori cu solicitantul pentru transmiterea informațiilor sau modificărilor cerute. A treia, și ultima scrisoare, va fi transmisă solicitantului pentru a-l informa în legătură cu refuzul eliberării autorizației de import paralel, determinat de lipsa anumitor documente.

.....

(5) În cazul în care nu există obiecții sau comentarii, ANMDM emite autorizația de import paralel în maximum 45 de zile de la începerea procedurii de evaluare.

.....

(7) Durata de valabilitate a autorizației de import paralel este de 5 ani și poate fi reînnoită pentru încă o perioadă de 5 ani, prin depunerea unei cereri completate conform formularului prevăzut în anexa nr. 3."

5. La articolul 11, alineatul (4) se modifică și va avea următorul cuprins:

"(4) Importatorul paralel este personal răspunzător pentru problemele juridice legate de marca medicamentului importat paralel și de celelalte aspecte legate de respectarea proprietății industriale."

6. Articolul 13 se modifică și va avea următorul cuprins:

"Art. 13 - Anexele nr. 1, 2 și 3 fac parte integrantă din prezenta procedură."

7. Anexa nr. 1 la procedură se modifică și se înlocuiește cu anexa nr. 1, care face parte integrantă din prezentul ordin.

8. După anexa nr. 2 se introduce o nouă anexă, anexa nr. 3, având cuprinsul prevăzut în anexa nr. 2, care face parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Cseke Attila

București, 24 noiembrie 2010.
Nr. 1.449.

ANEXA Nr. 1
(Anexa nr. 1 la procedură)

C E R E R E
pentru eliberarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale a unei autorizații de import paralel

.....
1. Denumirea sub care va fi comercializat medicamentul în România:

.....
(prezentarea formei farmaceutice, concentrației, mărimii ambalajului)

.....
2. Numărul autorizației de import paralel¹:

.....
3. Numele/Denumirea și adresa/sediul solicitantului:

.....
Numele/Denumirea și adresa/sediul persoanei pentru corespondență²:

.....
3.1. Numărul autorizației de distribuție angro a medicamentelor

.....
3.2. Autorizația de fabricație (și, după caz, contractul cu titularul autorizației de distribuție angro a medicamentelor) a locului de reetichetare/reambalare: copii anexate

.....
4. Solicit eliberarea unei autorizații de import paralel pentru medicamentul la care se referă informațiile și documentele din prezenta cerere sau atașate acesteia, pentru o perioadă de 5 ani, declarând că:

4.1. mă angajez să respect toate cerințele legale, naționale sau comunitare, aplicabile autorizației de import paralel;

4.2. nicio informație esențială nu a fost omisă cu știință în prezenta cerere;

4.3. mă angajez să furnizez imediat Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale orice informație nouă referitoare la produs care ar atrage modificarea informațiilor sau documentelor din autorizația de import paralel;

4.4. mă angajez să notific ulterior Ministerul Sănătății referitor la prețul mai scăzut aplicat medicamentului din România ca urmare a utilizării autorizației de import paralel.

5. Declar că sunt personal răspunzător pentru problemele juridice legate de marca medicamentului importat paralel și/sau legate de alte aspecte ale proprietății industriale.

Data Semnătura:

Numele persoanei care semnează cererea:

.....

Calitatea în care semnatarul semnează cererea:

.....

Telefon: Fax:

E-mail:

¹ Nu completați. Se acordă de ANMDM.

² Dacă este diferită de persoana solicitantului.

INFORMAȚII DESPRE MEDICAMENTUL IMPORTAT PARALEL

6. Informații generale despre medicamentul importat paralel

(i) Țara de export (stat membru al Spațiului Economic European)

.....
.....

(ii) Numele medicamentului în țara de export

.....
(prezentarea formei farmaceutice, concentrației, mărimii ambalajului)

(iii) Atașați dovada notificării deținătorului autorizației de punere pe piață privind intenția de a importa medicamentul în România

.....

(iv) Numărul autorizației sau, după caz, autorizațiilor de punere pe piață acordate în țara de export cu precizarea datei de emitere/datei de expirare

.....
.....
.....

(v) Numele/Denumirea și adresa/sediul deținătorului autorizației de punere pe piață din țara de export

.....
.....
.....
.....

(vi) Numele/Denumirea, adresa/sediul și (dacă este cunoscut) numărul autorizației furnizorului din Spațiul Economic European de la care va fi obținut medicamentul

.....
.....
.....
.....

(vii) Faceți o descriere completă a medicamentului care urmează să fie importat din statul membru al Spațiului Economic European (de exemplu, pentru o formă solidă orală, mărime, formă, aspect, caracteristici exterioare)

.....
.....
.....
.....

Depuneți odată cu prezenta cerere o mostră a medicamentului care urmează să fie importat paralel, în ambalajul lui original.

- (viii) Menționați toate informațiile pe care le cunoașteți cu privire la traseul medicamentului înainte să ajungă la furnizorul mai sus menționat.

.....
.....
.....

Data:

Semnătura:

INFORMAȚII DESPRE MEDICAMENTUL DIN ROMÂNIA

7. Informații despre autorizația de punere pe piață în vigoare din România, care acoperă un medicament despre care solicitantul crede că este identic sau că nu diferă din punct de vedere terapeutic de cel care urmează să fie importat paralel:

- (i) Numele medicamentului

.....
(prezentarea formei farmaceutice, concentrației, mărimii ambalajului)

(ii) Numărul autorizației de punere pe piață cu precizarea datei de emitere/datei de expirare

.....

- (iii) Numele/Denumirea deținătorului autorizației de punere pe piață

.....
.....

8. Medicamentul care urmează să fie importat paralel diferă în vreun fel de medicamentul acoperit de autorizația de punere pe piață menționată la pct. 7?
DA/NU. Dacă "da", detaliați.

.....
.....
.....
.....
.....
.....

9. Rezumatul Caracteristicilor Produsului și prospectul - versiunea în vigoare aprobată de autoritatea națională

Dacă următoarele informații despre medicamentul pe care propuneți să îl importați nu sunt în concordanță cu autorizația de punere pe piață pentru medicamentul menționat din România, atașați detalii complete:

- (i) Indicații clinice recomandate și calea sau căile de administrare
- (ii) Doza recomandată și schema de administrare
- (iii) Contraindicațiile, precauțiile și atenționările
- (iv) Informațiile farmacodinamice
- (v) Informațiile farmacocinetice

10. Detalii privind reetichetarea/reambalarea:

10.1. Numele celui care efectuează reetichetarea/reambalarea:

.....

Adresa:

.....
.....

Telefon:Fax:

Modificările propuse de importatorul paralel pentru ambalajul original (de exemplu, aplicarea unei etichete pe ambalajul primar și secundar, crearea unei noi machete de ambalaj etc.)

Descrierea modificărilor ambalajului original:

.....
.....
.....
.....
.....

10.2. Modificări propuse de importatorul paralel referitoare la mărimea ambalajului și confirmarea autorizării în România a acestei mărimi de ambalaj

.....
.....
.....

10.3. Declarația privind inscripționarea Braille

10.4. Declarația privind neinfluențarea, direct sau indirect, a caracteristicilor medicamentului original prin reetichetare/reambalare

.....
.....

Atașați machete ale ambalajelor și prospectelor în limba română, care urmează să fie utilizate pentru medicamentul reambalat.

