

## II

(Comunicări)

COMUNICĂRI PROVENIND DE LA INSTITUȚIILE, ORGANELE ȘI  
ORGANISMELE UNIUNII EUROPENE

## COMISIA EUROPEANĂ

**Comunicare a Comisiei – Orientări detaliate privind diferitele categorii de modificări ale condițiilor  
autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar**

(2010/C 17/01)

## 1. INTRODUCERE

Regulamentul (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 <sup>(1)</sup>, denumit în continuare „regulamentul privind modificările”, a fost publicat în Jurnalul Oficial la 12 decembrie 2008. Regulamentul privind modificările are rolul de a institui un cadru juridic simplu, mai clar și mai flexibil al modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamente și de a asigura, în același timp, un nivel înalt de protecție a sănătății publice și a sănătății animale.

Regulamentul privind modificările stabilește norme generale referitoare la tipurile și clasificarea modificărilor prevăzute la articolele 2 și 3 și în anexa II. În plus, articolul 4 alineatul (1) litera (a) însărcinează Comisia să elaboreze norme detaliate privind diferitele categorii de modificări.

În consecință, prezenta orientare conține detalii privind clasificarea modificărilor în următoarele categorii, în conformitate cu articolul 2 din regulamentul privind modificările: modificări de importanță minoră de tip IA, modificări de importanță minoră de tip IB și modificările de importanță majoră de tip II și, după caz, detalii privind datele științifice care trebuie să fie prezentate pentru anumite modificări și modul în care acestea trebuie documentate. Trebuie observat că documentația generală care însoțește fiecare cerere de modificare a condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață este prevăzută în anexa IV la regulamentul privind modificările și în orientările Comisiei privind aplicarea procedurilor prevăzute în capitolele II, III și IV ale Regulamentului (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.

Definițiile relevante pentru prezenta orientare sunt prevăzute în Directiva 2001/82/CE, Directiva 2001/83/CE, Regulamentul (CE) nr. 726/2004, precum și în regulamentul privind modificările. În plus, în sensul prezentului document, „procedura de testare” are același înțeles ca „procedura analitică”, iar „limitele” au același înțeles pe care îl au „criteriile de acceptare”. „Parametru de specificație” înseamnă atributul de calitate pentru care sunt stabilite procedura de testare și limitele, cum ar fi analiza, identitatea, conținutul de apă. Prin urmare, adăugarea sau eliminarea unui parametru de specificație presupune adăugarea sau eliminarea metodei de testare și limitelor sale aferente.

Atunci când este necesară o trimitere la anumite modificări prevăzute de prezenta orientare, modificarea în cauză ar trebui menționată utilizând următoarea structură: X.N.x.n

- X reprezintă litera majusculă a capitolului din anexa la prezenta orientare în care este conținută modificarea (de exemplu, A, B, C sau D)
- N se referă la numeralul roman al secțiunii din capitolul în care este conținută modificarea (de exemplu, I, II, III ...)
- x reprezintă litera subsecțiunii din capitolul în care este conținută modificarea (de exemplu, a, b, c ...)
- n reprezintă numărul atribuit unei anumite modificări în anexa la prezenta orientare (de exemplu, 1, 2, 3 ...)

Prezenta orientare va fi actualizată cu regularitate, ținându-se seama de recomandările emise în conformitate cu articolul 5 din regulamentul, precum și de progresul științific și tehnic.

(<sup>1</sup>) JO L 334, 12.12.2008, p. 7.

## 2. ORIENTARE PRIVIND CLASIFICAREA MODIFICĂRILOR DE IMPORTANȚĂ MINORĂ DE TIP IA, A MODIFICĂRILOR DE IMPORTANȚĂ MINORĂ DE TIP IB ȘI A MODIFICĂRILOR MAJORE DE TIP II

Anexa la prezenta orientare este alcătuită din patru capitole în care sunt clasificate modificările în legătură cu: A. Schimbări administrative; B. Schimbări ale calității; C. Schimbări privind siguranța, eficiența și farmacovigilența și D. Schimbări specifice aduse dosarelor standard ale plasmei și dosarelor standard ale antigenului vaccinului.

Fiecare dintre capitolele anexei conține:

- o listă a modificărilor care ar trebui clasificate ca modificări de importanță minoră de tip IA sau modificări de importanță majoră de tip II, în conformitate cu definițiile articolului 2 din regulamentul privind modificările și clasificările prevăzute în anexa II la regulamentul privind modificările. De asemenea, se menționează care dintre modificările de importanță minoră de tip IA necesită notificare imediată, în conformitate cu articolul 8 alineatul (1) din regulamentul privind modificările;
- o listă de exemple care ar trebui să fie considerate modificări de importanță minoră de tip IB, având în vedere faptul că această categorie se aplică implicit, conform articolului 3 din regulamentul privind modificările, și că anexa la prezenta orientare nu încearcă așadar să stabilească o listă exhaustivă pentru această categorie de modificări.

Anexa nu tratează clasificarea extinderilor, acestea fiind prezentate în mod exhaustiv în anexa I la regulamentul privind modificările. Toate modificările menționate în anexa I la regulamentul privind modificările trebuie să fie considerate extinderi ale autorizațiilor de introducere pe piață; orice altă modificare nu poate fi clasificată ca atare.

Atunci când una sau mai multe dintre condițiile stabilite în anexa la prezenta orientare în legătură cu o modificare de importanță minoră de tip IA nu sunt întrunite, modificarea în cauză poate fi prezentată ca modificare de tipul IB dacă nu este clasificată în mod specific ca o modificare majoră de tip II.

Informațiile doveditoare specifice pentru modificările de tip IB și de tip II vor depinde de natura specifică a modificărilor. În unele cazuri, se face referire la orientările științifice specifice.

În plus, dacă o modificare conduce la o revizuire a rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării sau a prospectului (denumite în comun în prezenta orientare „informațiile referitoare la

produs”), se consideră că aceasta face parte din modificare. În astfel de cazuri, cererea trebuie să fie însoțită de informații actualizate referitoare la produs. Este necesară furnizarea de machete sau mostre, în conformitate cu „Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană”, volumul 2A, Proceduri de autorizare a introducerii pe piață; capitolul 7, Informațiile generale conținute în Instrucțiunile pentru solicitanți (denumit în continuare, „capitolul 7 din Instrucțiunile pentru solicitanți”) sau astfel cum s-a convenit cu statul membru de referință sau agenția, de la caz la caz.

Nu este necesar să se notifice autorităților competente o monografie actualizată din Farmacopeea europeană sau dintr-o farmacopee națională a unui stat membru, în cazul în care respectarea monogramei actualizate este pusă în aplicare în termen de șase luni de la data publicării acesteia, iar în dosarul medicamentului autorizat se face trimitere la „ediția curentă”.

Orice schimbare în cadrul conținutului dosarului care se află la baza unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană se transmite Direcției Europene pentru Calitatea Medicamentelor (EDQM). Totuși, în cazul în care certificatul este revizuit ca urmare a evaluării de către EQDM a acestei schimbări, orice autorizație de introducere pe piață corespunzătoare trebuie actualizată în consecință.

În ceea ce privește partea III punctul 1 din anexa I la Directiva 2001/83/CE, schimbările în cadrul dosarelor standard ale plasmei (în continuare PMF) și dosarelor standard ale antigenului vaccinului (VAMF) urmează procedurile de evaluare pentru modificări prevăzute în regulamentul privind modificările. Prin urmare, capitolul D din prezenta orientare conține o listă a modificărilor care sunt specifice acestor PMF sau VAMF. În urma examinării modificărilor, autorizația de introducere pe piață corespunzătoare se actualizează în conformitate cu capitolul B.V din prezenta orientare. În cazul în care documentația privind plasma umană utilizată ca materie primă pentru un medicament derivat din plasmă nu este prezentată sub formă de PMF, modificările acestei materii prime, astfel cum este descrisă în dosarul de autorizare a introducerii pe piață, se efectuează în conformitate cu această anexă.

Referirile din prezenta orientare la schimbări în cadrul dosarului privind autorizația de introducere pe piață desemnează o adăugare, înlocuire sau eliminare, cu excepția cazurilor în care se indică în mod specific. Dacă schimbările din cadrul dosarului sunt doar de redactare, acestea nu se prezintă în general ca o modificare separată, ci pot fi incluse într-o modificare a acelei părți a dosarului. În astfel de cazuri, se prezintă o declarație conform căreia schimbările de redactare nu au modificat conținutul părții în cauză a dosarului dincolo de esența modificării prezentate.

## ANEXĂ

| <i>Subiect/Sfera schimbărilor</i>  | <i>Modificare</i> | <i>Pagina</i> |
|--|-------------------|---------------|
| A. <b>SCHIMBĂRI ADMINISTRATIVE</b> .....   | 1-7               | 4             |
| B. <b>SCHIMBĂRI ÎN MATERIE DE CALITATE</b> .....   |                   | 5             |
| I. <b>Substanța activă</b> .....   |                   | 5             |
| (a) Producție .....  | 1-5               | 5             |
| (b) Controlul substanței active .....  | 1-2               | 9             |
| (c) Sistemul de închidere a recipientului .....  | 1-3               | 11            |
| (d) Stabilitatea .....   | 1                 | 13            |
| (e) Zona optimă de operare .....   | 1-3               | 13            |
| II. <b>Produsul finit</b> .....  |                   | 14            |
| (a) Descriere și compoziție .....  | 1-6               | 14            |
| (b) Producție .....  | 1-5               | 18            |
| (c) Controlul excipienților .....  | 1-4               | 23            |
| (d) Controlul produsului finit .....   | 1-3               | 25            |
| (e) Sistemul de închidere a recipientului .....  | 1-7               | 26            |
| (f) Stabilitatea .....   | 1                 | 30            |
| (g) Zona optimă de operare .....   | 1-3               | 31            |
| III. <b>Monografiile CEP/EST</b> .....   | 1-2               | 32            |
| IV. <b>Dispozitive medicale</b> .....  | 1-3               | 34            |
| V. <b>Schimbări în cadrul autorizației de introducere pe piață ca urmare a altor proceduri de reglementare</b> ..... |                   | 35            |
| (a) PMF/VAMF .....   | 1-2               | 35            |
| (b) Sesizare .....   | 1                 | 36            |
| (c) Protocol de gestionare a schimbărilor .....  | 1                 | 37            |
| C. <b>SCHIMBĂRI ÎN MATERIE DE SIGURANȚĂ, EFICIENȚĂ ȘI FARMACOVIGILENȚĂ</b> .....                                     |                   | 37            |
| I. <b>Medicamente de uz uman și veterinar</b> .....  | 1-9               | 37            |
| II. <b>Medicamente de uz veterinar – schimbări specifice</b> .....   | 1-6               | 40            |
| D. <b>PMF/VAMF</b> .....   | 1-23              | 41            |

## A. SCHIMBĂRI ADMINISTRATIVE

| A.1. Schimbarea denumirii și/sau adresei titularului autorizației de introducere pe piață   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|   | 1                                 | 1, 2                             | IA <sub>IN</sub>   |
| <b>Condiții</b>   |                                   |                                  |                    |
| 1. Personalitatea juridică a titularului autorizației de introducere pe piață nu trebuie să se modifice.  |                                   |                                  |                    |
| <b>Documente</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Un document formal emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire sau noua adresă.  |                                   |                                  |                    |
| 2. Informațiile revizuite referitoare la produs.  |                                   |                                  |                    |
| A.2. Schimbarea denumirii (inventate) a medicamentului  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
| (a) pentru produse autorizate prin procedura centralizată   | 1                                 | 1, 2                             | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) pentru produse autorizate prin procedura națională  |                                   | 2                                | IB                 |
| <b>Condiții</b>   |                                   |                                  |                    |
| 1. Verificarea de către EMEA a acceptabilității noii denumiri a fost finalizată și este pozitivă.   |                                   |                                  |                    |
| <b>Documente</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Copie a scrisorii de acceptare de către EMEA a noii denumiri (inventate).  |                                   |                                  |                    |
| 2. Informațiile revizuite referitoare la produs.  |                                   |                                  |                    |
| A.3. Schimbarea denumirii substanței active   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   | 1, 2                              | 1, 2                             | IA <sub>IN</sub>   |
| <b>Condiții</b>   |                                   |                                  |                    |
| 1. Substanța activă trebuie să rămână nemodificată.   |                                   |                                  |                    |
| 2. În cazul medicamentelor de uz veterinar pentru speciile producătoare de alimente, denumirea nouă a fost publicată în Regulamentul (CE) nr. 470/2009 înainte de punerea în aplicare a acestei schimbări.  |                                   |                                  |                    |
| <b>Documente</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Dovada acceptării de către OMS sau o copie a listei INN. Pentru medicamentele din plante, o declarație potrivit căreia denumirea respectă Nota orientativă privind calitatea medicamentelor din plante și Orientările privind declararea substanțelor și preparatelor din plante conținute în medicamentele (tradiționale) din plante.                       |                                   |                                  |                    |
| 2. Informațiile revizuite referitoare la produs   |                                   |                                  |                    |
| A.4. Schimbarea denumirii și/sau adresei producătorului (inclusiv centrele aferente de control al calității, după caz) sau furnizorului substanței active, materiei prime, reactivului sau substanței intermediare (dacă sunt specificate în dosarul produsului), dacă la dosarul aprobat nu este atașat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   | 1                                 | 1, 2, 3                          | IA                 |
| <b>Condiții</b>   |                                   |                                  |                    |
| 1. Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate.  |                                   |                                  |                    |
| <b>Documente</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Un document oficial emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire și/sau adresă.   |                                   |                                  |                    |
| 2. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).   |                                   |                                  |                    |
| 3. În cazul schimbării denumirii titularului dosarului standard al substanței active, o „scrisoare de acces” actualizată.   |                                   |                                  |                    |
| A.5. Schimbare a denumirii și/sau adresei producătorului produsului finit, inclusiv a centrelor de control al calității   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
| (a) Producătorul responsabil pentru eliberarea loturilor  | 1                                 | 1, 2                             | IA <sub>IN</sub>   |

|  |  |   |                           |
|--|--|---|---------------------------|
| <b>(b) Restul producătorilor</b>   | <b>1</b>                                 | <b>1, 2</b>                             | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>  |  |   |                           |
| 1. Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate.   |  |   |                           |
| <b>Documente</b>   |  |   |                           |
| 1. Copie a autorizație de fabricație modificate, dacă există; sau un document formal emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire și/sau adresă.  |  |   |                           |
| 2. Dacă este cazul, modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.  |  |   |                           |
| <b>A.6. Schimbarea codului ATC/codului ATC veterinar</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|  | <b>1</b>                                 | <b>1, 2</b>                             | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>  |  |   |                           |
| 1. Schimbare în urma acordării sau modificării unui cod ATC de OMS/cod ATC veterinar.  |  |   |                           |
| <b>Documente</b>   |  |   |                           |
| 1. Dovada acceptării de către OMS sau o copie a listei codurilor ATC (veterinare).   |  |   |                           |
| 2. Informațiile revizuite referitoare la produs  |  |   |                           |
| <b>A.7. Eliminarea locurilor de fabricație [inclusiv pentru o substanță activă, intermediară sau produs finit, loc de ambalare, producător responsabil pentru eliberarea loturilor, loc de control al loturilor sau a furnizorului unei materii prime, reactiv sau excipient (dacă este menționat în dosar)]</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|  | <b>1, 2</b>                              | <b>1, 2</b>                             | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>  |  |   |                           |
| 1. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație/producător autorizat anterior care să îndeplinească aceeași funcție ca cel eliminat.   |  |   |                           |
| 2. Eliminarea nu trebuie să fie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație.   |  |   |                           |
| <b>Documente</b>   |  |   |                           |
| 1. Formularul de solicitare a modificării trebuie să prezinte în mod clar producătorii „actuali” și „propuși”, astfel cum sunt menționați în secțiunea 2.5 din formularul de solicitare (partea IA).   |  |   |                           |
| 2. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.   |  |   |                           |

## B. SCHIMBĂRI ÎN MATERIE DE CALITATE

### B.I. SUBSTANȚA ACTIVĂ

#### B.I.a. Producție

|   |  |   |                           |
|---|--|---|---------------------------|
| <b>B.I.a.1. Schimbarea producătorului unei materii prime/reactiv/substanțe intermediare utilizate în procesul de producție sau schimbarea producătorului substanței active (inclusiv a centrelor de control al calității, dacă este cazul), dacă la dosarul aprobat nu este atașat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
| (a) Producătorul propus face parte din același grup farmaceutic cu producătorul autorizat actual  | <b>1, 2, 3</b>                           | <b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>              | <b>IA<sub>IN</sub></b>    |
| (b) Introducerea unui producător nou al substanței active, pe baza unui ASMF  |  |   | <b>II</b>                 |

|   |      |      |    |
|---|------|------|----|
| (c) Producătorul propus utilizează metode de sinteză sau 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 clasificare, sau proprietățile fizico-chimice cu urmări asupra biodisponibilității |      |      | II |
| (d) Producător nou de materiale pentru care este necesară o evaluare a siguranței virale și/sau a riscului EST  |      |      | II |
| (e) Schimbarea este legată de o substanță biologic activă sau o materie primă/reactiv/substanță intermediară utilizată în fabricarea unui produs biologic/imunologic  |      |      | II |
| (f) Schimbări ale procedurilor de testare pentru controlul calității înlocuitorului substanței active sau înființarea unui centru nou de control/testare a loturilor  | 2, 4 | 1, 5 | IA |

#### Condiții

1. Specificațiile materiilor prime și ale reactivilor (inclusiv controalele proceselor, metodele de analizare a tuturor materialelor) sunt identice cu cele deja aprobate. Specificațiile substanțelor intermediare și active (inclusiv controalele de procedură, metodele de analizare a tuturor materialelor), metoda de preparare (inclusiv mărirea lotului) și metoda de sintetizare detaliată sunt identice cu cele deja aprobate.
2. Substanța activă nu este o substanță biologică/immunologică sau sterilă.
3. Dacă în procesul de fabricație se utilizează materiale de origine umană sau animală, producătorul nu folosește un furnizor nou pentru care este obligatorie evaluarea siguranței virale sau respectarea notei actuale pentru *Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor pentru uz uman și veterinar*.
4. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă a fost efectuat cu succes.