Data:

Semnătura:

INFORMAȚII DESPRE MEDICAMENT

11. Substanțe active:Cantitate/Unitate terapeutică sau % Unitate terapeutică

.....
.....
.....
.....

Supradozările și specificațiile se vor scrie ca în autorizația de punere pe piață emisă în țara de export.

12. Alți constituenți, inclusiv compoziția învelișului capsulei:

.....
.....

Cantitățile, supradozările și specificațiile se vor scrie ca în autorizația de punere pe piață emisă în țara de export.

13. Forma farmaceutică (de exemplu, comprimat, comprimat filmat etc.):

.....

14. Clasificare după modul de eliberare:

.....

15. Descrieți natura recipientului, a sistemului de închidere și a oricărui dispozitiv de administrare

.....
.....
.....

16. Mărimea/Mărimile ambalajului Unitatea

.....
.....
.....
.....

17. Perioada de valabilitate

(i) Nedeschis

(ii) După deschidere/reconstituire:

.....

18. Precauții speciale de păstrare

.....
.....

19. Numele/Denumirea și adresa/sediul fabricantului care vor fi menționate în prospectul pentru pacient

.....
.....

(i) Numele și adresa locului/locurilor de fabricație pentru etapele procesului de fabricație

(ii) Numele și adresa locului de eliberare a seriei

(iii) Locul de fabricație a substanței/substanțelor active

.....

20. Numele/Denumirea, adresa/sediul și numărul autorizației importatorului paralel³:

.....
.....
.....
.....

21. Numele/Denumirea, adresa/sediul și numărul autorizației de fabricație ale celui sau ale celor care fac reambalarea:

.....

22. Unitatea responsabilă de eliberarea seriei medicamentului reambalat (și/sau testarea, dacă este cazul):

.....

23. Sediul spațiului de depozitare:

(i) Numele persoanei de contact în cazul problemelor privind calitatea și retragerea seriilor

(ii) Numele persoanei de contact responsabile de activitatea de farmacovigilență

.....

24. Numele/Denumirea, adresa/sediul și numărul autorizației distribuitorului/distribuitorilor (dacă este cazul):

.....

Data: Semnătura:

³Autorizația de distribuitor angro de medicamente de uz uman.

ANEXA Nr. 2
 (Anexa nr. 3 la procedură)

C E R E R E
pentru reînnoirea de către Agenția Națională a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale a unei autorizații de import paralel

1. Denumirea sub care va fi comercializat medicamentul în România:

.....
 (prezentarea formei farmaceutice, concentrației, mărimii ambalajului)

2. Numărul autorizației de import paralel acordate de ANMDM, cu precizarea datei de emitere/datei de expirare:

.....

3. Numele/Denumirea și adresa/sediul deținătorului autorizației de import paralel:

.....
.....

Numele/Denumirea și adresa/sediul persoanei pentru corespondență¹:

.....
.....
.....
.....

3.1. Numărul autorizației de distribuție angro a medicamentelor

.....
.....

3.2. Autorizația de fabricație (și, după caz, contractul cu titularul autorizației de distribuție angro a medicamentelor) a locului de reetichetare/reambalare: copii anexate

.....
.....

4. Numărul de înregistrare al companiei la registrul comerțului

.....

5. Solicit reînnoirea autorizației de import paralel menționate mai sus pentru medicamentul la care se referă informațiile și documentele din prezenta cerere sau atașate acesteia, pentru o perioadă de 5 ani, declarând că:

5.1. mă angajez să respect toate cerințele legale, naționale sau comunitare, aplicabile autorizației de import paralel;

5.2. nicio informație esențială nu a fost omisă cu știință în prezenta cerere;

5.3. toate modificările autorizației de import paralel inițiale sunt descrise și au fost transmise și aprobate sub formă de variații de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale;

5.4. mă angajez să notific ulterior Ministerul Sănătății referitor la prețul mai scăzut aplicat medicamentului din România ca urmare a utilizării autorizației de import paralel.

Data Semnătura:

Numele persoanei care semnează cererea:

.....

Calitatea în care semnatarul semnează cererea:

.....

Telefon:

Fax:

E-mail:

HOTĂRÂREA

Nr. 20/27.11.2009

referitoare la aprobarea modificării modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, aprobate prin HCS nr. 2/27.01.2006

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 27.11.2009, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă modificarea modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – Prezenta hotărâre se aprobă prin Ordin al ministrului sănătății și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Art. 3. – La data intrării în vigoare a prezentei, se modifică Hotărârea Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 2/27.01.2006, aprobată prin Ordinul Ministrului Sănătății Publice nr. 399/2006.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

privind modificarea anexelor nr. I-III la Ordinul ministrului sănătății nr. 399/2006 pentru aprobarea modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România

Văzând Referatul de aprobare al Direcției politica medicamentului nr. Cs.A. 12.389 din 24 noiembrie 2010,
având în vedere:

- prevederile titlului XVII „Medicamentul” din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;
 - Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,
- în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I. – Anexele nr. I-III la Ordinul ministrului sănătății nr. 399/2006 pentru aprobarea modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 355 din 20 aprilie 2006, se modifică și se înlocuiesc cu anexele nr. 1-3, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II. – Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Cseke Attila

București, 24 noiembrie 2010.
Nr. 1.450.

Prospect: informații pentru utilizator

{Nume (inventat) concentrația forma farmaceutică}

{Substanța(e) activă(e)}

<Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe <să luați> <să utilizați> acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.

- <Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.>

- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse se agravează sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.>

<Citiți cu atenție și în întregime acest prospect, deoarece el conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest medicament este disponibil fără prescripție medicală. Cu toate acestea, este necesar să <luați> <utilizați> X cu atenție, pentru a obține cele mai bune rezultate.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

- Întrebați farmacistul dacă aveți nevoie de mai multe informații sau sfaturi.

- Trebuie să vă prezentați la medic dacă simptomele dumneavoastră se înrăutățesc sau nu se îmbunătățesc <după {numărul de} zile.>

- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.>

În acest prospect găsiți:

1. Ce este X și pentru ce se utilizează

2. Înainte să <luați> <utilizați> X

3. Cum să <luați> <utilizați> X

4. Reacții adverse posibile

5. Cum se păstrează X

6. Informații suplimentare

1. Ce este X și pentru ce se utilizează

<Acest medicament este utilizat numai pentru diagnostic.>

2. Înainte să <luați> <utilizați> X

Nu <luați> <utilizați> X

- <dacă sunteți alergic (hipersensibil) la {substanța(e) activă(e)} sau la oricare dintre celelalte componente ale X.>

- <dacă>

Aveți grijă deosebită când utilizați X

- <dacă dumneavoastră...>

- <când...>

- <Înainte de tratamentul cu X, ...>

<Folosirea> <Utilizarea> altor medicamente

<Vă rugăm să spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre medicamentele eliberate fără prescripție medicală.>

<Folosirea> <Utilizarea> X împreună cu alimente și băuturi

Sarcina și alăptarea

<Adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.>

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

<Nu conduceți vehicule <deoarece...>.>

<Nu folosiți utilaje.>

Informații importante privind unele componente ale X

3. Cum să <luați> <utilizați> X

<Luați> <utilizați> <întotdeauna X exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu <medicul dumneavoastră> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.> <Doza uzuală este de ...>

<Utilizarea la copii>

Dacă <ați luat> <ați utilizat> mai mult X decât trebuie

Dacă ați uitat să <luați> <utilizați> X

<Nu luați o doză dublă pentru a compensa <doza> <comprimatul> <...> uitată(uitat).>

Dacă încetați să <luați> <utilizați> X

<Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.>

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, X poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse se agravează sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.