#### Documente

1. Dacă este cazul, modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. O declarație din partea titularului autorizației de introducere pe piață sau, după caz, a titularului ASMF, potrivit căreia sinteza (sau, pentru medicamentele din plante, dacă este cazul, metoda de preparare, sursa geografică, producția medicamentului din plante și etapele de fabricație), procedurile de control al calității și specificațiile substanței active și ale materiei prime/reactivului/substanței intermediare utilizate în procesul de fabricație a substanței active (dacă este cazul) sunt identice cu cele deja aprobate.
3. Un certificat de conformitate EST cu Farmacopeea europeană pentru orice sursă nouă de materiale sau, dacă este cazul, documente justificative potrivit cărora sursa specifică a materialului cu risc de EST a fost evaluată în prealabil de autoritatea competentă și s-a constatat că respectă nota actuală pentru *Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor pentru uz uman și veterinar*. Informațiile trebuie să conțină următoarele: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor sursă, modul său de utilizare și autorizările anterioare. Pentru procedura centralizată, aceste informații se includ într-un tabel EST actualizat A (și B, dacă este cazul).
4. Datele de analiză a lotului (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două loturi (minim la scară pilot) ale substanței active provenite de la producătorul/locațiile actuale și propuse.
5. Formularul de solicitare a modificării trebuie să prezinte în mod clar producătorii „actuali” și „propuși”, astfel cum sunt menționați în secțiunea 2.5 din formularul de solicitare (partea IA).
6. O declarație a persoanei calificate (PC) reprezentând fiecare titular de autorizație de fabricație indicat în cerere, dacă substanța activă este utilizată ca materie primă, și o declarație a persoanei calificate (PC) a fiecărui titular de autorizație de fabricație indicat în cerere ca fiind responsabil pentru eliberarea loturilor. Aceste declarații trebuie să arate că producătorul (producătorii) substanței active menționat (menționați) în cerere își desfășoară activitatea în conformitate cu orientările detaliate referitoare la bunele practici de fabricație a materiilor prime. În anumite circumstanțe poate fi acceptată o declarație unică – a se vedea nota de la modificarea nr. B.II.b.1.
7. Dacă este cazul, un document prin care producătorul substanței active se angajează să informeze titularul autorizației de fabricație în privința oricăror modificări ale procesului de fabricație, specificațiilor și procedurilor de testare a substanței active.

| B.I.a.2. Schimbări în cadrul procesului de fabricație a substanței active  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Schimbare minoră a procesului de fabricație a substanței active  | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7               | 1, 2, 3                          | IA                 |
| (b) Schimbare substanțială a procesului de fabricație a substanței active, care poate avea urmări semnificative asupra calității, siguranței sau eficienței medicamentului                                     |                                   |                                  | II                 |
| (c) Schimbarea se referă la o substanță biologică/imunologică sau la utilizarea unei substanțe derivate chimic diferite în fabricarea unui medicament biologic/imunologic, fără a avea legătură cu un protocol |                                   |                                  | II                 |
| (d) Schimbarea se referă la un medicament din plante, fiind modificate oricare dintre următoarele: sursa geografică, etapele de fabricație sau procesul de producție   |                                   |                                  | II                 |
| (e) Schimbare minoră adusă părții restricționate a unui dosar standard al substanței active  |                                   | 1, 2, 3, 4                       | IB                 |

#### Condiții

1. Nu există o modificare adversă a profilului calitativ sau cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice.
2. Procedura de sinteză rămâne identică, ceea ce înseamnă că substanțele intermediare rămân aceleași și că în proces nu sunt utilizați noi reactivi, catalizatori sau solvenți. În cazul medicamentelor din plante, sursa geografică, producția substanței din plante și etapele de fabricație rămân aceleași.
3. Specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare rămân nemodificate.
4. Schimbarea este prezentată integral în partea deschisă (rezervată solicitantului) din dosarul standard al substanței active, dacă este cazul.
5. Substanța activă nu este o substanță biologică/imunologică.
6. Schimbarea nu se referă la sursa geografică, etapa de fabricație sau producția unui medicament din plante.
7. Schimbare nu se referă la partea restricționată a unui dosar standard al substanței active.

#### Documente

1. Dacă este cazul, modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz) și dosarului standard al substanței active aprobat (dacă este cazul), inclusiv o comparație directă între procesul curent și procesul nou.
2. Datele de analiză a lotului (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două loturi (minim la scară pilot) fabricate în conformitate cu procesul curent și procesul propus.
3. Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active.
4. O declarație din partea titularului autorizației de introducere pe piață sau, după caz, a titularului ASMF, potrivit căreia nu există schimbări ale profilului cantitativ și calitativ al impurităților sau ale proprietăților fizico-chimice, iar procedura de sinteză și specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare rămân nemodificate.

Notă: Pentru B.I.a.2.b, pentru substanțele chimice active, aceasta se referă la modificări substanțiale ale metodei de sinteză sau ale condițiilor de fabricație, care pot conduce la modificări importante ale caracteristicilor de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și cantitativ al impurităților care necesită clasificare, sau proprietățile fizico-chimice cu urmări asupra biodisponibilității.

| B.I.a.3. Schimbare a mărimii lotului (inclusiv a intervalelor de mărime a lotului) substanței active sau celei intermediare | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) O creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a lotului   | 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8               | 1, 2, 5                          | IA                 |
| (b) Reducere  | 1, 2, 3, 4, 5                     | 1, 2, 5                          | IA                 |
| (c) Schimbarea impune evaluarea comparabilității unei substanțe biologice/imunologice active                                |                                   |                                  | II                 |
| (d) O creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a lotului   |                                   | 1, 2, 3, 4                       | IB                 |

|   |  |            |    |
|---|--|------------|----|
| (e) Cantitatea substanței active biologice/imunologice crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, dublarea liniei) |  | 1, 2, 3, 4 | IB |
|---|--|------------|----|

**Condiții**

1. Orice schimbări în termeni de metode de fabricație sunt numai cele impuse de creșterea sau micșorarea mărimii lotului, de exemplu în urma utilizării unor echipamente de dimensiuni diferite.
2. Pentru mărimea propusă a lotului trebuie să fie disponibile rezultate de testare pentru cel puțin două loturi corespunzătoare specificațiilor.
3. Produsul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.
4. Schimbarea nu influențează în mod nefavorabil reproductibilitatea procesului.
5. Schimbarea nu trebuie să fie provocată de evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.
6. Specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare rămân nemodificate.
7. Substanța activă nu este sterilă.
8. Mărimea lotului curent nu a fost aprobată prin intermediul unei modificări de tip IA.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Numerele loturilor testate având mărimea propusă.
3. Datele de analiză (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin un lot de producție al substanței active sau intermediare, după caz, fabricate la mărimea curentă aprobată și la cea propusă. Datele următoarelor două loturi complete de producție se prezintă la cerere, iar titularul autorizației de introducere pe piață raportează dacă specificațiile nu sunt respectate (împreună cu acțiunile propuse).
4. Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active (și, după caz, ale substanței intermediare).
5. O declarație din partea titularului autorizației de introducere pe piață sau, după caz, a titularului ASMF, potrivit căreia orice modificări ale metodelor de fabricație sunt cele impuse de creșterea sau micșorarea mărimii lotului, de exemplu în urma utilizării unor echipamente de dimensiuni diferite, schimbarea nu influențează în mod nefavorabil reproductibilitatea procesului, nu este provocată de evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate, iar specificațiile substanței active/substanței intermediare rămân neschimbate.

| B.I.a.4. Schimbare a testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Restrângerea limitelor în cadrul controlului intermediar  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Adăugarea unor limite și teste de control intermediar noi   | 1, 2, 5, 6                        | 1, 2, 3, 4, 6                    | IA                 |
| (c) Eliminarea unui test de control intermediar nesemnificativ  | 1, 2                              | 1, 2, 5                          | IA                 |
| (d) Extinderea limitelor aprobate în cadrul testelor de control intermediar, care pot avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active |                                   |                                  | II                 |
| (e) Eliminarea unui test de control intermediar care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active                            |                                   |                                  | II                 |
| (f) Adăugarea sau înlocuirea unui test de control intermediar ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate   |                                   | 1, 2, 3, 4, 6                    | IB                 |

**Condiții**

1. Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri de modificare de tip II).
2. Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurității totale.
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările procedurii de testare sunt minore.



5. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
6. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe biologice active (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Tabel comparativ cu testele de control intermediar curente și propuse.
3. Detalii privind orice metodă analitică non-farmaceutică nouă și date de validare noi, dacă sunt relevante.
4. Datele analizei de lot pentru două loturi de producție (3 loturi de producție pentru produse biologice, dacă nu există justificări contrare) ale substanței active pentru toți parametrii de specificație.
5. Justificarea/evaluarea riscurilor prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață sau al ASMF, după caz, prin care se arată că parametrul nu este semnificativ.
6. Justificare prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață sau al ASMF, după caz, pentru noua analiză de control intermediar și noile limite.

| B.I.a.5. Schimbări ale substanței active a unui vaccin sezonier, prepandemic sau pandemic împotriva gripei umane | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Înlocuirea tulpinii (tulpinilor) vaccinului sezonier, prepandemic sau pandemic împotriva gripei umane        |                                   |                                  | II                 |

B.I.b. *Controlul substanței active*

| B.I.b.1. Schimbarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor unei substanțe active, materii prime/substanțe intermediare/reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active             | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Restrângerea limitelor de specificație pentru medicamentele care fac obiectul eliberărilor oficiale de loturi  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Restrângerea limitelor de specificație   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (c) Adăugarea unui parametru nou de specificație, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia   | 1, 2, 5, 6, 7                     | 1, 2, 3, 4, 7                    | IA                 |
| (d) Eliminarea unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)  | 1, 2                              | 1, 2, 6                          | IA                 |
| (e) Eliminarea unui parametru de specificație care poate avea urmări importante asupra calității globale a substanței active și/sau a produsului finit   |                                   |                                  | II                 |
| (f) Schimbare care nu se încadrează în limitele de specificație aprobate pentru substanța activă   |                                   |                                  | II                 |
| (g) Extinderea limitelor de specificație aprobate pentru materii prime/substanțe intermediare, ceea ce poate avea urmări importante asupra calității globale a substanței active și/sau a produsului finit |                                   |                                  | II                 |
| (h) Adăugarea sau înlocuirea (excluzând substanțele biologice sau imunologice) a unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate  |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 7                 | IB                 |

**Condiții**

1. Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri de modificare de tip II).
2. Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, precum o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurității totale.

3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările procedurii de testare sunt minore.
5. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
6. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe biologice active (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).
7. Schimbarea nu se referă la o impuritate genotoxică.

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse.
3. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt relevante.
4. Datele analizei pentru două loturi de producție (3 loturi de producție pentru produse biologice, dacă nu există justificări contrare) ale substanței relevante pentru toți parametrii specificației.
5. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de solubilitate al produsului finit pentru cel puțin un lot pilot conținând substanța activă care respectă specificația curentă și pe cea propusă. Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea.
6. Justificarea/evaluarea riscurilor prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață sau al ASMF, după caz, prin care se arată că parametrul nu este semnificativ.
7. Justificare prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață sau al ASMF, după caz, pentru noul parametru de specificație și noile limite.

| B.1.b.2. Schimbarea procedurii de testare a unei substanțe active sau a unei materii prime/reactiv/substanță intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Modificări minore aduse unei proceduri de testare aprobate  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Eliminarea unei proceduri de testare a substanței active sau a unei materii prime/reactiv/substanță intermediară, dacă este deja autorizată o procedură de testare alternativă  | 7                                 | 1                                | IA                 |
| (c) Alte modificări ale procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unui reactiv, care nu au un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active   | 1, 2, 3, 5, 6                     | 1, 2                             | IA                 |
| (d) Schimbarea (înlocuirea) unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe biologice active, cum ar fi o secvențiere a peptidelor, a glucidelor etc. |                                   |                                  | II                 |
| (e) Alte modificări aduse procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unei substanțe active sau materie primă/substanță intermediară  |                                   | 1, 2                             | IB                 |

#### Condiții

1. Au fost efectuate studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.
2. Nu s-au constatat modificări ale limitelor impurității totale; nu se detectează impurități neclasificate noi.
3. Metoda de analizare trebuie să rămână nemodificată (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii sau a temperaturii coloanei, dar nu o coloană sau metodă nouă).
4. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe biologice active (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).
5. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
6. Substanța activă nu este o substanță biologică/imunologică.
7. Pentru parametrul de specificație există deja o procedură de testare alternativă autorizată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA(IN).

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.

## B.I.c. Sistemul de închidere a recipientului

| B.I.c.1. Schimbarea ambalajului imediat al substanței active  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Compoziție calitativă și/sau cantitativă  | 1, 2, 3                           | 1, 2, 3, 4, 6                    | IA                 |
| (b) Compoziție calitativă și/sau cantitativă pentru substanțe active biologice/imunologice sterile și necongelate |                                   |                                  | II                 |
| c) Substanțe active lichide (nesterile)   |                                   | 1, 2, 3, 5, 6                    | IB                 |

**Condiții**

1. Proprietățile relevante ale materialului de ambalaj propus trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului aprobat.
2. Au fost inițiate studii relevante de stabilitate în condiții ICH și au fost evaluați parametri relevanți de stabilitate pentru cel puțin două loturi la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului există date adecvate privind stabilitatea timp de cel puțin trei luni la momentul punerii în aplicare. Totuși, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea timp de trei luni nu mai sunt necesare. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate/de retestare (împreună cu acțiunile propuse).
3. Substanțele active sterile, lichide și biologice/imunologice sunt excluse.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea la O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, umezeală), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice sau legislația Uniunii în vigoare privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimentele.
3. Dacă este necesar, trebuie prezentată o dovadă potrivit căreia nu există interacțiune între conținut și materialul de ambalaj (de exemplu, conținutul nu este contaminat de componente ale materialului propus și nu există pierderi de produs în interiorul ambalajului), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice sau legislația Uniunii în vigoare privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimentele.
4. O declarație din partea titularului autorizației de introducere pe piață sau, după caz, a titularului ASMF, potrivit căreia studiile de stabilitate obligatorii au fost inițiate în condiții ICH (cu indicarea numerelor loturilor în cauză) și că, după caz, datele minime adecvate privind stabilitatea se aflau la dispoziția solicitantului în momentul punerii în aplicare și nu au dezvăluit existența unor probleme. De asemenea, ar trebui furnizate asigurări potrivit cărora studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse).
5. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, la parametri de stabilitate relevanți, pentru cel puțin două loturi pilot sau industriale, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu asigurări potrivit cărora studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de retestare aprobate (împreună cu acțiunile propuse).
6. O comparație între specificațiile curente și propuse ale ambalajului imediat, dacă este cazul.

| B.I.c.2. Schimbarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor ambalajului imediat al substanței active | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Restrângerea limitelor de specificație   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Adăugarea unui parametru nou de specificație, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia   | 1, 2, 5                           | 1, 2, 3, 4, 6                    | IA                 |

|   |      |               |    |
|---|------|---------------|----|
| (c) Eliminarea unui parametru de specificație ne semnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)  | 1, 2 | 1, 2, 5       | IA |
| (d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate |      | 1, 2, 3, 4, 6 | IB |

**Condiții**

- Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri privind o modificare de tip II), dacă nu a fost evaluată și acceptată în prealabil ca parte a unei măsuri subsecvente.
- Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației materialului de ambalaj sau în timpul stocării substanței active.
- Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent.
- Procedura de testare rămâne aceeași sau schimbările în cadrul procedurii de testare sunt minore.
- Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.

**Documente**

- Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
- Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse.
- Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt necesare.
- Datele analizei pentru toți parametrii de specificație cu privire la două loturi ale ambalajului imediat.
- Justificarea/evaluarea riscurilor prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață sau al ASMF, după caz, prin care se arată că parametrul nu este semnificativ.
- Justificare prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață sau al ASMF, după caz, pentru noul parametru de specificație și noile limite.

| B.I.c.3. Schimbare a procedurii de testare pentru ambalajul imediat al substanței active                 | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Schimbări minore în cadrul unei proceduri de testare aprobate  | 1, 2, 3,                          | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Alte schimbări în cadrul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)                     | 1, 3, 4                           | 1, 2                             | IA                 |
| (c) Eliminarea unei proceduri de testare, dacă există deja o procedură de testare alternativă autorizată | 5                                 | 1                                | IA                 |

**Condiții**

- Au fost efectuate studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.
- Metoda de analizare trebuie să rămână nemodificată (de exemplu, este permisă o modificare a temperaturii sau lungimii coloanei, dar nu o altă coloană sau metodă).
- Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
- Substanța activă și produsul finit nu sunt biologice/imunologice.
- Pentru parametrul de specificație există deja o procedură de testare alternativă înregistrată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA(IN).

**Documente**

- Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare.
- Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.

## B.I.d. Stabilitatea

| B.I.d.1. Schimbarea perioadei de retestare, a perioadei de stocare sau a condițiilor de stocare ale substanței active, dacă la dosarul aprobat nu există un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru perioada de retestare | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Perioadă de retestare/stocare  |                                   |                                  |                    |
| 1. Reducere  | 1                                 | 1, 2, 3                          | IA                 |
| 2. Extinderea perioadei de retestare pe baza extrapolării unor date privind stabilitatea care nu sunt conforme cu orientările ICH (*)  |                                   |                                  | II                 |
| 3. Extinderea perioadei de stocare a unei substanțe active biologice/imunologice care nu a avut loc în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat  |                                   |                                  | II                 |
| 4. Extinderea sau introducerea unei perioade de retestare/stocare pe baza unor date colectate în timp real   |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |
| (b) Condiții de stocare  |                                   |                                  |                    |
| 1. Trecerea la condiții mai restrictive de stocare a substanței active   | 1                                 | 1, 2, 3                          | IA                 |
| 2. Modificarea condițiilor de stocare ale unei substanțe active biologice/imunologice, dacă studiile de stabilitate nu au fost efectuate în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat în prezent                                    |                                   |                                  | II                 |
| 3. Schimbare în ceea ce privește condițiile de stocare a substanței active   |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |

**Condiții**

- Schimbarea nu trebuie să fie provocată de evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.

**Documente**

- Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz). Acestea trebuie să conțină rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în timp real, în conformitate cu orientările relevante privind stabilitatea, pe cel puțin două (trei, în cazul medicamentelor biologice) loturi pilot sau industriale ale substanței active, ambalate în materialul de ambalaj autorizat, care să reproducă durata perioadei obligatorii de retestare sau condițiile de stocare prevăzute.
- O declarație prin care se confirmă că studiile de stabilitate au fost efectuate în conformitate cu protocolul aprobat în prezent. Studiile trebuie să arate că specificațiile relevante convenite continuă să fie îndeplinite.
- Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active.

(\*) Notă: Perioada de retestare nu se aplică pentru substanța activă biologică/imunologică.

## B.I.e. Zona optimă de operare („design space”)

| B.I.e.1. Introducerea unei zone optime de operare noi sau extinderea unei zone optime de operare aprobate pentru substanța activă, în ceea ce privește următoarele:                    | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) fabricarea substanței active prin intermediul unei instalații de producție cu o singură unitate, inclusiv analizele de control intermediar și/sau procedurile de testare rezultate |                                   | 1, 2, 3                          | II                 |
| (b) proceduri de testare pentru materia primă/reactivi/substanțe intermediare și/sau substanța activă  |                                   | 1, 2, 3                          | II                 |

**Documente**

1. Zona optimă de operare a fost proiectată în conformitate cu orientările științifice europene și internaționale relevante. Rezultate ale studiilor de dezvoltare a produsului, a procesului de producție și de dezvoltare analitică (de exemplu, trebuie studiată interacțiunea diferiților parametri care formează zona optimă de operare, inclusiv o evaluare a riscurilor și studii multivariate, după caz), care demonstrează, după caz, că s-a obținut o înțelegere sistematică a atributelor materialului, a parametrilor de proces și a atributelor critice de calitate a substanței active.
2. O descriere a zonei optime de operare sub forma unui tabel, incluzând variabilele (atributele materialului și parametrii de proces, după caz) și intervalele propuse ale acestora.
3. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).

| <b>B.I.e.2. Introducerea unui protocol ulterior aprobării privind gestionarea schimbărilor în legătură cu substanța activă</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|--|--|---|---------------------------|
|  |  | 1, 2                                    | II                        |

**Documente**

1. O descriere detaliată a schimbării propuse.
2. Protocol de gestionare a modificărilor aduse substanței active.

| <b>B.I.e.3. Eliminarea unui protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor în legătură cu substanța activă</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|---|--|---|---------------------------|
|   | 1  | 1                                       | IA <sub>IN</sub>          |

**Condiții**

1. Eliminarea protocolului aprobat de gestionare a schimbărilor în legătură cu substanța activă nu este rezultatul unor evenimente neașteptate sau al abaterii de la specificații în timpul punerii în aplicare a schimbării (schimbărilor) descrise în protocol.

**Documente**

1. Justificarea eliminării propuse.

## B.II. PRODUSUL FINIT

B.II.a. *Descriere și compoziție*

| <b>B.II.a.1. Schimbarea sau adăugarea de amprente, inscripții în relief sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea unor cerneluri utilizate pentru marcarea produselor</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|---|--|---|---------------------------|
| (a) <b>Modificări ale amprentelor, inscripțiilor în relief sau ale altor marcaje</b>  | 1, 2, 3                                  | 1, 2                                    | IA <sub>IN</sub>          |
| (b) <b>Modificări ale inscripțiilor/liniilor de rupere pentru divizarea în doze egale</b>   |  | 1, 2, 3                                 | IB                        |

**Condiții**

1. Specificațiile privind eliberarea și perioada de valabilitate a produsului finit nu s-au modificat (cu excepția aspectului).
2. Cernelurile trebuie să respecte legislația farmaceutică în vigoare.
3. Scalele/spațiile nu sunt destinate divizării în doze egale.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), o schiță sau descriere detaliată în scris a noului și vechiului aspect, precum și informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.
2. Eșantioane ale produsului finit, atunci când este posibil (a se vedea NTA, Cerințe privind eșantioanele în statele membre).
3. Rezultatele testelor corespunzătoare prevăzute de Farmacopeea europeană, care demonstrează că dozajul corect și caracteristicile sunt similare.

| B.II.a.2. Schimbarea aspectului sau dimensiunii formei farmaceutice   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Capsule, supozitoare și ovule cu eliberare imediată   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 4                             | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Forme farmaceutice gastrorezistente, modificate sau cu eliberare prelungită și comprimate porționate pentru divizarea în doze egale |                                   | 1, 2, 3, 4, 5                    | IB                 |

**Condiții**

1. Dacă este cazul, profilul de solubilitate al produsului reformulat este comparabil cu cel al produsului anterior. În cazul medicamentelor din plante, a căror solubilitate poate fi dificil de testat, perioada de dezintegrare a produsului nou este comparată cu cea a produsului anterior.
2. Specificațiile privind eliberarea și perioada de valabilitate a produsului nu s-au modificat (cu excepția dimensiunilor).
3. Compoziția calitativă și cantitativă și masa medie rămân neschimbate.
4. Modificarea nu se referă la un comprimat porționat pentru divizarea în doze egale.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), un desen detaliat al aspectului curent și al celui propus, precum și informațiile revizuite referitoare la produs, după caz.
2. Date comparative privind disoluția pentru cel puțin un lot pilot cu dimensiunile curente și propuse [fără diferențe semnificative privind comparabilitatea, a se vedea orientările relevante (umane sau veterinare) privind biodisponibilitatea]. În cazul medicamentelor din plante, pot fi acceptate date privind dezintegrarea comparativă.
3. Justificarea pentru neprezentarea unui studiu nou privind bioechivalența, astfel cum este prevăzut de orientările relevante (umane sau veterinare) privind biodisponibilitatea.
4. Eșantioane ale produsului finit, atunci când este posibil (a se vedea cerințele NTA în ceea ce privește eșantioanele din statele membre).
5. Rezultatele testelor corespunzătoare prevăzute de Farmacopeea europeană, care demonstrează că dozajul corect și caracteristicile sunt similare.

| B.II.a.3. Schimbări ale compoziției (excipienților) produsului finit  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Modificări ale componentelor aromelor și culorilor  |                                   |                                  |                    |
| 1. Adăugare, ștergere sau înlocuire   | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9            | 1, 2, 4, 5, 6                    | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. Creștere sau reducere  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2, 4                          | IA                 |
| 3. Medicamente biologice de uz veterinar cu administrare orală al căror agent de colorare sau aromatizare este important pentru acceptarea de către specia țintă de animale           |                                   |                                  | II                 |
| (b) Alți excipienți   |                                   |                                  |                    |
| 1. Orice modificare minoră a compoziției cantitative a produsului finit în ceea ce privește excipienții   | 1, 2, 4, 8, 9, 10                 | 1, 2, 7                          | IA                 |
| 2. Modificări cantitative sau calitative ale unuia sau mai multor excipienți care pot avea urmări semnificative asupra siguranței, calității sau eficienței medicamentului            |                                   |                                  | II                 |
| 3. Modificare având legătură cu un produs biologic/imunologic   |                                   |                                  | II                 |
| 4. Orice excipient nou care include utilizarea unor substanțe de origine umană sau animală pentru care este obligatorie evaluarea datelor privind siguranța virală sau a riscului EST |                                   |                                  | II                 |

|   |  |                                   |           |
|---|--|-----------------------------------|-----------|
| <b>5. Modificare justificată ca urmare a unui studiu de bioechivalență</b>  |  |                                   | <b>II</b> |
| <b>6. Înlocuirea unui excipient unic cu un excipient comparabil, cu aceleași caracteristici funcționale și la nivel similar</b> |  | <b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</b> | <b>IB</b> |

#### Condiții

1. Nu există modificări ale caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, cum ar fi perioada de dezintegrare sau profilul de solubilitate.
2. Orice modificare minoră a formulei în scopul menținerii greutateii totale ar trebui făcută prin intermediul unui excipient care reprezintă o parte importantă a rețetei produsului finit curent.
3. Specificațiile produsului finit au fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul/mirosul/gustul și, dacă este cazul, eliminarea unui test de identificare.
4. Au fost inițiate studii de stabilitate în condiții ICH (cu indicarea numerelor loturilor) și au fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți pentru cel puțin două loturi la scară pilot sau industrială, solicitantul are la dispoziție date adecvate privind stabilitatea pentru cel puțin trei luni (în momentul punerii în aplicare pentru tipul IA și în momentul notificării pentru tipul IB), iar profilul de stabilitate este similar celui curent. Se dau asigurări că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse). În plus, se vor efectua teste de fotostabilitate atunci când este cazul.
5. Toate componentele noi propuse trebuie să îndeplinească dispozițiile directivelor relevante (de exemplu, Directiva 94/36/CE și Directiva 2008/128/CE pentru coloranții utilizați în produsele alimentare și Directiva 88/388/CEE pentru arome).
6. Niciun component nou nu include substanțe de origine umană sau animală pentru care este obligatorie evaluarea datelor privind siguranța virală sau respectarea notei actuale pentru *Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor pentru uz uman și veterinar*.
7. După caz, schimbarea nu afectează diferențele de concentrație și nu are urmări negative asupra acceptabilității gustului pentru formulele pediatrice.
8. Profilul de solubilitate al produsului nou determinat pe cel puțin două loturi pilot este comparabil cu profilul vechi [fără diferențe semnificative privind comparabilitatea, a se vedea orientările relevante (umane sau veterinare) privind biodisponibilitatea]. În cazul medicamentelor din plante a căror solubilitate poate fi dificil de testat, perioada de dezintegrare a produsului nou este comparabilă cu cea a produsului anterior.
9. Schimbarea nu este rezultatul unor probleme de stabilitate și/sau nu trebuie să contribuie la apariția unor probleme de siguranță, cum ar fi existența de diferențe de concentrație.
10. Produsul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv metoda de identificare pentru orice colorant nou, dacă este cazul, precum și informațiile revizuite referitoare la produs, după caz.
2. O declarație potrivit căreia studiile de stabilitate obligatorii au fost inițiate în condiții ICH (cu indicarea numerelor loturilor în cauză) și că, după caz, datele minime adecvate privind stabilitatea se aflau la dispoziția solicitantului în momentul punerii în aplicare și nu au dezvăluit existența unor probleme. De asemenea, se dau asigurări că studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse).
3. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, la parametrii de stabilitate relevanți, pentru cel puțin două loturi pilot sau industriale, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu asigurări că studiile vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse).
4. Eșantioane ale produsului nou, atunci când este cazul (a se vedea cerințele din Nota pentru solicitanți în ceea ce privește eșantioanele din statele membre).
5. Un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru orice component nou de origine animală susceptibil de risc EST sau, dacă este cazul, documente justificative potrivit cărora sursa specifică a materialului cu risc de EST a fost evaluată în prealabil de autoritatea competentă și s-a constatat că respectă sfera notei actuale pentru *Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor pentru uz uman și veterinar*. Următoarele informații vor fi incluse pentru fiecare material de acest tip: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor sursă și modul de utilizare.

Pentru procedura centralizată, aceste informații se includ într-un tabel EST actualizat A (și B, dacă este cazul).



6. Date prin care se demonstrează că noul excipient nu interferează cu metodele de testare ale specificațiilor produsului finit, dacă este cazul.
7. Trebuie să fie prezentată o justificare a schimbării/alegerii excipienților etc. din perspectiva progreselor farmaceutice (inclusiv a aspectelor referitoare la stabilitate și conservare antimicrobiană, dacă este cazul).
8. Pentru produsele sub formă solidă, date comparabile privind profilul de solubilitate pentru cel puțin două loturi pilot ale produsului finit în compoziția nouă și veche. Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date privind dezințegrarea comparativă.
9. Justificarea pentru neprezentarea unui studiu nou privind bioechivalența, astfel cum este prevăzut de nota curentă pentru *Îndrumarul privind cercetarea biodisponibilității și a bioechivalenței*.
10. Pentru medicamentele de uz veterinar destinate administrării la specii de animale de la care se obțin produse alimentare, o dovadă potrivit căreia excipientul este clasificat în conformitate cu articolul 14 alineatul (2) litera (c) din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009 de stabilire a procedurilor comunitare în vederea stabilirii limitelor de reziduuri ale substanțelor farmacologic active din alimentele de origine animală, de abrogare a Regulamentului (CEE) nr. 2377/90 al Consiliului și de modificare a Directivei 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului sau, în caz contrar, justificarea conform căreia excipientul nu are activitate farmacologică la doza la care se administrează animalului țintă.

| B.II.a.4. Schimbarea masei peliculei protectoare în cazul formelor cu administrare orală sau schimbarea masei învelișului capsulelor                          | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Forme farmaceutice solide cu administrare orală   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Forme farmaceutice gastrorezistente, modificate sau cu eliberare prelungită al căror înveliș reprezintă un factor esențial pentru mecanismul de eliberare |                                   |                                  | II                 |

#### Condiții

1. Profilul de solubilitate al produsului nou determinat pe cel puțin două loturi pilot este comparabil cu profilul vechi. În cazul medicamentelor din plante a căror solubilitate poate fi dificil de testat, perioada de dezințegrare a produsului nou este comparabilă cu cea a produsului anterior.
2. Învelișul nu reprezintă un factor esențial pentru mecanismul de eliberare.
3. Specificațiile produsului finit au fost actualizate doar în ceea ce privește masa și dimensiunile, dacă este cazul.
4. Au fost inițiate studii de stabilitate în conformitate cu orientările relevante pentru cel puțin două loturi la scară pilot sau industrială, iar solicitantul are la dispoziție în momentul punerii în aplicare date adecvate privind stabilitatea pentru cel puțin trei luni și există asigurări potrivit cărora aceste studii vor fi finalizate. Datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse).