5. Cum se păstrează X

[Pentru termenii care trebuie utilizați privind condițiile de păstrare, a se vedea anexa III din HCS nr. 21/27.11.2009]

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați X după data de expirare înscrisă pe <etichetă> <cutie> <flacon> <...> <după {abreviere folosită pentru exprimarea datei de expirare}>.> <Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.>

<Nu utilizați X dacă observați {descrierea semnelor vizibile de deteriorare}>.

<Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.>

6. Informații suplimentare

Ce conține X

- Substanța(e) activă(e) este(sunt) ...
- Celălalt(celelalte) component(e) este(sunt) ...

Cum arată X și conținutul ambalajului

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

<Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:>

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

<.....

<Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:>>

ANEXA Nr. 2(Anexa nr. II la Ordinul nr. 399/2006)**Rezumatul caracteristicilor produsului****1. Denumirea comercială a medicamentului**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

2. Compoziția calitativă și cantitativă

<Excipient(ți):>

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. Forma farmaceutică

<Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale>

<Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.>

4. Date clinice**4.1 Indicații terapeutice**

<Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.>

<{X} este indicat la <adulți> <nou-născuți> <sugari> <copii> <adolescenți>

<cu vârsta {cuprinsă între x și y}> <ani> <luni>.>

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Copii și adolescenți

<Siguranța> <și> <eficacitatea> {X} la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <luni> <ani> {sau orice alte subgrupuri, de exemplu greutate, adolescență, sex} nu <a fost> <au fost> <încă> stabilită(e).>

<Nu există date disponibile.>

<Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul(ele) <4.8> <5.1> <5.2>, dar nu se poate face nicio recomandare privind doza.>

<{X} nu trebuie utilizat la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupuri, de exemplu greutate, adolescență, sex}, din cauza unei probleme (problemelor) legate de <siguranță> <eficacitate>.

<{X} nu prezintă utilizare relevantă <la copii și adolescenți> <la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupuri, de exemplu greutate, adolescență, sex} <în indicația...>

<{X} este contraindicat <la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupuri, de exemplu greutate, adolescență, sex}> în indicația ...<(vezi pct. 4.3).>

Mod de administrare

<Precauții care trebuie luate/de luat înainte de manipularea sau administrarea medicamentului>

<Pentru instrucțiuni privind <reconstituire> <diluarea> medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.>

4.3 Contraindicații

<Hipersensibilitate la substanța (ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
<sau {numele rezidului (urilor)}>.>

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

<Copii și adolescenți>

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

<Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.>

<Copii și adolescenți>

< Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.>

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[Pentru termenii care trebuie utilizați, a se vedea anexa I din HCS nr. .../2009]

<Femei aflate la vârsta fertilă>

<Contracepția la bărbați și femei>

<Sarcina>

<Alăptarea>

<Fertilitatea>

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

<{Numele (inventat) nu are nici o influență <are influență neglijabilă> <are influență mică> <are influență moderată> <are influență majoră> asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.>

<Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.>

<Nu sunt relevante.>

4.8 Reacții adverse

[Pentru terminologia MedDRA care trebuie utilizată, a se vedea anexa II din HCS nr. 21/27.11.2009]

<Copii și adolescenți>

4.9 Supradozaj

<Copii și adolescenți>

5. Proprietăți farmacologice

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: {grupa}, codul ATC: {codul} <încă nealocat>

<Mecanism de acțiune>

<Efecte farmacodinamice>

<Eficacitate și siguranță>

<Copii și adolescenți>

5.2 Proprietăți farmacocinetice

<Copii și adolescenți>

5.3 Date preclinice de siguranță

<Datele nonclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea

după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.>

<În studiile nonclinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.>

<Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică au fost următoarele:>

<Evaluarea riscului asupra mediului (ERM)>

6. Proprietăți farmaceutice

6.1 Lista excipienților

6.2 Incompatibilități

<Nu este cazul.>

<În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.>

<Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

<...> <6 luni> <...> <1 an> <18 luni> <2 ani> <30 luni> <3 ani> <...>

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

[Pentru termenii care trebuie utilizați privind condițiile de păstrare, a se vedea anexa III din HCS nr. 21/27.11.2009]

<Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor <reconstituite> <diluate>, vezi pct. 6.3.>

6.5 Natura și conținutul ambalajului <și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare>

<Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.>

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

<Fără cerințe speciale.>

<Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.>

7. Deținătorul autorizației de punere pe piață

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. Numărul(ele) autorizației de punere pe piață

9. Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației

<{ZZ/LL/AAAA}> <{ZZ luna AAAA}>

10. Data revizuirii textului

{LL/AAAA}

<11. Dozimetrie>

<12. Instrucțiuni privind prepararea medicamentelor radiofarmaceutice>

<Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.>

ANEXA Nr. 3
(Anexa nr. III la Ordinul nr. 399/2006)

INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA

Informații care trebuie să apară pe <ambalajul secundar> <și> <ambalajul primar>
{Natura/Tipul ambalajului}

1. Denumirea comercială a medicamentului

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}
{Substanța(e) activă(e)}

2. Declararea substanței(lor) active

3. Lista excipienților

4. Forma farmaceutică și conținutul

5. Modul și calea(căile) de administrare

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. Atenționare specială privind faptul că medicamentul nu trebuie păstrat la îndemâna și vederea copiilor

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. Altă(e) atenționare(ări) specială(e), dacă este(sunt) necesară(e)

8. Data de expirare

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea anexa IV din HCS nr. 21/27.11.2009]

9. Condiții speciale de păstrare

[Pentru termenii care trebuie utilizați privind condițiile de păstrare, a se vedea anexa III din HCS nr. 21/27.11.2009]

10. Precauții speciale privind eliminarea medicamentelor neutilizate sau a materialelor reziduale provenite din astfel de medicamente, dacă este cazul

11. Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață

{Nume și adresă}
<{telefon}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. Numărul autorizației de punere pe piață**13. Seria de fabricație**

[Pentru termeni care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea anexa IV din HCS nr. 21/27.11.2009]

14. Clasificare privind modul de eliberare

<Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală – P-RF/P-RF/R/P-6L/S/P-TS>

<Medicament care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală.>

15. Instrucțiuni de utilizare**16. Informații în Braille****Minimum de informații care trebuie să apară pe blister sau pe folie**

{Natura/Tipul ambalajului}

1. Denumirea comercială a medicamentului

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

{Substanța(ele) activă(e)}

2. Numele deținătorului autorizației de punere pe piață

{Numele}

3. Data de expirare

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea anexa IV din HCS nr. 21/27.11.2009]

4. Seria de fabricație

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea anexa IV din HCS nr. 21/27.11.2009]

5. Alte informații**Minimum de informații care trebuie să apară pe ambalajele primare mici**

{Natura/Tipul ambalajului}

1. Denumirea comercială a medicamentului și calea(căile) de administrare

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

{Substanța(ele) activă(e)}

{Calea de administrare}

2. Modul de administrare**3. Data de expirare**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea anexa IV din HCS nr. 21/27.11.2009]

4. Seria de fabricație

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea anexa IV din HCS nr. 21/27.11.2009]

5. Conținutul pe masă, volum sau unitatea de doză

6. Alte informații

HOTĂRÂREA**Nr. 21/27.11.2009**

referitoare la aprobarea modificării termenilor care trebuie folosiți în redactarea prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, aprobați prin HCS nr. 3/27.01.2006

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 27.11.2009, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă modificarea termenilor care trebuie folosiți în redactarea prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, conform anexelor nr. 1-3, care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – Prezenta hotărâre se aprobă prin ordin al ministrului sănătății și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Art. 3. – La data intrării în vigoare a prezentei, anexele nr. 1-3 ale hotărârii Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 3/27.01.2006, aprobată prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 400/2006, se modifică și se înlocuiesc cu anexele nr. 1-3 care fac parte din prezenta hotărâre .