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. O declarație potrivit căreia studiile de stabilitate obligatorii au fost inițiate în condiții ICH (cu indicarea numerelor loturilor în cauză) și că, după caz, datele minime adecvate privind stabilitatea se aflau la dispoziția solicitantului în momentul punerii în aplicare și nu au dezvoltat existența unor probleme. De asemenea, ar trebui furnizate asigurări potrivit cărora studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse). În plus, se vor efectua teste de fotostabilitate atunci când este cazul.

| B.II.a.5. Schimbare a concentrației unui produs de utilizare totală cu administrare parenterală în doză unică, a cărei cantitate de substanță activă per doză unitară (concentrația) rămâne aceeași | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|   |                                   |                                  | II                 |
| B.II.a.6. Eliminarea recipientului solventului/diluantului din ambalaj  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   |                                   | 1, 2                             | IB                 |

#### Documente

1. Justificarea eliminării, inclusiv o declarație privind metodele alternative de obținere a solventului/diluantului necesar pentru utilizarea sigură și eficientă a medicamentului.
2. Informațiile revizuite referitoare la produs.

B.II.b. *Producție*

| B.II.b.1. Înlocuirea sau adăugarea unui loc de producție pentru procesul de fabricație integral sau parțial al produsului finit  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Loc de ambalare secundar   | 1, 2                              | 1, 3, 8                          | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Loc de ambalare principal  | 1, 2, 3, 4, 5                     | 1, 2, 3, 4, 8, 9                 | IA <sub>IN</sub>   |
| (c) Loc în care se desfășoară toate operațiunile de producție, exceptând eliberarea loturilor, controlul loturilor și ambalarea secundară pentru medicamente biologice/imunologice   |                                   |                                  | II                 |
| (d) Loc care necesită o inspecție inițială sau o inspecție specifică de produs   |                                   |                                  | II                 |
| (e) Loc în care se desfășoară toate operațiunile de producție, exceptând eliberarea loturilor, controlul loturilor și ambalarea principală și secundară pentru medicamente nesterile   |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9        | IB                 |
| (f) Loc în care se desfășoară toate operațiunile de producție, exceptând eliberarea loturilor, controlul loturilor și ambalarea secundară pentru medicamente sterile fabricate prin utilizarea unei metode aseptice, excluzând medicamentele biologice/imunologice |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8              | IB                 |

**Condiții**

1. Inspecții cu rezultate pozitive efectuate în ultimii trei ani de către un serviciu de inspecție aparținând unuia dintre statele membre SEE sau unei țări care a încheiat un acord operațional de recunoaștere reciprocă (ARR) a bunelor practici de fabricație (BPF) cu UE.
2. Loc autorizat corespunzător (pentru fabricarea formei farmaceutice a produsului în cauză).
3. Produsul în cauză nu este steril.
4. Dacă este cazul (de exemplu, pentru suspensii și emulsii), există un program de validare sau a avut loc o validare cu succes a producției în noua locație, în conformitate cu protocolul curent, pentru cel puțin trei loturi la scară de producție.
5. Produsul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.

**Documente**

1. Dovezi potrivit cărora locul propus este autorizat în mod corespunzător pentru forma farmaceutică sau produsul în cauză:

Pentru un loc de fabricație din interiorul SEE: o copie a autorizației de fabricație curente. După ce versiunea publică a bazei de date EudraGMP va deveni operațională, o referire la aceasta va fi suficientă.

Pentru un loc de fabricație dintr-o țară din exteriorul SEE care a încheiat un acord de recunoaștere reciprocă (ARR) a bunelor practici de fabricație (BPF) cu UE: un certificat BPF emis în ultimii trei ani de către autoritatea competentă.

Pentru un loc de fabricație dintr-o țară din exteriorul SEE care nu a încheiat un astfel de acord de recunoaștere reciprocă: un certificat BPF emis în ultimii trei ani de către un serviciu de inspecție al unuia dintre statele membre SEE. După ce versiunea publică a bazei de date EudraGMP va deveni operațională, o referire la aceasta va fi suficientă.

2. Dacă este cazul, se indică numerele loturilor, mărimea corespunzătoare a loturilor și data de fabricație a loturilor (33) utilizate în studiul de validare și se prezintă datele de validare sau protocolul (programul) de validare.
3. Formularul de solicitare a modificării trebuie să prezinte în mod clar producătorii „actuali” și „propuși” ai produsului finit, astfel cum sunt menționați în secțiunea 2.5 din formularul de solicitare (pentru partea IA).
4. O copie a aprobării specificațiilor privind eliberarea și perioada de valabilitate, dacă sunt relevante.
5. Datele analizei pentru un lot de producție și două loturi la scară pilot care simulează procesul de producție (sau două loturi de producție) și date comparative privind ultimele trei loturi de la locația anterioară; datele privind următoarele două loturi de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau să fie raportate dacă nu respectă specificațiile (impună cu măsurile propuse).

6. Pentru formulele semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă în formă nedizolvată, datele de validare corespunzătoare, inclusiv imaginea microscopică a distribuției dimensiunilor particulelor și a morfologiei.
7.
  - (i) Dacă substanța activă se utilizează ca materie primă la noul loc de fabricație – o declarație a persoanei calificate (PC) de la fața locului responsabilă pentru eliberarea loturilor potrivit căreia substanța activă este fabricată în conformitate cu normele detaliate adoptate de Uniune privind bunele practici de fabricație pentru materiile prime.
  - (ii) În plus, dacă noul loc de fabricație se află în interiorul SEE și utilizează substanța activă ca materie primă – o declarație a persoanei calificate (PC) de la noul loc de producție potrivit căreia substanța activă este fabricată în conformitate cu normele detaliate adoptate de Uniune privind bunele practici de fabricație pentru materiile prime.
8. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
9. Dacă locul de fabricație și locul principal de ambalare sunt diferite, se specifică și se validează condițiile de transport și stocare în vrac.

Note: În cazul schimbării sau construirii unui loc nou de fabricație într-o țară din exteriorul SEE care nu a încheiat un acord operațional de recunoaștere reciprocă a BPF cu UE, titularilor autorizațiilor de introducere pe piață li se recomandă să consulte autoritățile competente înainte de a prezenta notificarea și să furnizeze informații privind toate inspecțiile anterioare ale SEE din ultimii 2-3 ani și/sau orice inspecție planificată a SEE, inclusiv datele inspecțiilor, categoria de produse supusă inspecției, autoritatea de control și alte informații relevante. Aceasta va facilita, dacă este necesar, efectuarea unei inspecții privind BPF de către un serviciu de control al unuia dintr-unele state membre.

#### Declarațiile PC privind substanțele active

Titularii autorizațiilor de fabricație sunt obligați să utilizeze ca materii prime doar substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu BPF, ceea ce înseamnă că este necesară o declarație din partea fiecărui titular al autorizațiilor de fabricație care utilizează substanța activă ca materie primă. În plus, deoarece PC responsabilă pentru verificarea loturilor își asumă întreaga responsabilitate pentru fiecare lot, este necesară o nouă declarație a PC responsabilă pentru certificarea loturilor atunci când locul de eliberare a lotului este diferit de cel de mai sus.

În multe cazuri este implicat un singur titular de autorizație de fabricație, fiind necesară o singură declarație. Totuși, atunci când sunt implicați mai mulți titulari, poate fi acceptată o declarație unică semnată de o singură PC. Declarația va fi acceptată dacă:

În declarație se specifică în mod clar că este semnată în numele tuturor PC implicate.

Acordurile sunt însoțite de un acord tehnic astfel cum este descris în capitolul 7 al îndrumarului BPF, iar PC care prezintă declarația este cea desemnată în acord ca având responsabilități specifice de asigurare a respectării BPF de către producătorul (producătorii) substanței active. Notă: Aceste acorduri fac obiectul inspecțiilor autorităților competente.

Se reamintește solicitanților că o persoană calificată se află la dispoziția titularului autorizației de fabricație, în conformitate cu articolul 41 din Directiva 2001/83/CE și articolul 45 din Directiva 2001/82/CE și își are sediul în SEE. Prin urmare, declarațiile angajaților producătorilor din țări terțe, inclusiv a producătorilor din țările partenere ARR, nu sunt acceptabile.

Conform articolului 46a alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE și articolului 50a alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, procesul de fabricație include fabricația integrală sau parțială, importul, dozarea, ambalarea sau prezentarea înainte de introducerea într-un medicament, precum și reambalarea sau reetichetarea efectuate de un distribuitor.

Nu este necesară o declarație pentru sânge sau componente ale sângelui care fac obiectul cerințelor din Directiva 2002/98/CE.

| B.II.b.2. Schimbarea acordurilor privind eliberarea loturilor și a testelor pentru controlul calității produsului finit  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Înlocuirea sau adăugarea unei locații unde se desfășoară proceduri de control/testare a loturilor  | 2, 3, 4                           | 1, 2, 5                          | IA                 |
| (b) Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil pentru eliberarea loturilor   |                                   |                                  |                    |
| 1. Nu se include controlul/testarea loturilor  | 1, 2                              | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. Se include controlul/testarea loturilor   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA <sub>IN</sub>   |
| 3. Se include controlul/testarea loturilor pentru un produs biologic/imunologic, iar una dintre metodele de testare desfășurate în acea locație este o metodă biologică/immunologică/immunochimică |                                   |                                  | II                 |

#### Condiții

1. Producătorul responsabil pentru eliberarea lotului trebuie să aibă sediul în SEE.
2. Locația este autorizată în mod corespunzător.
3. Produsul nu este un medicament biologic/immunologic.
4. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă sau la noul laborator de testare a fost efectuat cu succes.

**Documente**

1. Pentru o locație din interiorul SEE: se anexează o copie a autorizației (autorizațiilor) de fabricație sau, dacă nu există autorizație de fabricație, un certificat de conformitate BPF emis în ultimii 3 ani de către autoritatea competentă.

Pentru un loc de fabricație dintr-o țară din exteriorul SEE care a încheiat un acord de recunoaștere reciprocă (ARR) a bunelor practici de fabricație (BPF) cu UE: un certificat BPF emis în ultimii trei ani de către autoritatea competentă. Dacă nu există un astfel de acord, un certificat BPF emis în ultimii 3 ani de către o autoritate competentă din UE/SEE.

2. Formularul de solicitare a modificării trebuie să prezinte în mod clar producătorii „actuali” și „propuși” ai produsului finit, astfel cum sunt menționați în secțiunea 2.5 din formularul de solicitare (pentru partea IA).
3. Exclusiv pentru procedura centralizată: informațiile de contact ale noii persoane de contact din SEE pentru defecte de fabricație și retrageri de pe piață.
4. O declarație a persoanei calificate (PC) responsabile pentru certificarea loturilor care arată că producătorul (producătorii) substanței active menționat (menționați) în autorizația de introducere pe piață își desfășoară activitatea în conformitate cu orientările detaliate referitoare la buna practică de fabricație a materiilor prime. În anumite circumstanțe poate fi acceptată o declarație unică – a se vedea nota de la modificarea nr. B.II.b.1.
5. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.

| B.II.b.3. Schimbări în procesul de fabricație a produsului finit  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Schimbare minoră în procesul de fabricație a unei forme cu administrare orală sau a soluțiilor orale  | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7               | 1, 3, 4, 6, 7, 8                 | IA                 |
| (b) Schimbare substanțială a unui proces de fabricație care poate avea urmări semnificative asupra calității, siguranței și eficienței medicamentului |                                   |                                  | II                 |
| (c) Produsul este un medicament biologic/imunologic, iar schimbarea impune o evaluare a comparabilității  |                                   |                                  | II                 |
| (d) Introducerea unei metode nestandardizate de sterilizare finală  |                                   |                                  | II                 |
| (e) Introducerea sau creșterea surplusului de substanță activă  |                                   |                                  | II                 |
| (f) Schimbare minoră a procesului de fabricație a unei suspensii orale apoase   |                                   | 1, 2, 4, 6, 7, 8                 | IB                 |

**Condiții**

1. Nu există o modificare a profilului impurităților din punct de vedere calitativ și cantitativ sau a proprietăților fizico-chimice.
2. Produsul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic sau din plante.
3. Principiul și etapele de fabricație (cum ar fi prelucrarea substanțelor intermediare) rămân aceleași, iar solventul utilizat nu este modificat.
4. Procesul înregistrat actual trebuie să fie controlat prin teste de control intermediar relevante, care nu necesită modificări (prin extinderea sau eliminarea limitelor).
5. Specificațiile produsului finit sau ale substanțelor intermediare rămân nemodificate.
6. Procesul nou trebuie să aibă ca rezultat un produs identic în ceea ce privește orice aspect de calitate, siguranță și eficiență.
7. Au fost inițiate studii de stabilitate relevante, în conformitate cu orientările relevante pentru cel puțin un lot la scară pilot sau industrială, iar solicitantul are la dispoziție date adecvate privind stabilitatea. Se furnizează asigurări potrivit cărora aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse).

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv o comparație directă a procesului actual și a procesului nou.

2. Pentru produse semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă în formă nedizolvată: validare corespunzătoare a schimbării, inclusiv imaginea microscopică a particulelor pentru a se verifica modificările vizibile ale morfologiei; datele comparative privind distribuția dimensiunilor, colectate printr-o metodă adecvată.
3. Pentru produsele sub formă solidă: datele privind profilul de solubilitate pentru un lot reprezentativ de producție și date comparative privind ultimele trei loturi produse prin procesul anterior; datele privind următoarele două loturi complete de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau să fie raportate dacă nu respectă specificațiile (împreună cu acțiunile propuse). Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea.
4. Justificarea pentru neprezentarea unui studiu nou privind bioechivalența, astfel cum se prevede în orientările relevante (umane sau veterinare) privind biodisponibilitatea.
5. În cazul unei schimbări în cadrul procesului de sterilizare, se furnizează date privind validarea.
6. O copie a aprobării specificațiilor privind eliberarea și perioada de valabilitate.
7. Datele de analiză (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin un lot produs în conformitate cu procesul curent și cu cel propus. Datele următoarelor două loturi complete de producție se prezintă la cerere, iar titularul autorizației de introducere pe piață raportează dacă specificațiile nu sunt respectate (împreună cu acțiunile propuse).
8. O declarație potrivit căreia au fost inițiate studii de stabilitate în condiții ICH (cu indicarea numerelor loturilor în cauză), au fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți pentru cel puțin un lot la scară pilot sau industrială, solicitantul are la dispoziție date adecvate privind stabilitatea pentru cel puțin trei luni la momentul notificării, iar profilul de stabilitate este similar celui curent. Se furnizează asigurări că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse).

| B.II.b.4. Schimbarea mărimii lotului (inclusiv a intervalelor de mărime a lotului) produsului finit                     | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) O creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a lotului   | 1, 2, 3, 4, 5, 7                  | 1, 4                             | IA                 |
| (b) O scădere de 10 ori   | 1, 2, 3, 4, 5, 6                  | 1, 4                             | IA                 |
| (c) Schimbarea impune evaluarea comparabilității unui medicament biologic/imunologic                                    |                                   |                                  | II                 |
| (d) Schimbarea se referă la toate celelalte forme farmaceutice produse prin procese de fabricație complexe              |                                   |                                  | II                 |
| (e) O creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea lotului aprobată pentru eliberare imediată                         |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 6                 | IB                 |
| (f) Scara medicamentului biologic/imunologic crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, dublarea liniei) |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 6                 | IB                 |

#### Condiții

1. Schimbarea nu afectează reproductibilitatea și/sau conformitatea constantă a produsului.
2. Schimbarea se referă la forme farmaceutice pentru administrare orală cu eliberare imediată standard sau la forme farmaceutice lichide nesterile.
3. Orice modificări ale metodei de fabricație și/sau ale testelor de control intermediar sunt doar cele impuse de modificarea mărimii lotului, de exemplu în urma utilizării unui echipament de dimensiuni diferite.
4. Există un program de validare sau a avut loc o validare cu succes a producției în noua locație, în conformitate cu protocolul curent, pentru cel puțin trei loturi de mărimea propusă, conform orientărilor relevante.
5. Produsul în cauză nu este un medicament biologic/imunologic.
6. Schimbarea nu trebuie să fie provocată de evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.
7. Mărimea lotului curent nu a fost aprobată prin intermediul unei modificări de tip IA.

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).

2. Datele de analiză a lotului (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin un lot de producție fabricat la dimensiunea curentă și la cea propusă. Datele pentru următoarele două loturi complete de producție se prezintă la cerere, iar titularul autorizației de introducere pe piață raportează dacă specificațiile nu sunt respectate (împreună cu acțiunile propuse).
3. O copie a aprobării specificațiilor privind eliberarea și perioada de valabilitate.
4. Dacă este cazul, se indică numerele loturilor, mărimea corespunzătoare a loturilor și data de fabricație a loturilor ( $\geq 3$ ) utilizate în studiul de validare sau se prezintă protocolul (programul) de validare.
5. Se prezintă rezultatele validării.
6. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, la parametrii de stabilitate relevanți, pentru cel puțin un lot la scară pilot sau industrială, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu asigurări potrivit cărora studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse). Pentru produse biologice/imunologice: o declarație potrivit căreia nu este necesară o evaluare a comparabilității.

| B.II.b.5. Schimbare a testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației produsului finit            | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Restrângerea limitelor de control intermediar  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Adăugarea unor teste și limite noi   | 1, 2, 5, 6                        | 1, 2, 3, 4, 5, 7                 | IA                 |
| (c) Eliminarea unui test de control intermediar nesemnificativ   | 1, 2                              | 1, 2, 6                          | IA                 |
| (d) Eliminarea unui test de control intermediar, ceea ce poate modifica în mod semnificativ calitatea globală a produsului finit |                                   |                                  | II                 |
| (e) Extinderea limitelor IPC aprobate, ceea ce poate modifica în mod semnificativ calitatea globală a produsului finit           |                                   |                                  | II                 |
| (f) Adăugarea sau înlocuirea unei analize de control intermediar ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate             |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 7                 | IB                 |

#### Condiții

1. Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri privind modificarea de tip II).
2. Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, cum ar fi o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurității totale.
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările procedurii de testare sunt minore.
5. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
6. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Tabel comparativ cu analizele de control intermediar și limitele curente și propuse.
3. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt necesare.
4. Datele analizei pentru două loturi de producție (3 loturi de producție pentru produse biologice, dacă nu există justificări contrare) ale produsului finit, pentru toți parametrii de specificație.
5. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de solubilitate al produsului finit pentru cel puțin un lot pilot fabricat prin utilizarea testelor de control intermediar curente și a celor noi. Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea.
6. Justificarea/evaluarea riscurilor prin care se arată că parametrul este nesemnificativ.
7. Justificarea pentru limitele și testele de control intermediar noi.

## B.II.c. Controlul excipienților

| B.II.c.1. Schimbarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor unui excipient  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Restrângerea limitelor de specificație   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia   | 1, 2, 5, 6, 7                     | 1, 2, 3, 4, 6, 8                 | IA                 |
| (c) Eliminarea unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)  | 1, 2                              | 1, 2, 7                          | IA                 |
| (d) Schimbare care nu se încadrează în limitele de specificație aprobate   |                                   |                                  | II                 |
| (e) Eliminarea unui parametru de specificație, ceea ce poate modifica în mod semnificativ calitatea globală a produsului finit                                       |                                   |                                  | II                 |
| (f) Adăugarea sau înlocuirea (excluzând produsele biologice sau imunologice) a unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8              | IB                 |

**Condiții**

- Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri de modificare de tip II).
- Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, cum ar fi o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurității totale.
- Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.
- Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările procedurii de testare sunt minore.
- Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
- Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).
- Schimbarea nu se referă la o impuritate genotoxică.

**Documente**

- Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
- Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse.
- Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt necesare.
- Datele analizei pentru două loturi de producție (3 loturi de producție pentru excipienți biologici, dacă nu există justificări contrare) ale excipientului pentru toți parametrii specificației.
- Dacă este cazul, date comparative ale profilului de solubilitate al produsului finit pentru cel puțin un lot pilot conținând excipientul care respectă specificația curentă și pe cea propusă. Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea.
- Justificarea pentru neprezentarea unui studiu nou privind bioechivalența, astfel cum este prevăzut de orientările relevante (umane sau veterinare) privind biodisponibilitatea.
- Justificarea/evaluarea riscurilor prin care se arată că parametrul este nesemnificativ.
- Justificare pentru noul parametru de specificație și noile limite.

| B.II.c.2. Schimbare a procedurii de testare pentru un excipient  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Schimbări minore ale unei proceduri de testare aprobate  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Eliminarea unei proceduri de testare dacă există deja o procedură de testare alternativă autorizată                        | 5                                 | 1                                | IA                 |
| (c) Înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic |                                   |                                  | II                 |

|  |  |             |           |
|--|--|-------------|-----------|
| <b>(d) Alte modificări aduse procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)</b> |  | <b>1, 2</b> | <b>IB</b> |
|--|--|-------------|-----------|

**Condiții**

1. Au fost efectuate studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.
2. Nu s-au constatat modificări ale limitelor totale de impuritate; nu se detectează impurități neclasificate noi.
3. Metoda de analizare trebuie să rămână nemodificată (de exemplu, este permisă o modificare a temperaturii sau lungimii coloanei, dar nu o coloană sau metodă nouă).
4. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).
5. Pentru parametrul de specificație există deja o procedură de testare alternativă autorizată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA(IN).

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.

| <b>B.II.c.3. Schimbare a sursei unui excipient sau reactiv cu risc EST</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|--|--|---|---------------------------|
| <b>(a) Din materiale cu risc ETS de origine vegetală sau sintetică</b>   |  |   |                           |
| <b>1. Pentru excipienți sau reactivi neutilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic</b>                            | <b>1</b>                                 | <b>1</b>                                | <b>IA</b>                 |
| <b>2. Pentru excipienți sau reactivi utilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau introduși într-un medicament biologic/imunologic</b>                    |  | <b>1, 2</b>                             | <b>IB</b>                 |
| <b>(b) Schimbarea sau introducerea unui material cu risc EST sau înlocuirea unui material cu risc EST cu alt material cu risc EST, care nu are un certificat de conformitate EST</b> |  |   | <b>II</b>                 |

**Condiții**

1. Specificațiile privind eliberarea și perioada de valabilitate a excipientului și a produsului finit rămân neschimbate.

**Documente**

1. Declarație din partea producătorului sau a titularului autorizației de introducere pe piață a materialului potrivit căreia acesta este de origine strict vegetală sau sintetică.
2. Studiu privind echivalența materialelor și impactul asupra fabricației materialului final și impactul asupra comportamentului produsului finit (de exemplu, caracteristicile de solubilitate).

| <b>B.II.c.4. Schimbarea procedurii de sinteză sau recuperare a unui excipient non-farmaceutic (dacă este descris în dosar)</b>                                    | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|---|--|---|---------------------------|
| <b>(a) Schimbare minoră în sinteza sau recuperarea unui excipient non-farmaceutic</b>   | <b>1, 2</b>                              | <b>1, 2, 3, 4</b>                       | <b>IA</b>                 |
| <b>(b) Specificațiile sunt afectate sau există o modificare a proprietăților fizico-chimice ale excipientului care poate influența calitatea produsului finit</b> |  |   | <b>II</b>                 |
| <b>(c) Excipientul este o substanță biologică/imunologică</b>   |  |   | <b>II</b>                 |



**Condiții**

1. Metoda de sinteză și specificațiile sunt identice și nu există modificări cantitative și calitative ale profilului impurităților [sunt excluși solvenții reziduali, numai dacă aceștia sunt controlați în conformitate cu limitele (V)ICH] sau ale proprietăților fizico-chimice.
2. Adjuvanții sunt excluși.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Datele de analiză (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin două loturi (minim la scară pilot) ale excipientului fabricat în conformitate cu procesul anterior și procesul nou.
3. Dacă este cazul, date comparabile privind profilul de solubilitate pentru produsul finit din cel puțin două loturi (minim la scară pilot). Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea.
4. Copie a specificațiilor aprobate și a specificațiilor noi (dacă este cazul) ale excipientului.

B.II.d. *Controlul produsului finit*

| B.II.d.1. Schimbarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor produsului finit  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Restrângerea limitelor de specificație   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Restrângerea limitelor de specificație pentru medicamentele care fac obiectul eliberărilor oficiale de loturi  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA <sub>IN</sub>   |
| (c) Adăugarea unui parametru nou de specificație, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia   | 1, 2, 5, 6, 7                     | 1, 2, 3, 4, 5, 7                 | IA                 |
| (d) Eliminarea unui parametru de specificație fără importanță (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)   | 1, 2                              | 1, 2, 6                          | IA                 |
| (e) Schimbare care nu se încadrează în limitele de specificație aprobate   |                                   |                                  | II                 |
| (f) Eliminarea unui parametru de specificație, ceea ce poate modifica în mod semnificativ calitatea globală a produsului finit                                       |                                   |                                  | II                 |
| (g) Adăugarea sau înlocuirea (excluzând produsele biologice sau imunologice) a unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 7                 | IB                 |

**Condiții**

1. Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri de modificare de tip II).
2. Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, cum ar fi o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurității totale.
3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.
4. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările procedurii de testare sunt minore.
5. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
6. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe biologice active.
7. Schimbarea nu se referă la o impuritate genotoxică.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse.
3. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt necesare.

4. Datele analizei pentru două loturi de producție (3 loturi de producție pentru produse biologice, dacă nu există justificări contrare) ale produsului finit, pentru toți parametrii de specificație.
5. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de solubilitate a produsului finit pentru cel puțin un lot pilot care respectă specificația curentă și pe cea propusă. Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date privind dezințegrarea comparativă.
6. Justificarea/evaluarea riscurilor prin care se arată că parametrul este nesemnificativ.
7. Justificare pentru noul parametru de specificație și noile limite.

| B.II.d.2. Schimbare a procedurii de testare a produsului finit   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Modificări minore aduse unei proceduri de testare aprobate   | 1, 2, 3, 4                        | 1,2                              | IA                 |
| (b) Eliminarea unei proceduri de testare dacă există deja o metodă alternativă autorizată                                      | 4                                 | 1                                | IA                 |
| (c) Înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic |                                   |                                  | II                 |
| (d) Alte modificări aduse procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)  |                                   | 1, 2                             | IB                 |

#### Condiții

1. Au fost efectuate studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.
2. Nu s-au constatat modificări ale limitelor totale de impuritate; nu se detectează impurități neclasificate noi.
3. Metoda de analizare trebuie să rămână nemodificată (de exemplu, este permisă o modificare a temperaturii sau lungimii coloanei, dar nu o coloană sau metodă nouă).
4. Metoda de testare nu este o metodă biologică/imunologică/imunochimică sau o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard).

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente; această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.

| B.II.d.3. Modificări referitoare la introducerea eliberării în timp real sau a eliberării parametrice în fabricația produsului finit | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|  |                                   |                                  | II                 |

#### Documente

#### B.II.e. Sistemul de închidere a recipientului

| B.II.e.1. Schimbarea ambalajului imediat al produsului finit   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Compoziția calitativă și cantitativă   |                                   |                                  |                    |
| 1. Forme farmaceutice solide   | 1, 2, 3                           | 1, 2, 3, 4, 6                    | IA                 |
| 2. Forme farmaceutice semisolide și lichide nestereile   |                                   | 1, 2, 3, 5, 6                    | IB                 |
| 3. Medicamente sterile și medicamente biologice/imunologice  |                                   |                                  | II                 |
| 4. Schimbarea se referă la un ambalaj cu o protecție redusă, care determină modificări ale condițiilor de stocare și/sau o reducere a termenului de valabilitate |                                   |                                  | II                 |

|  |  |                         |           |
|--|--|-------------------------|-----------|
| <b>(b) Tipul de recipient</b>  |  |                         |           |
| <b>1. Forme farmaceutice solide, semisolide și lichide nesterile</b> |  | <b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b> | <b>IB</b> |
| <b>2. Medicamente sterile și medicamente biologice/ imunologice</b>  |  |                         | <b>II</b> |

**Condiții**

- Schimbarea se referă doar la același tip de ambalaj/recipient (de exemplu, de la blistere la blistere).
- Proprietățile relevante ale materialului de ambalaj propus trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului aprobat.
- Au fost inițiate studii relevante de stabilitate în condiții ICH și au fost evaluați parametri relevanți de stabilitate pentru cel puțin două loturi la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului există date adecvate privind stabilitatea timp de cel puțin trei luni la momentul punerii în aplicare. Totuși, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent (de exemplu, dacă blisterele sunt mai groase), datele privind stabilitatea timp de trei luni nu mai sunt necesare. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse).

**Documente**

- Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.
- Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea la O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, umezeală).
- Dacă este necesar, trebuie făcută dovada că nu există interacțiuni între conținut și materialul de ambalaj (de exemplu, conținutul nu este contaminat de componente ale materialului propus și nu există pierderi de produs în interiorul ambalajului), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice sau legislația Uniunii în vigoare privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimentele.
- O declarație potrivit căreia studiile de stabilitate obligatorii au fost inițiate în condiții ICH (cu indicarea numerelor loturilor în cauză) și că, după caz, datele minime adecvate privind stabilitatea se află la dispoziția solicitantului în momentul punerii în aplicare și nu au dezvăluit existența unor probleme. De asemenea, se dau asigurări că studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu acțiunile propuse).
- Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții ICH, la parametri de stabilitate relevanți, pentru cel puțin două loturi la scară pilot sau la scară industrială, pe o perioadă de cel puțin 3 luni, împreună cu asigurări că studiile vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse).
- Un tabel comparativ între specificațiile curente și propuse ale ambalajului imediat, dacă este cazul.
- Eșantioane ale noului recipient/sistem de închidere, atunci când este posibil (a se vedea cerințele NTA privind eșantioanele în statele membre/EMEA).

Notă: În ceea ce privește B.II.e.1.b, solicitanților li se reamintește că orice modificare care are ca rezultat o „formă farmaceutică nouă” necesită depunerea unei cereri de extindere.

| <b>B.II.e.2. Schimbare în privința parametrilor de specificație și/sau a limitelor ambalajului imediat al produsului finit</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|--|--|---|---------------------------|
| <b>(a) Restrângerea limitelor de specificație</b>  | <b>1, 2, 3, 4</b>                        | <b>1, 2</b>                             | <b>IA</b>                 |
| <b>(b) Adăugarea unui parametru nou de specificație, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia</b>              | <b>1, 2, 5</b>                           | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                    | <b>IA</b>                 |
| <b>(c) Eliminarea unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)</b>           | <b>1, 2</b>                              | <b>1, 2, 5</b>                          | <b>IA</b>                 |
| <b>(d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate</b>         |  | <b>1, 2, 3, 4, 6</b>                    | <b>IB</b>                 |

**Condiții**

- Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri de modificare de tip II).
- Schimbarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.
- Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.
- Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările procedurii de testare sunt minore.

5. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse.
3. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt necesare.
4. Datele analizei pentru toți parametrii de specificație privind două loturi ale ambalajului imediat.
5. Justificarea/evaluarea riscurilor prin care se arată că parametrul este nesemnificativ.
6. Justificare pentru noul parametru de specificație și noile limite.

| B.II.e.3. Schimbare a procedurii de testare pentru ambalajul imediat al produsului finit                | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Modificări minore aduse unei proceduri de testare aprobate  | 1, 2, 3                           | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Alte modificări aduse procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)                       | 1, 3, 4                           | 1, 2                             | IA                 |
| (c) Eliminarea unei proceduri de testare dacă există deja o procedură de testare alternativă autorizată | 5                                 | 1                                | IA                 |

#### Condiții

1. Au fost efectuate studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.
2. Metoda de analizare trebuie să rămână nemodificată (de exemplu, este permisă o modificare a temperaturii sau lungimii coloanei, dar nu o coloană sau metodă nouă).
3. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
4. Substanța activă și produsul finit nu sunt biologice/imunologice.
5. Pentru parametrul de specificație există deja o procedură de testare alternativă autorizată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA(IN).

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare.
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.

| B.II.e.4. Schimbarea formei sau dimensiunii recipientului sau a sistemului de închidere (ambalajul imediat)  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Medicamente nesterile  | 1, 2, 3                           | 1, 2, 4                          | IA                 |
| (b) Schimbarea formei sau dimensiunilor afectează o parte importantă a ambalajului, ceea ce poate avea urmări importante asupra livrării, utilizării, siguranței sau stabilității produsului finit |                                   |                                  | II                 |
| (c) Medicamente sterile  |                                   | 1, 2, 3, 4                       | IB                 |

#### Condiții

1. Nu există modificări calitative sau cantitative ale compoziției recipientului.
2. Modificarea nu afectează o parte importantă a ambalajului, cu urmări asupra livrării, utilizării, siguranței sau stabilității produsului finit.
3. În cazul unei modificări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, au fost inițiate studii de stabilitate conforme cu orientările relevante și au fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți pentru cel puțin două loturi la scară pilot sau industrială (trei loturi în cazul medicamentelor biologice/imunologice), iar solicitantul are la dispoziție date privind stabilitatea pentru cel puțin trei luni (șase luni în cazul medicamentelor biologice/imunologice). Se dau asigurări că aceste studii vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse).