PREȘEDINTELE**Consiliului științific****al Agenției Naționale a Medicamentului****Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

ORDIN

privind modificarea anexelor nr. I-III la Ordinul ministrului sănătății nr. 400/2006 pentru aprobarea termenilor care trebuie folosiți în redactarea prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România

Văzând Referatul de aprobare al Direcției politica medicamentului nr. Cs.A. 12.385 din 24 noiembrie 2010,

având în vedere:

- prevederile titlului XVII – Medicamentul din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare;
- Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în temeiul Hotărârii Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. I – Anexele nr. I-III la Ordinul ministrului sănătății nr. 400/2006 pentru aprobarea termenilor care trebuie folosiți în redactarea prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 355 din 20 aprilie 2006, se modifică și se înlocuiesc cu anexele nr. 1-3, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. II – Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,
Cseke Attila

București, 24 noiembrie 2010.
Nr. 1.446

Termenii care trebuie să fie utilizați la pct. 4.6 - Fertilitatea, sarcina și alăptarea din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

Cu privire la „Sarcină”

[1] <Pe baza experienței la om [a se preciza], {substanța activă} determină <malformații congenitale [a se preciza] în cazul administrării în timpul sarcinii.> [sau] <efecte farmacologice dăunătoare în timpul sarcinii și/sau asupra fătului/nou-născutului.>

{Numele inventat} este contraindicat <în timpul sarcinii><în {trimestru} de sarcină> [acest caz reprezintă o contraindicație strictă] (vezi pct. 4.3).

<Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente <în timpul <și până la {numărul} săptămâni după> tratament/ului.>>

[2] <Pe baza experienței la om [a se preciza], este posibil ca/se suspectează faptul că <{substanța activă} să determine/determină malformații congenitale [a se preciza] în cazul administrării în timpul sarcinii.>

A. <Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).>

[sau]

B. <Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).>

{Numele inventat} nu trebuie utilizat <în timpul sarcinii><în {trimestru} de sarcină>, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu {substanța activă}.

<Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente <în timpul <și până la {numărul} săptămâni după> tratament/ului.>>

[3] <Pe baza experienței la om [a se preciza], este posibil ca/se suspectează faptul că <{substanța activă} să determine/determină malformații congenitale [a se preciza] în cazul administrării în timpul sarcinii.>

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

{Numele inventat} nu trebuie utilizat <în timpul sarcinii><în {trimestru} de sarcină>, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu {substanța activă}.

<Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente <în timpul <și până la {numărul} săptămâni după> tratament/ului.>>

[4] <Datele provenite din utilizarea {substanța activă} la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

A. <Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).>

[sau]

B. <Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).>

{Numele inventat} nu este recomandat <în timpul sarcinii><în {trimestru} de sarcină> și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.>

[5] <Datele provenite din utilizarea {substanța activă} la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea {numele inventat} <în timpul sarcinii><în {trimestru} de sarcină>.>

[6] <Conform unui număr moderat de date (între 300 și 1.000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide, nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neonatale ale {substanța activă}.

A <Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).>

[sau]

B. <Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).>

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea {numele inventat} <în timpul sarcinii><în {trimestru} de sarcină>.

[7] <Conform unui număr moderat de date (între 300 și 1.000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide, nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neonatale ale {substanța activă}.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Se poate avea în vedere utilizarea {numele inventat} <în timpul sarcinii><în {trimestru} de sarcină>, dacă este necesar.

[8] <Conform unui număr mare de date privind femeile gravide (peste 1.000 de rezultate obținute din sarcini), nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neonatale ale {substanța activă}.

{Numele inventat} poate fi utilizat <în timpul sarcinii><în timpul {trimestru} de sarcină>, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

[9] <Nu se anticipează apariția de efecte în timpul sarcinii, deoarece expunerea sistemică la {substanța activă} este neglijabilă.>

{Numele inventat} poate fi utilizat în timpul sarcinii. *[De exemplu, medicamente pentru care s-a demonstrat expunere sistemică neglijabilă/acțiune sistemică farmacodinamică neglijabilă în situații clinice.]*

Cu privire la „Alăptare”

[1] <{Substanța activă}/metaboliții acesteia se excretează în laptele uman și s-au evidențiat efecte la nou-născuții/sugarii alăptați de către femeile tratate.>

[sau]

<{Substanța activă}/metaboliții acesteia a/au fost indentificată/identificați la nou-născuții/sugarii alăptați de către femeile tratate. <Nu se cunoaște efectul {substanța activă} asupra nou-născuților/sugarilor.> [sau] <Există informații insuficiente cu privire la efectele {substanța activă} asupra nou-născuților/sugarilor.>>

[sau]

<{Substanța activă}/metaboliții acesteia se excretează în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.>

<{Numele inventat} <este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3)> [sau] <nu trebuie utilizat în timpul alăptării>.>

[sau]

<Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu {numele inventat}.>

[sau]

<Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu {numele inventat}, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.>

[2] <Nu se cunoaște dacă {substanța activă}/metaboliții acesteia se excretează în laptele uman.>

[sau]

<Există informații insuficiente cu privire la excreția {substanța activă}/metaboliților acesteia în laptele uman.>

[sau]

<Există informații insuficiente cu privire la excreția {substanța activă}/metaboliților acesteia în laptele animalelor.>

[sau]

<Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția {substanța activă}/metaboliților acesteia în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3).>

[sau]

<Datele fizico-chimice sugerează excreția {substanța activă}/metaboliților acesteia în laptele uman.>

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

<{Numele inventat} <este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3)> [sau] <nu trebuie utilizat în timpul alăptării>.>

[sau]

<Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu {numele inventat}.>

[sau]

<Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu {numele inventat}, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.>

[3] Nu s-au evidențiat efecte ale {substanța activă} asupra nou-născuților/sugarilor alăptați de către femeile tratate.

[sau]

<Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la {substanța activă} a femeilor care alăptează este neglijabilă.>

[sau]

<{Substanța activă}/metaboliții acesteia nu a/au fost indentificată/identificați în plasma nou-născuților/sugarilor alăptați de către femeile tratate.>

[sau]<{Substanța activă}/metaboliții acesteia nu se excretează în laptele uman.>*[sau]*<{Substanța activă}/metaboliții acesteia se excretează în laptele uman, dar la doze terapeutice ale {numele inventat} nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.>

{Numele inventat} poate fi utilizat în timpul alăptării.

ANEXA Nr. 2
(Anexa nr. II la Ordinul nr. 400/2006)

Terminologia MedDRA care trebuie să fie utilizată la pct. 4.8 - Reacții adverse din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

	RO
	[Convenția MedDRA privind frecvența]
001	<Foarte frecvente ($\geq 1/10$)>
002	<Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)>
003	<Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)>
004	<Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/10.00$)>
005	<Foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)>
	[Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe]
006	Infecții și infestări
007	Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)
008	Tulburări hematologice și limfatice
009	Tulburări ale sistemului imunitar
010	Tulburări endocrine
011	Tulburări metabolice și de nutriție
012	Tulburări psihice
013	Tulburări ale sistemului nervos
014	Tulburări oculare
015	Tulburări acustice și vestibulare
016	Tulburări cardiace
017	Tulburări vasculare
018	Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale
019	Tulburări gastrointestinale
020	Tulburări hepatobiliare
021	Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
022	Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv
023	Tulburări renale și ale căilor urinare
024	Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală
025	Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui
026	Afecțiuni congenitale, familiale și genetice
027	Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
028	Investigații diagnostice
029	Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate
030	Proceduri medicale și chirurgicale
031	Circumstanțe sociale

ANEXA Nr. 3
(Anexa nr. III la Ordinul nr. 400/2006)

**Termenii care trebuie să fie utilizați la pct. 6.4 - Precauții speciale pentru păstrare
din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP),
9 - Condiții speciale de păstrare din Informații privind etichetarea și
5 - Cum se păstrează X din Prospect**

Rezumatul caracteristicilor produsului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

<A nu se păstra la temperaturi peste <25°C> <30°C>> sau
<A se păstra la temperaturi sub <25°C> <30°C>>
<A se păstra la frigider (2°C – 8°C)>
<A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C)>*
<A se păstra la congelator {intervalul de temperaturi}>
<A se păstra și transporta congelat {intervalul de temperaturi}>**
<A nu se <păstra la frigider> <sau> <congela>>
<A se păstra în <ambalajul> original >>****
<A se ține {ambalajul primar} *** bine închis>****
<A se ține {ambalajul primar} *** în cutie>****
<Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.>
<Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.>*****

<pentru a fi protejat de <lumină> <umiditate>>

A. Etichetarea

9. Condiții speciale de păstrare

<A nu se păstra la temperaturi peste <25°C> <30°C>> sau
<A se păstra la temperaturi sub <25°C> <30°C>>
<A se păstra la frigider>
<A se păstra și transporta la frigider>*
<A se păstra la congelator>
<A se păstra și transporta congelat>**
<A nu se <păstra la frigider> <sau> <congela>>
<A se păstra în <ambalajul> original >>****
<A se ține {ambalajul primar} *** bine închis>****
<A se ține {ambalajul primar} *** în cutie>****

<pentru a fi protejat de <lumină> <umiditate>>

B. Prospectul

5. Cum se păstrează X

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

<A nu se păstra la temperaturi peste <25°C> <30°C>> sau
<A se păstra la temperaturi sub <25°C> <30°C>>
<A se păstra la frigider (2°C – 8°C)
<A se păstra și transporta la frigider (2°C – 8°C)>*
<A se păstra la congelator {intervalul de temperaturi}>
<A se păstra și transporta congelat {intervalul de temperaturi}>**
<A nu se <păstra la frigider> <sau> <congeala>>
<A se păstra în <ambalajul> original >>****
<A se ține {ambalajul primar} *** în cutie>****
<A se ține {ambalajul primar} *** bine închis>****
<Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.>
<Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.>*****
<pentru a fi protejat de <lumină> <umiditate>>
A nu se utiliza după data de expirare înscrisă pe <ambalaj> <cutie> <flacon> <...>
<Nu utilizați X dacă observați {descrierea semnelor vizibile de deteriorare}>

* Atunci când se decide dacă este necesară sau nu păstrarea la frigider în timpul transportului, trebuie luate în considerare datele de stabilitate obținute în condiții accelerate la 25°C/60% UR. Această mențiune trebuie utilizată numai în cazuri excepționale.

** Mențiunea trebuie utilizată numai atunci când este absolut necesar.

*** Trebuie utilizat numele ambalajului primar (de exemplu, flacon, blister etc.)

**** Trebuie specificat dacă medicamentul este sensibil la lumină și/sau umiditate

***** În funcție de forma farmaceutică și de proprietățile medicamentului, există un risc de deteriorare datorită modificărilor fizice, în cazul în care medicamentul este expus la temperaturi scăzute. De asemenea, temperaturile scăzute pot avea efect asupra ambalajului, în anumite cazuri. Poate fi necesară o mențiune suplimentară pentru a lua în considerare această posibilitate.

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2010

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
1	AVANDIA 2 mg, 4 mg, 8 mg	Compr. film.	2 mg, 4 mg, 8 mg	Rosiglitazonum	Glaxo Wellcome Production - Franța/ Smithkline Beecham Plc - Marea Britanie	Toate seriile	Retragerea ca urmare a recomandării Agenției Europene a Medicamentului	Distrugere	08.10.2010
2	AVANDAMET 1mg/500mg, 2mg/1000mg, 2mg/500mg, 4mg/1000mg,	Compr. film.	1mg/500mg , 2mg/1000mg , 2mg/500mg , 4mg/1000mg,	Rosiglitazonum+ Metforminum	Glaxo Wellcome S.A. - Spania/ Smithkline Beecham Plc - Marea Britanie	Toate seriile	Retragerea ca urmare a recomandării Agenției Europene a Medicamentului	Distrugere	08.10.2010
3	AVAGLIM 4mg/4mg, 8mg/4mg	Compr. film.	4mg/4mg, 8mg/4mg	Rosiglitazonum + Glimepiridum	Glaxo Wellcome S.A. - Spania/ Smithkline Beecham Plc - Marea Britanie	Toate seriile	Retragerea ca urmare a recomandării Agenției Europene a Medicamentului	Distrugere	08.10.2010
4	NETTACIN®	Picături oft.-sol.	0,3%	Netilmicinum	S.I.F.I. Spa - Italia/ S.I.F.I. Spa - Italia	ICARMDA02A, ICARMDA10A	Neconformități privind inscripționarea ambalajului primar și secundar	Distrugere	20.10.2010
5	NITRAZEPAM 5mg	Compr.	5 mg	Nitrazepamum	Gedeon Richter România SA - România/ Gedeon Richter România SA - România	09081032, 09081033, 09081034, 09081035, 02090234, 02090235, 02090236, 02090237, 04090481, 04090482, 04080483, 06090758, 06090759, 06090760, 06090761, 06090762, 10091075, 10091076, 10091077, 10091078, 10091079, 12091316, 12091317, 12091318, 12091319, 12091320, 03100296, 03100297, 03100298, 03100299, 03100300, 05100521, 05100522, 05100523, 05100524	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar	Distrugere	20.10.2010