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv descrierea, desenul detaliat și compoziția recipientului sau a materialului din care este confecționat sistemul de închidere, precum și informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.
2. Eșantioane ale noului recipient/sistem de închidere, atunci când este posibil (a se vedea cerințele NTA privind eșantioanele în statele membre).
3. Au fost efectuate studii de revalidare în cazul produselor sterilizate prin sterilizare finală. Dacă este cazul, se vor indica numerele loturilor utilizate în studiile de revalidare.
4. În cazul unei modificări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, o declarație care să arate că au fost inițiate studii de stabilitate în condiții ICH (cu indicarea numerelor loturilor în cauză) și că, după caz, datele minime adecvate privind stabilitatea se află la dispoziția solicitantului în momentul punerii în aplicare a unei notificări de tipul IA și în momentul transmiterii unei notificări de tipul IB și nu au indicat existența unor probleme. De asemenea, se dau asigurări că studiile vor fi finalizate, iar datele vor fi furnizate imediat autorităților competente în cazul în care nu corespund sau există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse).

| B.II.e.5. Schimbarea dimensiunii ambalajului produsului finit   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Modificarea numărului unităților (comprimate, fiole etc.) dintr-un ambalaj  |                                   |                                  |                    |
| 1. Modificarea se încadrează în dimensiunile de ambalaje aprobate   | 1, 2                              | 1, 3                             | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. Modificarea nu se încadrează în dimensiunile de ambalaje aprobate  |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |
| (b) Eliminarea unei (unor) dimensiuni de ambalaje   | 3                                 | 1, 2                             | IA                 |
| (c) Modificare a masei de umplere/volumului de umplere al medicamentelor parenterale sterile cu doză multiplă (sau cu doză unică, utilizare parțială) și al medicamentelor parenterale cu doze multiple biologice/îmunologice |                                   |                                  | II                 |
| (d) Modificare a masei de umplere/volumului de umplere al medicamentelor non-parenterale cu doze multiple (sau cu doză unică, utilizare parțială)   |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |

**Condiții**

1. Noua dimensiune a ambalajului trebuie să corespundă posologiei și duratei tratamentului prevăzute în rezumatul caracteristicilor produsului.
2. Materialul primar al ambalajului rămâne neschimbat.
3. Prezentările rămase trebuie să fie adecvate pentru instrucțiunile de dozaj și pentru durata tratamentului menționate în rezumatul caracteristicilor produsului.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.
2. Justificarea pentru dimensiunea nouă/rămasă a ambalajului, care arată că dimensiunea nouă/rămasă respectă regimul de dozaj și durata de utilizare prevăzute în rezumatul caracteristicilor produsului.
3. Declarație potrivit căreia vor fi efectuate studii de stabilitate în conformitate cu orientările relevante privind produsele ai căror parametri de stabilitate pot fi afectați. Datele se raportează doar dacă se constată nerespectarea specificațiilor (împreună cu acțiunile propuse).

*Notă:* Pentru B.II.e.5.c și B.II.e.5.d, se reamintește solicitanților că orice modificări ale „concentrației” medicamentului necesită depunerea unei cereri de extindere.

| B.II.e.6. Schimbarea oricărei părți a materialului de ambalaj (primar) care nu se află în contact cu conținutul produsului finit [culoarea capacelor flip-off, inelele cu codul de culoare ale fiolelor, schimbarea capacului de protecție al acului de seringă (utilizarea unui tip diferit de plastic)] | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Schimbare care afectează informațiile referitoare la produs   | 1                                 | 1                                | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Schimbare care nu afectează informațiile referitoare la produs  | 1                                 | 1                                | IA                 |

**Condiții**

1. Modificarea nu afectează o parte a materialului de ambalaj care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.

| B.II.e.7. Schimbarea furnizorului componentelor sau dispozitivelor ambalajului (dacă este menționat în dosar)         | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Eliminarea unui furnizor  | 1                                 | 1                                | IA                 |
| (b) Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor  | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2, 3                          | IA                 |
| (c) Orice schimbare a furnizorilor dispozitivelor de administrare de tip spacer pentru inhalatoarele cu doze măsurate |                                   |                                  | II                 |

**Condiții**

1. Nu se elimină o componentă sau un dispozitiv al ambalajului.
2. Compoziția calitativă și cantitativă a componentelor/dispozitivelor ambalajului și specificațiile produsului rămân nemodificate.
3. Specificațiile și metoda de control al calității sunt cel puțin echivalente.
4. Metoda și condițiile de sterilizare rămân nemodificate, dacă este cazul.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Pentru dispozitivele destinate medicamentelor de uz uman, dovada marcajului CE.
3. Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse, dacă este cazul.

## B.II.f. Stabilitatea

| B.II.f.1. Schimbarea termenului de valabilitate sau a condițiilor de stocare a produsului finit  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Reducerea termenului de valabilitate a produsului finit  |                                   |                                  |                    |
| 1. Ambalat pentru vânzare  | 1                                 | 1, 2, 3                          | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. După prima deschidere   | 1                                 | 1, 2, 3                          | IA <sub>IN</sub>   |
| 3. După diluare sau reconstituire  | 1                                 | 1, 2, 3                          | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Extinderea termenului de valabilitate a produsului finit   |                                   |                                  |                    |
| 1. Ambalat pentru vânzare (pe bază de date în timp real)   |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |
| 2. După prima deschidere (pe bază de date în timp real)  |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |
| 3. După diluare sau reconstituire (pe bază de date în timp real)   |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |
| 4. Extinderea termenului de valabilitate pe baza extrapolării unor date privind stabilitatea care nu sunt conforme cu orientările ICH (*)                                    |                                   |                                  | II                 |
| 5. Extinderea perioadei de stocare a unui medicament biologic/imunologic în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat   |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |
| (c) Modificarea condițiilor de stocare ale medicamentelor biologice, dacă studiile de stabilitate nu au fost efectuate în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat |                                   |                                  | II                 |
| (d) Modificare a condițiilor de stocare ale produsului finit sau ale produsului diluat/reconstituit  |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |

**Condiții**

1. Schimbarea nu trebuie să fie provocată de evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz). Acestea trebuie să conțină rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în timp real (pentru întreaga perioadă de valabilitate), în conformitate cu orientările relevante privind stabilitatea, pe cel puțin două loturi la scară pilot<sup>1</sup> ale produsului finit ambalat în materialul de ambalaj autorizat și/sau după prima deschidere sau reconstituire, după caz; dacă este necesar, se includ rezultatele testelor microbiologice corespunzătoare.

<sup>1</sup> Loturile la scară pilot pot fi acceptate dacă sunt însoțite de un angajament privind verificarea termenului de valabilitate a loturilor la scară de producție.

2. Informațiile revizuite referitoare la produs.
3. Copie a specificațiilor aprobate ale produsului finit privind termenul de valabilitate și, dacă este cazul, specificațiile după diluare/reconstituire sau prima deschidere.

(\*) Notă: Extrapolarea nu se aplică în cazul medicamentelor biologice/imunologice.

## B.II.g. Zona optimă de operare

| B.II.g.1. Introducerea unei zone optime de operare noi sau extinderea unei zone optime de operare aprobate pentru produsul finit, excluzând produsele biologice, privind:            | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Una sau mai multe operații ale unității în cadrul procesului de producție a produsului finit, inclusiv analizele de control intermediar și/sau procedurile de testare rezultate. |                                   | 1, 2, 3                          | II                 |
| (b) Proceduri de testare pentru excipienți/substanțe intermediare și/sau produsul finit.   |                                   | 1, 2, 3                          | II                 |

**Documente**

1. Rezultate ale studiilor de dezvoltare a produsului și a procesului de producție (inclusiv evaluarea riscurilor și studii multivariate, după caz) care demonstrează că a avut loc o înțelegere sistematică a atributelor materialului, a parametrilor de proces și a atributelor critice de calitate ale produsului finit.
2. O descriere a zonei optime de operare sub forma unui tabel, inclusiv variabilele (atributele materialului și parametrii de proces, după caz) și intervalele propuse ale acestora.
3. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).

| B.II.g.2. Introducerea unui protocol ulterior aprobării privind gestionarea schimbărilor în legătură cu produsul finit | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|  |                                   | 1, 2                             | II                 |

**Documente**

1. O descriere detaliată a schimbării propuse.
2. Protocol privind gestionarea schimbărilor în legătură cu produsul finit.

| B.II.g.3. Eliminarea unui protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor în legătură cu produsul finit | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|   | 1                                 | 1                                | IA <sub>IN</sub>   |

**Condiții**

1. Eliminarea protocolului aprobat privind gestionarea schimbărilor în legătură cu produsul finit nu este rezultatul unor evenimente neașteptate sau a abaterii de la specificații în timpul punerii în aplicare a schimbării (schimbărilor) descrise în protocol.

**Documente**

1. Justificarea eliminării propuse.

## B.III. MONOGRAFIILE CEP/EST

| B.III.1. Prezentarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană nou sau actualizat:  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| <b>Pentru o substanță activă</b><br><b>Pentru o materie primă/reactiv/substanță intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active</b><br><b>Pentru un excipient</b> |                                   |                                  |                    |
| <b>(a) Certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea europeană</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Certificat nou emis de un producător deja aprobat   | 1, 2, 3, 4, 5, 8                  | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. Certificat actualizat emis de un producător deja aprobat  | 1, 2, 3, 4, 8                     | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA                 |
| 3. Certificat nou emis de un producător nou (înlocuire sau adăugare)   | 1, 2, 3, 4, 5, 8                  | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA <sub>IN</sub>   |
| <b>(b) Certificat de conformitate EST cu Farmacopeea europeană pentru o substanță activă/materie primă/reactiv/substanță intermediară sau excipient</b>                                |                                   |                                  |                    |
| 1. Certificat nou pentru o substanță activă emis de un producător nou sau deja aprobat   | 3, 6                              | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. Certificat nou pentru un materie primă/reactiv/substanță intermediară sau excipient emis de un producător nou sau deja aprobat  | 3, 6                              | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA                 |
| 3. Certificat actualizat emis de un producător deja aprobat  | 7                                 | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA                 |

**Condiții**

1. Eliberarea și perioada de valabilitate a produsului finit rămân neschimbate.
2. Existența unor specificații suplimentare (față de Farmacopeea europeană) nemodificate (excluzând restrângerea) pentru impurități (excluzând solvenții reziduali, dacă respectă ICH/VICH) și de cerințe specifice ale produsului (de exemplu, profiluri de mărime a particulelor, formă polimorfică), dacă este cazul.
3. Procesul de fabricație a substanței active, materiei prime/reactivului/substanței intermediare nu include substanțe de origine umană sau animală pentru care este obligatorie evaluarea datelor privind siguranța virală.
4. În ceea ce privește exclusiv substanța activă, aceasta va fi testată imediat înainte de utilizare dacă certificatul de conformitate cu Farmacopeea europeană nu prevede o perioadă de retestare sau dacă în dosar nu există date privind o perioadă de retestare.
5. Substanța activă/materia primă/reactivul/substanța intermediară nu este sterilă.
6. Substanța nu este inclusă într-un medicament de uz veterinar destinat speciilor de animale susceptibile la EST.
7. Pentru medicamentele de uz veterinar: sursa materialului nu a fost schimbată.
8. Pentru substanțele active din plante: etapele de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și proporția medicament/extract (DER) trebuie să rămână nemodificate.

**Documente**

1. Copie a certificatului de conformitate cu Farmacopeea europeană curent/actualizat.
2. În cazul adăugării unui loc de fabricație, formularul de solicitare a modificării trebuie să prezinte în mod clar producătorii „actuali” și „propuși”, astfel cum sunt menționați în secțiunea 2.5 din formularul de solicitare (pentru partea IA).
3. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD).



4. Dacă este cazul, un document care să indice materialele care intră sub incidența notei pentru *Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor pentru uz uman și veterinar, inclusiv cele utilizate în fabricația substanței active/excipientului*. Următoarele informații vor fi incluse pentru fiecare material de acest tip: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor sursă și modul de utilizare.

Pentru procedura centralizată, aceste informații se includ într-un tabel EST actualizat A (și B, dacă este cazul).

5. Pentru substanța activă – o declarație a persoanei calificate (PC) reprezentând fiecare dintre titularii autorizației de fabricație prezentați în cerere, dacă substanța activă este utilizată ca materie primă, și o declarație a PC a fiecărui titular de autorizație de fabricație indicat în cerere ca fiind responsabil pentru eliberarea loturilor. Aceste declarații trebuie să arate că producătorul (producătorii) substanței active menționat (menționați) în cerere își desfășoară activitatea în conformitate cu orientările detaliate referitoare la buna practică de fabricație a materiilor prime. În anumite circumstanțe poate fi acceptată o declarație unică – a se vedea nota de la modificarea nr. B.II.b.1. De asemenea, este necesară o declarație a PC pentru producția de substanțe intermediare, în timp ce, în ceea ce privește actualizările certificatelor pentru substanțe active și intermediare, declarația PC este necesară doar dacă lista locurilor efective de producție s-a modificat în raport cu versiunea înregistrată anterior a certificatului.

| B.III.2. Schimbare în vederea îndeplinirii prevederilor Farmacopeii europene sau ale farmacopeii unui stat membru  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) <b>Modificarea specificației (specificațiilor) unei substanțe nefarmaceutice în scopul îndeplinirii prevederilor Farmacopeii europene sau ale farmacopeii unui stat membru</b> |                                   |                                  |                    |
| 1. Substanța activă  | 1, 2, 3, 4, 5                     | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. Excipient/materia primă a substanței active   | 1, 2, 4                           | 1, 2, 3, 4, 5                    | IA                 |
| (b) <b>Modificare în cazul unei actualizări a monografiei relevante a Farmacopeii Europene sau a farmacopeii naționale a unui stat membru</b>                                      | 1, 2, 4, 5                        | 1, 2, 3, 4                       | IA                 |
| (c) <b>Modificarea specificațiilor farmacopeii naționale a unui stat membru sau ale Farmacopeii europene</b>   | 1, 4, 5                           | 1, 2, 3, 4                       | IA                 |

#### Condiții

1. Modificarea este efectuată exclusiv în scopul respectării farmacopeii.
2. Alte specificații ale farmacopeii privind proprietățile specifice ale produsului (cum ar fi profilurile de mărime a particulelor, forma polimorfică, bioanalizele, agregatele) rămân nemodificate.
3. Nu există modificări semnificative din punct de vedere calitativ și cantitativ ale impurităților, cu excepția cazului în care specificațiile devin mai stricte.
4. Nu este necesară validarea suplimentară a unei metode farmaceutice noi sau modificate.
5. Pentru substanțele active din plante: etapele de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și proporția medicament/extract (DER) trebuie să rămână nemodificate.

#### Documente

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse.
3. Datele analizei pentru două loturi de producție ale substanței relevante, referitoare la toate testele prevăzute de noua specificație.
4. Date care să demonstreze capacitatea de a controla substanța în conformitate cu monografia, precum o comparație a impurităților potențiale cu nota privind transparența din monografie.
5. Dacă este cazul, datele analizei (sub forma unui tabel comparativ) privind două loturi de producție ale produsului finit conținând substanța în forma care respectă atât specificația curentă, cât și pe cea propusă și, în plus, dacă este cazul, date comparative ale profilului de solubilitate a produsului finit pentru cel puțin un lot pilot. Pentru medicamentele din plante, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea.

*Notă:* Nu este necesar să se notifice autorităților competente o monografie actualizată din Farmacopeea europeană sau dintr-o farmacopee națională a unui stat membru, în cazul în care respectarea monografiei actualizate este pusă în aplicare în termen de șase luni de la data publicării acesteia, iar în dosarul medicamentului autorizat se face trimitere la „ediția curentă”.