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
6	FLAGYL 500mg	ovule	500mg	Metronidazolum	Haupt Pharma Livron – Franța/ Laboratoire Aventis - Franța	002	Neconformități privind inscripționarea ambalajului primar	Distrugere	22.10.2010
7	VELCADE 3,5mg	pulb. pt. sol. inj.	3,5mg	Bortezomibum	Janssen Pharmaceutica Nv – Belgia/ Janssen-Cilag International Nv - Belgia	8EZSP00, 9EZT500, 9FZSK00, 9FZSK01	Prezența unor particule după reconstituirea soluției	Distrugere	16.11.2010
8	METHOTREXAT "EBEWE" 50 mg	sol. inj./perf	10mg/ml	Methotrexatum	Ebewe Pharma GmbH Nfg. Kg – Austria/ Ebewe Pharma GmbH Nfg. Kg - Austria	71499909, 80765805, 82552306, 82882806, 92045608, 93298414, 93650905, 95111810, 95534805	Identificarea unor particule de sticlă într-un număr limitat de fiole	Distrugere	17.11.2010
9	OSPEXIN 250 mg	caps.	250mg	Cefalexinum	Sandoz GmbH - Austria/ Sandoz GmbH - Austria	153235	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar și redactarea prospectului	Distrugere	29.11.2010
10	OSPEXIN 500 mg	caps.	500 mg	Cefalexinum	Sandoz GmbH - Austria/ Sandoz GmbH - Austria	148648	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar și redactarea prospectului	Distrugere	29.11.2010
11	ZYRTEC 10 mg/ml	picături orale-sol.	10 mg/ml	Cetirizinum	U.C.B. Pharma Spa - Italia/ U.C.B. GmbH - Germania	Toate	Neconformitate privind inscripționarea termenului de valabilitate pe ambalajul secundar	Distrugere	30.11.2010
12	BEPANTHEN PLUS	cremă	-	Dexpantenolum + Clorhexidinum	Gp Grenzach Produktions Gmbh - Germania/ Bayer S.R.L. - Romania	3844A, 3828A, 3821A	Neconformități privind inscripționarea ambalajului primar și secundar	Distrugere	09.12.2010
13	OPHTAMESONE	sol. oft.	0,1%	Betamethasonum	Dar Al Dawa Pharma S.R.L - Romania/ Dar Al Dawa Pharma S.R.L - Romania	765E (exp.10.2011), 926D (exp.08.2011)	Neconformitate privind inscripționarea ambalajului secundar și a prospectului	Distrugere	15.12.2010

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. III 2010

În trimestrul III 2010 s-au primit 461 de cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A02 - Medicamente pentru tulburări determinate de hiperaciditate
A03 - Medicamente pentru tulburări funcționale gastrointestinale
A05 - Terapia ficatului și vezicii biliare
A06 - Laxative
A07 - Antidiareice antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale
A12 - Suplimente minerale
A13 - Tonice
B02 - Antihemoragice
B05 - Substituenți de sânge și soluții perfuzabile
C01 - Terapia cordului
C02 - Antihipertensive
C03 - Diuretice
C04 - Vasodilatatoare periferice
C05 - Vasoprotectoare
C07 - Medicamente betablocante
C08 - Blocante selective ale canalelor de calciu
C09 - Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină
C10 - Hipolipemiente
D07 - Corticosteroizi de uz dermatologic
D08 - Antiseptice și dezinfectante
G01 - Antiinfecțioase și antiseptice ginecologice
G02 - Alte preparate ginecologice
G03 - Hormonii sexuali și modulatorii aparatului genital
G04 - Medicația aparatului urinar
H03 - Terapia tiroidei
J01 - Antibiotice de uz sistemic
J02 - Antimicotice
J04 - Antimicobacteriene
J05 - Antivirale de uz sistemic
J06 - Imunoseruri și imunoglobuline
J07 - Vaccinuri
L01 - Antineoplazice

L02 - Terapia endocrină
L03 -. Imunostimulante
L04 - Imunosupresoare
M01 - Medicamente antiinflamatoare și antireumatice
N01 - Anestezice
N02 - Analgezice
N03 - Antiepileptice
N04 - Antiparkinsoniene
N05 - Psiholeptice
N06 – Psihoanaleptice
N07 - Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos
P02 – Medicamente antihelmintice
R01 - Medicamente nazale
R03 - Medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii
R05 - Medicamente pentru tratamentul tusei și răcelii
R06 - Antihistaminice de uz sistemic
S01 - Preparate oftalmologice
V01 – Alergeni
V03 - Alte preparate terapeutice
XR - Produse homeopate

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trimestrul III 2010

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
ALFACALCIDOLUM	ONE-ALPHA 0,25 micrograme	caps. moi	0,25 micrograme	LEO PHARMA A/S	DANEMARCA	2738	2010	04
ALFACALCIDOLUM	ONE-ALPHA 1 micrograme	caps. moi	1micrograme	LEO PHARMA A/S	DANEMARCA	2739	2010	04
ALFACALCIDOLUM	ONE-ALPHA 2 micrograme/ml	sol. inj.	2micrograme/ml	LEO PHARMA A/S	DANEMARCA	2740	2010	02
ALITRETINOINUM	TOCTINO 10 mg	caps. moi	10mg	BASILEA MEDICAL, LTD	MAREA BRITANIE	2743	2010	02
ALITRETINOINUM	TOCTINO 30 mg	caps. moi	30mg	BASILEA MEDICAL, LTD	MAREA BRITANIE	2744	2010	02
ANASTROZOLUM	KYARESTA 1 mg	compr. film.	1mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2750	2010	01
ATORVASTATINUM	ATORGAMMA 10mg	compr. film.	10mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	2746	2010	20
ATORVASTATINUM	ATORGAMMA 20mg	compr. film.	20mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	2747	2010	20
ATORVASTATINUM	ATORGAMMA 40mg	compr. film.	40mg	WORWAG PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	2748	2010	20
BETAHISTINUM	BETASERC 16 mg	compr.	16mg	ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.	OLANDA	2716	2010	01
BETAHISTINUM	BETASERC 24 mg	compr.	24mg	ABBOTT HEALTHCARE PRODUCTS B.V.	OLANDA	2717	2010	03
CALCII FOLINAS	CALCIUM FOLINAT "EBEWE" 10 mg/ml	sol. inj./perf.	10mg/ml	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG	AUSTRIA	2718	2010	07
CARBAMAZEPINUM	CARBEPSIL 200 mg	compr.	200mg	A.C. HELCOR PHARMA SRL	ROMÂNIA	2713	2010	02
CARBAMAZEPINUM	CARBEPSIL 400 mg	compr.	400mg	A.C. HELCOR PHARMA SRL	ROMÂNIA	2714	2010	02
CLOPIDOGRELUM	CLOPIDOGREL PENTAFARMA 75mg	compr. film.	75mg	ROMASTRU TRADING S.R.L.	ROMÂNIA	2630	2010	04
CLOPIDOGRELUM	CLOPIDOGREL WEST PHARMA 75mg	compr. film.	75mg	WEST PHARMA PRODUCOES DE ESPECIALIDADES FARM. S.A.	PORTUGALIA	2631	2010	04
CLOPIDOGRELUM	PLATAREX 75 mg	compr. film.	75mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	2642	2010	21
CLOPIDOGRELUM	SUDROC 75 mg	compr. film.	75mg	MIKLICH LABORATORIOS S.L.	SPANIA	2762	2010	10
COMBINAȚII (DUTASTERIDUM+ TAMSULOSINUM)	DUODART 0,5mg/0,4mg	caps.	0,5mg/0,4mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) SRL	ROMÂNIA	2641	2010	03
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	CO-PERINEVA 2 mg/0,625 mg	compr.	2mg/0,625mg	KRKA-POLSKA Sp. z o.o.	POLONIA	2638	2010	09

COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	CO-PERINEVA 4 mg/1,25 mg	compr.	4mg/1,25mg	KRKA-POLSKA Sp. z o.o.	POLONIA	2639	2010	09
COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+ INDAPAMIDUM)	CO-PRENESSA 8 mg/2,5mg	compr.	8mg/2,5mg	KRKA-POLSKA Sp. z o.o.	POLONIA	2640	2010	09
COMBINAȚII (TRAMADOLUM+ PARACETAMOLUM)	PADOLTEN 37,5 mg/325 mg	compr. film.	37,5mg/ 325mg	S.C.TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2745	2010	10
DIFENHIDRAMINUM	RIVAL 20 mg/g	gel	20mg/g	FITERMAN PHARMA S.R.L.	ROMÂNIA	2720	2010	01
DOCETAXELUM	DOCETAXEL ACTAVIS 20 mg/0,5 ml	conc. + solv. pt. sol. perf.	20mg/0,5ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	2632	2010	01
DOCETAXELUM	DOCETAXEL ACTAVIS 80 mg/2 ml	conc. + solv. pt. sol. perf.	80mg/2ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	2633	2010	01
DONEPEZILUM	COGNEZIL 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2741	2010	16
DONEPEZILUM	COGNEZIL 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2742	2010	16
ESCITALOPRAMUM	SERODEPS 10mg	compr. film.	10mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	2724	2010	03
ESCITALOPRAMUM	SERODEPS 20mg	compr. film.	20mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	2725	2010	03
EXEMESTANUM	EXEMESTAN TEVA 25 mg	compr. film.	25mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2634	2010	08
EXEMESTANUM	EXESTRALAN 25 mg	compr. film.	25mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	2635	2010	08
EXEMESTANUM	MEMELIN 25 mg	compr. film.	25mg	PHAROS GENERICS LTD.	CIPRU	2636	2010	02
EXEMESTANUM	ALMESTEN 25 mg	compr. film.	25mg	ALAPIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2637	2010	07
FENTANYLUM	FENTANYL PHARMABIDE 25 micrograme/h	plasture transdermic	25 micrograme/h	PHARMABIDE LTD	GRECIA	2660	2010	05
FENTANYLUM	FENTANYL PHARMABIDE 50 micrograme/h	plasture transdermic	50 micrograme/h	PHARMABIDE LTD	GRECIA	2661	2010	05
FENTANYLUM	FENTANYL PHARMABIDE 75 micrograme/h	plasture transdermic	75micrograme/h	PHARMABIDE LTD	GRECIA	2662	2010	05
FENTANYLUM	FENTANYL PHARMABIDE 100 micrograme/h	plasture transdermic	100 micrograme/h	PHARMABIDE LTD	GRECIA	2663	2010	05
FLUDEOXIGLUCOZA (18F)	FID-F	sol.inj.		FIDELIO FARM SRL	ROMÂNIA	2752	2010	01
GEMCITABINUM	GEMCITABINA SUN 200mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	2709	2010	01
GEMCITABINUM	GEMCITABINA SUN 1000mg	pulb. pt. sol. perf.	1000mg	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	2710	2010	01

GLICLAZIDUM	GLIZAMED 30mg	compr. elib. modif.	30mg	ALCHEMIA LIMITED	MAREA BRITANIE	2676	2010	14
GLICLAZIDUM	GLICLAZIDA GENTIAN GENERICS 30mg	compr. elib. modif.	30mg	GENTIAN GENERICS LIMITED	MAREA BRITANIE	2677	2010	14
GLICLAZIDUM	GLICLAZIDA ACTAVIS 30 mg	compr. elib. modif.	30mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	2678	2010	14
GLICLAZIDUM	GLICLAZIDA POLPHARMA 30 mg	compr. elib. modif.	30mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	2706	2010	14
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ATB 1 mg	compr.	1mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2664	2010	01
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ATB 2 mg	compr.	2mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2665	2010	01
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ATB 3 mg	compr.	3mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2666	2010	01
GLIMEPIRIDUM	GLIMEPIRIDA ATB 4 mg	compr.	4mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2667	2010	01
HOMEOPATE	OSCILLOCOCCINUM	gran. homeopate		LABORATOIRES BOIRON	FRANȚA	2719	2010	02
HYDROXYETHYL - AMIDON	VOLUVEN 10%	sol. perf.	10%	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2643	2010	06
IRINOTECANUM	IRINOTECAN EBEWE 20mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	2727	2010	22
LATANOPROSTUM	LATANOPROST MALCOSA 50 micrograme/ml	pic. oft., sol.	50micrograme/ml	MALCOSA LTD	CIPRU	2675	2010	03
LETROZOLUM	LETROZOL SANOFI-AVENTIS 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	SANOFI - AVENTIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2644	2010	05
LETROZOLUM	ELOZORA 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2680	2010	12
LEVOFLOXACINUM	OROFLOCINA 250mg	compr. film.	250mg	JELFA SA	POLONIA	2673	2010	08
LEVOFLOXACINUM	OROFLOCINA 500mg	compr. film.	500mg	JELFA SA	POLONIA	2674	2010	07
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA ACTAVIS 5mg/ml	sol. perf.	5mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	2726	2010	06
LIDOCAINUM	VERSATIS 5%	emplastru medicamentos	5%	GRUNENTHAL GMBH	GERMANIA	2645	2010	05
METHOTREXATUM	METOTREXAT EBEWE 2,5 mg (vezi L01BA01)	compr.	2,5mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	2765	2010	01
METHOTREXATUM	METOTREXAT EBEWE 2,5mg (vezi L04AX03)	compr.	2,5mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	2765	2010	01
METHOTREXATUM	METOTREXAT EBEWE 5mg (vezi L01BA01)	compr.	5mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	2766	2010	02
METHOTREXATUM	METOTREXAT EBEWE 5mg (vezi L04AX03)	compr.	5mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	2766	2010	02
METHOTREXATUM	METOTREXAT EBEWE 10mg (vezi L01BA01)	compr.	10mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	2767	2010	02
METHOTREXATUM	METOTREXAT EBEWE 10mg (vezi L04AX03)	compr.	10mg	EBEWE PHARMA GES.M.B.H. NFG. KG	AUSTRIA	2767	2010	02
MONTELUKASTUM	MIRALUST 10 mg	compr. film.	10mg	ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA S.A.	POLONIA	2684	2010	01
MONTELUKASTUM	MIRALUST 5 mg	compr. mast.	5mg	ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA S.A.	POLONIA	2683	2010	01