## B.IV. DISPOZITIVE MEDICALE

| B.IV.1. Schimbarea unui dispozitiv de măsurare sau de administrare                                    | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care nu constituie parte integrantă din ambalajul primar |                                   |                                  |                    |
| 1. Dispozitiv cu marcaj CE  | 1, 2, 3                           | 1, 2, 4                          | IA <sub>IN</sub>   |
| 2. Dispozitiv fără marcaj CE, doar pentru produse de uz veterinar                                     |                                   | 1, 3, 4                          | IB                 |
| 3. Dispozitiv de administrare de tip spacer pentru inhalatoare cu doze măsurate                       |                                   |                                  | II                 |
| (b) Eliminarea unui dispozitiv  | 4, 5                              | 1, 5                             | IA <sub>IN</sub>   |
| (c) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care constituie parte integrantă din ambalajul primar    |                                   |                                  | II                 |

**Condiții**

1. Dispozitivul de măsurare propus trebuie să administreze cu precizie doza necesară de produs, în conformitate cu posologia aprobată, iar rezultatele acestor studii trebuie să fie disponibile.
2. Noul dispozitiv este compatibil cu medicamentul.
3. Modificarea nu trebuie să conducă la modificări substanțiale ale informațiilor referitoare la produs.
4. Medicamentul poate fi administrat cu precizie.
5. Pentru medicamentele de uz veterinar, dispozitivul nu este esențial pentru siguranța persoanei care administrează produsul.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), o descriere a furnizorului, o schiță detaliată și compoziția materialului din care este confecționat dispozitivul, precum și informațiile revizuite referitoare la produs, dacă sunt necesare.
2. Dovada marcajului CE.
3. Date care atestă exactitatea, precizia și compatibilitatea dispozitivului.
4. Eșantioane ale noului dispozitiv, atunci când este posibil (a se vedea cerințele NTA din statele membre în ceea ce privește eșantioanele).
5. Justificarea eliminării dispozitivului.

Notă: În ceea ce privește B.IV.1.c, se reamintește solicitanților că orice modificare care are ca rezultat o „formă farmaceutică nouă” necesită depunerea unei cereri de extindere.

| B.IV.2. Modificare a parametrilor de specificație și/sau a limitelor unui dispozitiv de măsurare sau administrare pentru medicamente de uz veterinar | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Restrângerea limitelor de specificație   | 1, 2, 3, 4                        | 1, 2                             | IA                 |
| (b) Adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia   | 1, 2, 5                           | 1, 2, 3, 4, 6                    | IA                 |
| (c) Extinderea limitelor de specificație aprobate, cu un efect semnificativ asupra calității globale a dispozitivului                                |                                   |                                  | II                 |
| (d) Eliminarea unui parametru de specificație, cu efecte semnificative asupra calității globale a dispozitivului                                     |                                   |                                  | II                 |
| (e) Adăugarea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate   |                                   | 1, 2, 3, 4, 6                    | IB                 |
| (f) Eliminarea unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru inactual)  |                                   | 1, 2, 5                          | IA                 |

**Condiții**

1. Schimbarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor (de exemplu, în timpul procedurii de solicitare a autorizației de introducere pe piață sau a unei proceduri de modificare de tip II).
2. Modificarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.

3. Orice schimbare trebuie să se situeze în intervalul limitelor curente aprobate.
4. Procedura de testare rămâne aceeași.
5. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
2. Tabel comparativ cu specificațiile curente și propuse.
3. Detalii privind orice metodă analitică nouă și rezumatul datelor de validare.
4. Datele analizei loturilor pentru două loturi de producție, referitoare la toate testele prevăzute de noua specificație.
5. Justificarea/evaluarea riscurilor prin care se arată că parametrul este nesemnificativ.
6. Justificare pentru noul parametru de specificație și noile limite.

| <b>B.IV.3. Schimbare a procedurii de testare a unui dispozitiv de măsurare sau administrare pentru medicamente de uz veterinar</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|--|--|---|---------------------------|
| (a) <b>Modificări minore aduse unei proceduri de testare aprobate</b>  | 1, 2                                     | 1, 2                                    | IA                        |
| (b) <b>Alte modificări aduse procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)</b>   | 1, 3                                     | 1, 2                                    | IA                        |
| (c) <b>Eliminarea unei proceduri de testare dacă există deja o procedură de testare alternativă autorizată</b>                     | 4  | 1                                       | IA                        |

**Condiții**

1. Au fost efectuate studii de validare corespunzătoare, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară.
2. Metoda de analizare trebuie să rămână nemodificată.
3. Metodele noi de testare nu constau într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.
4. Pentru parametrul de specificație există deja o procedură de testare alternativă autorizată, care nu a fost adăugată prin intermediul unei notificări IA/IA(IN).

**Documente**

1. Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz), inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare.
2. Rezultate comparative ale validării sau, dacă este necesar, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.

**B.V. MODIFICĂRI ALE AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ CA URMARE A ALTOR PROCEDURI DE REGLEMENTARE****B.V.a. PMF/VAMF**

| <b>B.V.a.1. Includerea unui dosar standard al plasmei nou și actualizat în dosarul autorizației de introducere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii PMF)</b> | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|---|--|---|---------------------------|
| (a) <b>Prima includere a unui nou dosar standard al plasmei care afectează proprietățile produsului finit</b>   |  |   | II                        |
| (b) <b>Prima includere a unui nou dosar standard al plasmei care nu afectează proprietățile produsului finit</b>  |  | 1, 2, 3, 4                              | IB                        |
| (c) <b>Includerea unui dosar standard al plasmei actualizat/modificat atunci când modificările afectează proprietățile produsului finit</b>                                   |  | 1, 2, 3, 4                              | IB                        |
| (d) <b>Includerea unui dosar standard al plasmei actualizat/modificat atunci când modificările nu afectează proprietățile produsului finit</b>                                | 1  | 1, 2, 3, 4                              | IA <sub>IN</sub>          |

**Condiții**

1. Dosarul standard al plasmei actualizat sau modificat a primit un certificat de conformitate cu legislația Uniunii în condițiile prevăzute de anexa I la Directiva 2001/83/CE.

**Documente**

1. Declarație potrivit căreia certificatul și raportul de evaluare PMF se aplică integral produsului autorizat, titularul PMF a prezentat certificatul PMF, raportul de evaluare și dosarul PMF titularului autorizației de fabricație (dacă titularul autorizației de fabricație este diferit de titularul PMF), iar certificatul și raportul de evaluare PMF înlocuiesc documentele PMF anterioare în cazul acestei autorizații de introducere pe piață.
2. Certificatul și raportul de evaluare PMF.
3. Declarația unui expert în care se prezintă toate modificările PMF certificat și se evaluează impactul potențial al acestora asupra produsului finit, incluzând evaluările riscurilor specifice produsului.
4. Formularul de solicitare a modificării trebuie să prezinte în mod clar certificatul PMF EMEA „actual” și „propus” (numărul de cod) din dosarul autorizației de fabricație. Dacă este necesar, formularul de solicitare a modificării trebuie să indice în mod clar toate celelalte PMF la care se referă medicamentul, chiar dacă acestea nu fac obiectul solicitării.

| B.V.a.2. Includerea unui dosar standard al antigenului vaccinului nou și actualizat în dosarul autorizației de introducere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii VAMF) | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Prima includere a unui nou dosar standard al antigenului vaccinului  |                                   |                                  | II                 |
| (b) Includerea unui dosar standard al antigenului vaccinului actualizat/modificat, atunci când modificările afectează proprietățile produsului finit                                   |                                   | 1, 2, 3, 4                       | IB                 |
| (c) Includerea unui dosar standard al antigenului vaccinului actualizat/modificat, atunci când modificările nu afectează proprietățile produsului finit                                | 1                                 | 1, 2, 3, 4                       | IA <sub>IN</sub>   |

**Condiții**

1. Dosarul standard al antigenului vaccinului actualizat sau modificat a primit un certificat de conformitate cu legislația Uniunii în condițiile prevăzute de anexa I la Directiva 2001/83/CE.

**Documente**

1. Declarație potrivit căreia certificatul și raportul de evaluare VAMF se aplică integral produsului autorizat, titularul VAMF a prezentat certificatul VAMF, raportul de evaluare și dosarul VAMF titularului autorizației de fabricație (dacă titularul autorizației de fabricație este diferit de titularul VAMF), iar certificatul și raportul de evaluare VAMF înlocuiesc documentele VAMF anterioare în cazul acestei autorizații de introducere pe piață.
2. Certificatul și raportul de evaluare VAMF.
3. Declarația unui expert în care se prezintă toate modificările VAMF certificat și se evaluează impactul potențial al acestora asupra produsului finit, incluzând evaluările riscurilor specifice produsului.
4. Formularul de solicitare a modificării trebuie să prezinte în mod clar certificatul VAMF EMEA „actual” și „propus” (numărul de cod) din dosarul autorizației de fabricație. Dacă este necesar, formularul de solicitare a modificării trebuie să indice în mod clar toate celelalte VAMF la care se referă medicamentul, chiar dacă acestea nu fac obiectul solicitării.

B.V.b. *Sesizarea*

| B.V.b.1. Actualizarea dosarului privind calitatea în urma unei decizii a Comisiei în conformitate cu procedurile prevăzute la articolele 30 și 31 din Directiva 2001/83/CE sau la articolele 34 sau 35 din Directiva 2001/82/CE (procedura de sesizare) | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Modificarea aplică măsurile convenite ca urmare a unei sesizări (*)   |                                   | 1                                | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Armonizarea dosarului privind calitatea nu a făcut obiectul sesizării, iar actualizarea are rolul de a armoniza dosarul   |                                   |                                  | II                 |

**Documente**

1. La scrisoarea de intenție a solicitării de modificare se atașează o trimitere la respectiva decizie a Comisiei.

(\*) *Notă:* Se aplică în cazurile în care titularul (titularii) autorizației de introducere pe piață trebuie să ia măsuri pentru a permite statelor membre să respecte decizia Comisiei în termen de 30 de zile după notificare, în conformitate cu articolul 34 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE și articolul 38 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE.

B.V.c. *Protocolul de gestionare a schimbărilor*

| B.V.c.1. Actualizarea dosarului privind calitatea în vederea aplicării modificărilor solicitate de EMEA/autoritatea națională competentă, în urma evaluării unui protocol de gestionare a schimbărilor | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Aplicarea schimbării nu necesită date justificative suplimentare   | 1                                 | 1, 2, 4                          | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Aplicarea schimbării necesită date justificative suplimentare  |                                   | 1, 2, 3, 4                       | IB                 |
| (c) Aplicarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic   |                                   | 1, 2, 3, 4, 5                    | IB                 |

**Condiții**

1. Schimbarea propusă a fost efectuată cu respectarea deplină a protocolului de gestionare a schimbărilor aprobate, care prevede că schimbarea se notifică imediat după ce a fost aplicată.

**Documente**

- Trimiterea la protocolul aprobat de gestionare a schimbărilor.
- O declarație care atestă că schimbarea este conformă cu protocolul aprobat de gestionare a schimbărilor și că rezultatele studiului îndeplinesc criteriile de acceptare specificate în protocol. În plus, o declarație potrivit căreia nu este necesară o evaluare a comparabilității pentru medicamente biologice/imunologice.
- Rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu protocolul aprobat de gestionare a schimbărilor.
- Modificările secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar (prezentate în format EU-CTD sau în formatul pentru produse veterinare prevăzut de NTA, vol. 6B, după caz).
- Copie a specificațiilor aprobate ale substanței active sau ale produsului finit.

**C. SCHIMBĂRI PRIVIND SIGURANȚA, EFICIENȚA ȘI FARMACOVIGILENȚA**

## C.I. MEDICAMENTE DE UZ UMAN ȘI VETERINAR

| C.I.1. Schimbare a rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei sau prospectului în urma unei proceduri în conformitate cu articolele 30 și 31 din Directiva 2001/83/CE sau articolele 34 sau 35 din Directiva 2001/82/CE (procedura de sesizare) | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Medicamentul este inclus în cadrul domeniului de aplicare definit al sesizării (*)   |                                   | 1, 2, 3                          | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Medicamentul nu este inclus în cadrul domeniului de aplicare definit al sesizării, dar modificarea aplică măsurile convenite ca urmare a unei sesizări, iar titularul autorizației de fabricație nu prezintă date suplimentare noi                   |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |
| (c) Medicamentul nu este inclus în cadrul domeniului de aplicare definit al sesizării, dar modificarea aplică măsurile convenite ca urmare a unei sesizări, iar titularul autorizației de fabricație prezintă date suplimentare noi                      |                                   | 1, 3                             | II                 |

**Documente**

1. La scrisoarea de intenție a solicitării de modificare se atașează o trimitere la respectiva decizie a Comisiei și rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta sau prospectul.

2. O declarație potrivit căreia rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul propuse sunt identice în ceea ce privește secțiunile în cauză cu cele anexate deciziei Comisiei privind procedura de sesizare pentru medicamentul de referință.
3. Informațiile revizuite referitoare la produs.

(\*) *Notă:* Se aplică în cazurile în care titularul (titularii) autorizației de introducere pe piață trebuie ia măsuri pentru a permite statelor membre să se respecte decizia Comisiei în termen de 30 de zile de la notificare, în conformitate cu articolul 34 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE și articolul 38 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE.

| C.I.2. Schimbare privind rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta sau prospectul unui medicament generic/hibrid/biosimilar în urma evaluării aceleiași schimbări pentru produsul de referință  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Aplicarea unor modificări pentru care titularii autorizației de fabricație nu au prezentat date suplimentare noi   |                                   | 1, 2                             | IB                 |
| (b) Aplicarea unor modificări care trebuie să fie confirmate de date suplimentare noi ce urmează a fi prezentate de titularii autorizațiilor de fabricație (de exemplu, date privind comparabilitatea) |                                   |                                  | II                 |

#### Documente

1. La scrisoarea de intenție a solicitării de modificare se anexează cererea către EMEA/autoritatea națională competentă, dacă este cazul.
2. Informațiile revizuite referitoare la produs.

| C.I.3. Aplicarea schimbării (schimbărilor) solicitate de EMEA/autoritatea națională competentă în urma evaluării unei restricții urgente din motive 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 articolele 45 și 46 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 sau a modificărilor care reflectă RCP principale ale autorității competente | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Aplicarea unei (unor) schimbări convenite ale formulărilor pentru care titularii autorizației de fabricație nu au prezentat date suplimentare noi   |                                   | 1, 2                             | IB                 |
| (b) Aplicarea unei (unor) schimbări care trebuie să fie confirmată (confirmate) de date suplimentare noi care trebuie prezentate de titularii autorizațiilor de fabricație  |                                   |                                  | II                 |

#### Documente

1. La scrisoarea de intenție a solicitării de modificare se anexează cererea către EMEA/autoritatea națională competentă, însoțită de raportul de evaluare corespunzător, dacă este disponibil.
2. Informațiile revizuite referitoare la produs.

*Notă:* Se reamintește titularilor autorizației de fabricație că, atunci când sunt disponibile informații noi care pot atrage revizuirea autorizației de fabricație, acestea se transmit imediat autorităților competente sub formă de modificare, fără a se aștepta evaluarea lor prin una dintre procedurile menționate mai sus.

| C.I.4. Modificări referitoare la schimbări semnificative ale rezumatului caracteristicilor produsului ca urmare, în special, a unor informații noi referitoare la calitate, preclinice, clinice sau de farmacovigilență | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|   |                                   |                                  | II                 |
| C.I.5. Schimbare a regimului juridic al unui medicament pentru produse autorizate la nivel central  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
| (a) Pentru medicamente generice/hibride/biosimilare, în urma unei schimbări aprobate a regimului juridic al medicamentului de referință   |                                   | 1, 2                             | IB                 |
| (b) Toate celelalte schimbări ale regimului juridic   |                                   |                                  | II                 |

**Documente**

1. La scrisoarea de intenție a solicitării de modificare se anexează dovada autorizării modificării regimului juridic (de exemplu, trimitere la respectiva decizie a Comisiei).
2. Informațiile revizuite referitoare la produs.

Notă: În ceea ce privește produsele autorizate la nivel național aprobate prin intermediul unei proceduri MRP/DCP, schimbarea regimului juridic se va efectua la nivel național (nu prin intermediul unei modificări a procedurii MRP).

| C.I.6. Schimbarea (schimbările) indicației (indicațiilor) terapeutice                 | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Adăugarea unei indicații terapeutice noi sau modificarea unei indicații existente |                                   |                                  | II                 |
| (b) Eliminarea unei indicații terapeutice   |                                   |                                  | IB                 |

Notă: atunci când adăugarea sau modificarea unei indicații terapeutice are loc în contextul aplicării concluziilor unei proceduri de sesizare sau a schimbărilor privind informațiile referitoare la produs ale unui medicament generic/hibrid/biosimilar în urma evaluării aceleiași schimbări pentru produsul de referință, se aplică modificările C.I.1, respectiv C.I.2.

| C.I.7. Eliminarea unei: | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) forme farmaceutice  |                                   | 1, 2                             | IB                 |
| (b) concentrații        |                                   | 1, 2                             | IB                 |

**Documente**

1. O declarație potrivit căreia prezentările produsului rămase sunt adecvate pentru instrucțiunile de dozaj și durata tratamentului menționate în rezumatul caracteristicilor produsului.
2. Informațiile revizuite referitoare la produs.