MONTELUKASTUM	MIRALUST 4 mg	compr. mast.	4mg	ZAKLAD FARMACEUTYCZNY ADAMED PHARMA S.A.	POLONIA	2682	2010	01
MONTELUKASTUM	ASTMASAN 10 mg	compr. film.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2685	2010	16
OLANZAPINUM	ZAPILUX 5 mg	compr. film.	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2656	2010	17
OLANZAPINUM	ZAPILUX 10 mg	compr. film.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2657	2010	17
OLANZAPINUM	ZAPILUX 15 mg	compr. film.	15mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2658	2010	17
OLANZAPINUM	ZAPILUX 20 mg	compr. film.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2659	2010	17
OLANZAPINUM	AEDON 5 mg	compr. orodispersabil	5mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2691	2010	07
OLANZAPINUM	AEDON 10 mg	compr. orodispersabil	10mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2692	2010	07
OLANZAPINUM	AEDON 15 mg	compr. orodispersabil	15mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2693	2010	07
OLANZAPINUM	AEDON 20 mg	compr. orodispersabil	20mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2694	2010	07
OLANZAPINUM	NYKOB 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2699	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 5 mg	compr. film.	5mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2700	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 7,5 mg	compr. film.	7,5mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2701	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 10 mg	compr. film.	10mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2702	2010	05
OLANZAPINUM	NYKOB 15 mg	compr. film.	15mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2703	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 20 mg	compr. film.	20mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2704	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 10 mg	pulb. pt. sol. inj.	10mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2705	2010	02
OLANZAPINUM	NYKOB 5 mg	compr. orodispersabil	5mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2695	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 10 mg	compr. orodispersabil	10mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2696	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 15 mg	compr. orodispersabil	15mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2697	2010	04
OLANZAPINUM	NYKOB 20 mg	compr. orodispersabil	20mg	IWA CONSULTING APS	DANEMARCA	2698	2010	04
OLANZAPINUM	ZAPILUX 5 mg	film orodispersabil	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2753	2010	14
OLANZAPINUM	ZAPILUX 10 mg	film orodispersabil	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2754	2010	14
OLANZAPINUM	ZAPILUX 15 mg	film orodispersabil	15mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2755	2010	14
OLANZAPINUM	ZAPILUX 20 mg	film orodispersabil	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2756	2010	14
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLIMESTRA 10 mg	compr. film.	10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2721	2010	11
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLIMESTRA 20 mg	compr. film.	20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2722	2010	11
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLIMESTRA 40 mg	compr. film.	40mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2723	2010	11
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLMESARTAN MEDOXOMIL TEVA 10mg	compr. film.	10mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2729	2010	06
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLMESARTAN MEDOXOMIL TEVA 20mg	compr. film.	20mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2730	2010	06

OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLMESARTAN MEDOXOMIL TEVA 40mg	compr. film.	40mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2731	2010	06
OXALIPLATINUM	OXALIPLATIN ACCORD 5 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	5mg/ml	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	2708	2010	02
OXYCODONUM	OXIDOLOR 5 mg	compr. elib. prel.	5mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	2651	2010	19
OXYCODONUM	OXIDOLOR 10 mg	compr. elib. prel.	10mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	2652	2010	19
OXYCODONUM	OXIDOLOR 20 mg	compr. elib. prel.	20mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	2653	2010	19
OXYCODONUM	OXIDOLOR 40 mg	compr. elib. prel.	40mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	2654	2010	19
OXYCODONUM	OXIDOLOR 80 mg	compr. elib. prel.	80mg	LANNACHER HEILMITTEL GES.M.B.H.	AUSTRIA	2655	2010	19
PANTOPRAZOLUM	NOLPAZA 40 mg	pulb. pt. sol. inj.	40mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2749	2010	04
PANTOPRAZOLUM	ULPRIX 20 mg	compr. gastrorezistente	20mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2763	2010	14
PANTOPRAZOLUM	ULPRIX 40 mg	compr. gastrorezistente	40mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2764	2010	14
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ACTAVIS 10 mg/ml	sol. perf.	10mg/ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	2646	2010	02
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ACTAVIS 500 mg	compr. orodispersabile	500mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	2736	2010	08
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ACTAVIS 250 mg	compr. orodispersabile	250mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	2735	2010	10
QUETIAPINUM	QUETIAPINA POLPHARMA 25 mg	compr. film.	25mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	2668	2010	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA POLPHARMA 100 mg	compr. film.	100mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	2669	2010	02
QUETIAPINUM	QUETIAPINA POLPHARMA 150 mg	compr. film.	150mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	2670	2010	02
QUETIAPINUM	QUETIAPINA POLPHARMA 200 mg	compr. film.	200mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	2671	2010	02
QUETIAPINUM	QUETIAPINA POLPHARMA 300 mg	compr. film.	300mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	2672	2010	02
RAMIPRILUM	TRITACE 5 mg	compr.	5mg	SANOFI - AVENTIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2712	2010	01
RAMIPRILUM	TRITACE 2,5 mg	compr.	2,5mg	SANOFI - AVENTIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2711	2010	01
RANITIDINUM	RANITIDINA ACCORD 150 mg	compr. eff.	150mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	2757	2010	01
RANITIDINUM	RANITIDINA ACCORD 300 mg	compr. eff.	300mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	2758	2010	01
RISPERIDONUM	RONYDAL 1 mg/ml	sol. orala	1mg/ml	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2751	2010	02
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA KABI 2mg/ml	sol. inj.	2mg/ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2647	2010	12
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA KABI 5mg/ml	sol. inj.	5mg/ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2648	2010	06

ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA KABI 7,5mg/ml	sol. inj.	7,5mg/ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2649	2010	12
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA KABI 10mg/ml	sol. inj.	10mg/ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2650	2010	12
SEVOFLURANUM	SEVOFLURAN BAXTER 100%	lichid pt. vapori de inhal.	100%	BAXTER SA	BELGIA	2737	2010	02
SILDENAFILUM	SILDEREC 25 mg	compr. film.	25mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	2759	2010	04
SILDENAFILUM	SILDEREC 50 mg	compr. film.	50mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	2760	2010	04
SILDENAFILUM	SILDEREC 100 mg	compr. film.	100mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	2761	2010	04
TAMOXIFENUM	TAMOXIFEN SANDOZ 10mg	compr. film.	10mg	HEXAL AG	GERMANIA	2715	2010	02
TAMSULOSINUM	TAMSUNORM 0,4 mg	caps. elib. prel.	0,4mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	2728	2010	02
TIMOLOLUM	GELTIM 1 mg/g	gel oft.	1mg/g	LABORATOIRES THEA	FRANȚA	2679	2010	02
TOPIRAMATUM	NEXTOP 25 mg	compr. film.	25mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	2686	2010	12
TOPIRAMATUM	NEXTOP 50 mg	compr. film.	50mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	2687	2010	12
TOPIRAMATUM	NEXTOP 100 mg	compr. film.	100mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	2688	2010	12
TOPIRAMATUM	NEXTOP 200 mg	compr. film.	200mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	2689	2010	12
TOPIRAMATUM	NEXTOP 400 mg	compr. film.	400mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	2690	2010	01
TOPIRAMATUM	NEXTOP 400 mg	compr. film.	400mg	TORRENT PHARMA GMBH	GERMANIA	2690	2010	12
VACCIN DIFTERO- TETANO-PERTUSSIS ACELULAR	ADACEL	susp. inj.		SANOFI PASTEUR SA	FRANȚA	2707	2010	03
VALSARTANUM	NORTIVAN 40 mg	compr. film.	40mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	2732	2010	05
VALSARTANUM	NORTIVAN 80 mg	compr. film.	80mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	2733	2010	05
VALSARTANUM	NORTIVAN 160 mg	compr. film.	160mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	2734	2010	05
ZOLPIDEMUM	ZOLPIDEM TEVA 10mg	compr. film.	10mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2681	2010	10

**Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care
Comisia Europeană a emis deciziile în trimestrul III 2010**

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. App		
DEXAMETHASONUM	OZURDEX	implant	700 micrograme	ALLERGAN PHARMACEUTICALS IRELAND	IRLANDA	638	2010	01
ROFLUMILAST	DAXAS 500	compr. film.	500 µg	NYCOMED GMBH	GERMANIA	636	2010	01
ROFLUMILAST	DAXAS 500	compr. film.	500 µg	NYCOMED GMBH	GERMANIA	636	2010	02
ROFLUMILAST	DAXAS 500	compr. film.	500 µg	NYCOMED GMBH	GERMANIA	636	2010	03
VERNAKALANTUM	BRINAVESS 20mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20 mg/ml	MERCK SHARP & DOHME LTD.	MAREA BRITANIE	645	2010	01