Notă: În cazurile în care o anumită formă farmaceutică sau concentrație a primit o autorizație de introducere pe piață care este separată de autorizația de introducere pe piață pentru alte forme farmaceutice sau concentrații, eliminarea celei dintâi nu constituie o modificare, ci retragerea autorizației de introducere pe piață.

| C.I.8. Introducerea unui nou sistem de farmacovigilență   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) care nu a fost evaluat de către autoritatea națională competentă/EMEA în ceea ce privește alt produs al aceluiași titular al autorizației de fabricație |                                   |                                  | II                 |
| (b) care a fost evaluat de către autoritatea națională relevantă/EMEA în ceea ce privește alt produs al aceluiași titular al autorizației de fabricație (*) |                                   | 1                                | IB                 |

**Documente**

1. Noua descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență (DDSF).

(\*) Notă: Această modificare este valabilă la situația în care aplicabilitatea unui sistem de farmacovigilență deja evaluat trebuie să fie evaluată în ceea ce privește noua autorizație de fabricație în cauză (de exemplu, în momentul transferului autorizației de fabricație).

| C.I.9. Schimbări aduse unui sistem de farmacovigilență existent, astfel cum este descris în DDSF  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| (a) Schimbarea persoanei calificate pentru farmacovigilență (PCF)   | 1                                 | 1                                | IA <sub>IN</sub>   |
| (b) Schimbări privind informațiile de contact ale PCF   | 1                                 | 2                                | IA <sub>IN</sub>   |
| (c) Schimbarea procedurii de rezervă privind PCF  | 1                                 | 2                                | IA <sub>IN</sub>   |
| (d) Schimbări în cadrul bazei de date privind siguranța (de exemplu, introducerea unei noi baze de date privind siguranța, care să includă transferul colectării datelor privind siguranța și/sau analiza și raportarea către noul sistem)  | 1, 2, 3                           | 2                                | IA <sub>IN</sub>   |
| (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 ICSR (Raportare de caz individuale privind siguranța), bazele de date principale, detectarea semnalelor sau compilarea PSUR (raportare periodice actualizate privind siguranța) sunt subcontractate | 1                                 | 2                                | IA <sub>IN</sub>   |

|   |   |      |                  |
|---|---|------|------------------|
| (f) Eliminarea de proceduri scrise de descriere a activităților de farmacovigilență   | 1 | 2    | IA <sub>IN</sub> |
| (g) Schimbarea locației în care se desfășoară activități privind farmacovigilența   | 1 | 2    | IA <sub>IN</sub> |
| (h) Alte modificări ale DDSF fără urmări asupra funcționării sistemului de farmacovigilență (cum ar fi schimbarea principalelor locații de stocare/arhivare, schimbările administrative, actualizarea acronimelor, modificări aduse la denumirile pentru funcții/proceduri) | 1 | 2    | IA               |
| (i) Schimbări privind un DDFS în urma evaluării acestuia în raport cu alt medicament al aceluiași titular de autorizație de fabricație  | 4 | 2, 3 | IA <sub>IN</sub> |

**Condiții**

1. Sistemul de farmacovigilență propriu-zis rămâne nemodificat.
2. Sistemul de baze de date a fost validat.
3. Transferul de date din alte sisteme de baze de date a fost validat.
4. Modificările DDFS sunt aplicate pentru toate medicamentele ale aceluiași titular de autorizație de fabricație (aceeași versiune DDSF finală).

**Documente**

1. Ultima versiune a DDSF, inclusiv (a) un CV sumar al noii PCF, (b) dova înregistrării PCF în EudraVigilance și (c) o nouă declarație a titularului autorizației de fabricație și a PCF privind disponibilitatea acestora și mijloacele de notificare a reacțiilor adverse, semnate de fiecare dintre aceștia și care reflectă schimbările importante, printre altele, ale organigramei.
2. Ultima versiune a DDSF și/sau ultima versiune a addendumului specific produsului (produselor), după caz. În ceea ce privește litera (b), dacă informațiile de contact ale PCF nu au fost incluse inițial în DDSF, nu este necesară prezentarea unui DDSF actualizat, ci doar a formularului de solicitare/notificării.
3. Referința solicitării/procedurii și produsul pentru care au fost acceptate schimbările.

Notă pentru (i): Evaluarea unui DDSF prezentat împreună cu o nouă AIP/extindere/modificare poate determina schimbări ale respectivului DDSF la solicitarea autorității naționale competente/EMEA. În acest caz, aceste schimbări pot fi introduse în DDSF în legătură cu alte autorizații de introducere pe piață ale aceluiași titular al autorizației de fabricație prin prezentarea unei modificări (grupate) de tipul IA<sub>IN</sub>.

**C.II. MEDICAMENTE DE UZ VETERINAR – SCHIMBĂRI SPECIFICE**

| C.II.1. Modificările în legătură cu schimbarea sau adăugarea unei specii țintă neproducătoare de alimente   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|   |                                   |                                  | II                 |
| C.II.2. Eliminarea unei specii țintă producătoare sau neproducătoare de alimente  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
| (a) Eliminare care se datorează unei probleme de siguranță  |                                   |                                  | II                 |
| (b) Eliminare care nu se datorează unei probleme de siguranță   |                                   | 1, 2                             | IB                 |
| Documente   |                                   |                                  |                    |
| 1. Justificarea eliminării speciei țintă.   |                                   |                                  |                    |
| 2. Informațiile revizuite referitoare la produs.  |                                   |                                  |                    |
| C.II.3. Schimbare privind perioada de așteptare în legătură cu un medicament de uz veterinar  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   |                                   |                                  | II                 |
| C.II.4. Modificări care privesc înlocuirea sau adăugarea unui serotip, a unei tulpini sau a unui antigen sau a unei combinații de serotipuri, tulpini sau antigeni pentru un vaccin de uz veterinar împotriva gripei aviare, febrei aftoase sau a bolii limbii albastre | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   |                                   |                                  | II                 |



| C.II.5. Modificări referitoare la înlocuirea unei tulpini pentru un vaccin de uz veterinar împotriva gripei ecvine | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|  |                                   |                                  | II                 |
| C.II.6. Schimbări ale etichetei sau prospectului care nu au legătură cu rezumatul caracteristicilor produsului     | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|  |                                   |                                  | IB                 |

Notă: Această anexă nu face referire la modificările etichetării sau prospectului care nu au legătură cu rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamente de uz uman, deoarece articolul 61 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE prevede o procedură specifică de notificare pentru astfel de modificări. Deoarece Directiva 2001/82/CE nu conține o dispoziție corespunzătoare privind medicamentele de uz veterinar, aceste modificări sunt reglementate de prezenta modificare.

#### D. PMF/VAMF

| D.1. Schimbarea denumirii și/sau adresei titularului certificatului VAMF  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|   | 1                                 | 1                                | IA <sub>IN</sub>   |
| <b>Condiții</b>   |                                   |                                  |                    |
| 1. Personalitatea juridică a titularului certificatului VAMF nu trebuie să se modifice.   |                                   |                                  |                    |
| <b>Documente</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Un document oficial emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noua denumire sau noua adresă.   |                                   |                                  |                    |
| D.2. Schimbarea denumirii și/sau adresei titularului certificatului PMF   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   | 1                                 | 1                                | IA <sub>IN</sub>   |
| <b>Condiții</b>   |                                   |                                  |                    |
| 1. Personalitatea juridică a titularului certificatului PMF nu trebuie să se modifice.  |                                   |                                  |                    |
| <b>Documente</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Un document oficial emis de un organism oficial competent (de exemplu, Camera de Comerț) în care se menționează noul nume sau noua adresă.   |                                   |                                  |                    |
| D.3. Schimbarea titularului curent al certificatului PMF sau transferul certificatului PMF către un nou titular – respectiv, o altă persoană juridică   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   |                                   | 1, 2, 3, 4, 5, 6                 | IA <sub>IN</sub>   |
| <b>Documente</b>  |                                   |                                  |                    |
| 1. Un document care include datele de identificare (denumire și adresă) ale titularului actual al certificatului PMF (cedentul) și datele de identificare (denumire și adresă) ale persoanei către care se face transferul (cesionarul) împreună cu data propusă a transferului – semnat de ambele societăți. |                                   |                                  |                    |
| 2. Copie a celei mai recente pagini din certificatul PMF numită „Certificat de conformitate cu legislația comunitară pentru dosarul standard al plasmelor (PMF)”.   |                                   |                                  |                    |
| 3. O dovadă a adresei noului titular (extras din registrul comerțului și traducerea în limba engleză a acestuia) – semnată de ambele societăți.   |                                   |                                  |                    |
| 4. Confirmare a transferului către cesionar a documentației complete PMF, începând de la prima certificare a PMF – semnată de ambele societăți.   |                                   |                                  |                    |
| 5. Scrisoare de autorizare care include informațiile de contact ale persoanei responsabile pentru comunicarea între autoritatea competentă și titularul PMF – semnată de cesionar.  |                                   |                                  |                    |
| 6. Scrisoare de angajament privind îndeplinirea tuturor obligațiilor curente și restante (dacă există) – semnată de cesionar.   |                                   |                                  |                    |
| D.4. Schimbare a denumirii și/sau adresei unei unități de transfuzii sanguine, inclusiv a centrelor de colectare a sângelui/plasmei   | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|   | 1, 2                              | 1, 2, 3                          | IA                 |

**Condiții**

1. Personalitatea juridică a unității de transfuzii sangvine nu trebuie să se modifice.
2. Schimbarea va fi de natură administrativă (fuziune, preluare); schimbarea denumirii unității de transfuzii/centrului de colectare cu condiția ca unitatea de transfuzii să rămână aceeași.

**Documente**

1. O declarație semnată potrivit căreia schimbarea nu presupune o modificare a sistemului de asigurare a calității din unitatea de transfuzii.
2. Declarație semnată potrivit căreia lista centrelor de colectare nu va fi modificată.
3. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF.

| D.5. Înlocuirea sau adăugarea unui centru de colectare a sângelui/plasmei la o unitate de transfuzii inclusă deja în PMF | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|  |                                   | 1, 2, 3                          | IB                 |

**Documente**

1. Datele epidemiologice privind markerii virali pentru centrul de colectare a sângelui/plasmei din ultimii 3 ani. Pentru centrele nou deschise sau în cazul în care încă nu există date, o declarație potrivit căreia datele epidemiologice vor fi furnizate în momentul următoarelor actualizări anuale.
2. Declarație potrivit căreia centrul își desfășoară activitatea în aceleași condiții cu celelalte centre aparținând unității de transfuzii, conform contractului standard dintre unitatea de transfuzii și titularul PMF.
3. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF.

| D.6. Eliminarea sau schimbarea regimului (operațional/neoperațional) al unității (unităților)/centrului (centrelor) de colectare a sângelui/plasmei sau de analiză a donărilor și băncilor de plasmă | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|  | 1, 2                              | 1                                | IA                 |

**Condiții**

1. Eliminarea sau schimbarea regimului nu trebuie să aibă loc în urma unor incidente privind BPF.
2. În cazul schimbării regimului de la neoperațional la operațional, unitatea (unitățile)/centrul (centrele) trebuie să îndeplinească cerințele legale referitoare la inspecții.

**Documente**

1. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF.

| D.7. Adăugarea unei noi unități de transfuzii pentru colectarea de sânge/plasmă care nu este inclusă în PMF  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|  |                                   |                                  | II                 |
| D.8. Înlocuirea sau adăugarea unui centru de transfuzii pentru analiza donărilor și/sau a amestecurilor de plasmă la o unitate deja inclusă în PMF | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|  |                                   | 1, 2                             | IB                 |

**Documente**

1. O declarație potrivit căreia testările se desfășoară pe baza aceluiași PSO (proceduri standard de operare) și/sau metode de testare deja acceptate.
2. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF.

| D.9. Adăugarea unei noi unități de transfuzii pentru analiza donărilor și/sau a amestecurilor de plasmă, care nu este inclusă în PMF | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------|
|  |                                   |                                  | II                 |
| D.10. Înlocuirea sau adăugarea unei noi unități sau centru (centre) de depozitare a plasmei  | Condiții care trebuie îndeplinite | Documente care trebuie furnizate | Tipul de procedură |
|  |                                   | 1, 2                             | IB                 |

**Documente**

1. Declarație potrivit căreia centrul de depozitare funcționează pe baza aceluiași PSO ca unitatea deja aprobată.
2. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF.

|   |  |   |                           |
|---|--|---|---------------------------|
| <b>D.11. Eliminarea unei unități sau centru (centre) de depozitare a plasmei</b>  | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   | <b>1</b>                                 | <b>1</b>                                | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>   |  |   |                           |
| 1. Eliminarea nu trebuie să aibă loc în urma unor incidente privind BPF.  |  |   |                           |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF.   |  |   |                           |
| <b>D.12. Înlocuirea sau adăugarea unei organizații specializate în transportul de plasmă</b>  | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   |  | <b>1</b>                                | <b>IB</b>                 |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF, inclusiv o listă a tuturor unităților de transfuzii care apelează la serviciile acestei organizații de transport, un rezumat al procedurilor de efectuare a transportului în condiții corespunzătoare (perioadă, temperatură și respectarea BPF) și confirmarea validării condițiilor de transport. |  |   |                           |
| <b>D.13. Eliminarea unei organizații specializate în transportul de plasmă</b>  | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   | <b>1</b>                                 | <b>1</b>                                | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>   |  |   |                           |
| 1. Eliminarea nu trebuie să aibă loc în urma unor incidente privind BPF.  |  |   |                           |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF.   |  |   |                           |
| <b>D.14. Adăugarea unui kit care poartă marcajul CE de testare individuală a donărilor drept kit de testare nou sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   | <b>1</b>                                 | <b>1, 2</b>                             | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>   |  |   |                           |
| 1. Noul kit de testare poartă marcajul CE.  |  |   |                           |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Lista locațiilor de testare în care este utilizat kitul.   |  |   |                           |
| 2. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF, inclusiv informații actualizate privind testarea, în conformitate cu „Orientările referitoare la cerințele privind datele științifice pentru un PMF”.   |  |   |                           |
| <b>D.15. Adăugarea unui kit care nu poartă marcajul CE de testare individuală a donărilor drept kit de testare nou sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent</b>  | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
| (a) Noul kit de testare nu a mai fost indicat ca aprobat pentru testarea donărilor în PMF pentru niciun centru pentru transfuzii  |  |   | <b>II</b>                 |
| (b) Noul kit de testare a fost indicat ca aprobat pentru testarea donărilor în PMF pentru un alt centru (centre) pentru transfuzii  |  | <b>1, 2</b>                             | <b>IA</b>                 |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Lista centrelor de testare unde kitul este utilizat în mod curent și lista centrelor de testare unde kitul urmează să fie utilizat.  |  |   |                           |
| 2. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF, inclusiv informații actualizate privind testarea, în conformitate cu „Orientările referitoare la cerințele privind datele științifice pentru un PMF”.   |  |   |                           |
| <b>D.16. Schimbarea kitului/metodei utilizate pentru testarea amestecurilor (testul anticorpilor, antigenilor sau testul NAT)</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   |  |   | <b>II</b>                 |
| <b>D.17. Introducerea sau extinderea procedurii de reținere</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   | <b>1</b>                                 | <b>1</b>                                | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>   |  |   |                           |
| 1. Procedura de reținere constituie o procedură mai stringentă (de exemplu, eliberarea este permisă doar după retestarea donatorilor).  |  |   |                           |

|   |  |   |                           |
|---|--|---|---------------------------|
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile relevante actualizate din dosarul PMF, inclusiv justificarea introducerii sau extinderii perioadei de reținere, locațiile în care se aplică această procedură și, în ceea ce privește schimbarea procedurii, o ierarhie decizională incluzând noile condiții. |  |   |                           |
| <b>D.18. Eliminarea perioadei de reținere sau reducerea acesteia.</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   |  | <b>1</b>                                | <b>IB</b>                 |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile relevante actualizate din dosarul PMF.  |  |   |                           |
| <b>D.19. Înlocuirea sau adăugarea de recipiente de stocare a sângelui (pungi, sticle)</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
| <b>(a) Noile recipiente de stocare a sângelui poartă marcajul CE</b>  | <b>1, 2</b>                              | <b>1</b>                                | <b>IA</b>                 |
| <b>(b) Noile recipiente de stocare a sângelui nu poartă marcajul CE</b>   |  |   | <b>II</b>                 |
| <b>Condiții</b>   |  |   |                           |
| 1. Recipientul poartă marcajul CE.  |  |   |                           |
| 2. Criteriile de calitate ale sângelui din recipient rămân nemodificate.  |  |   |                           |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF, inclusiv denumirea recipientului, producătorul, specificațiile soluției anticoagulante, confirmarea marcajului CE și denumirea unităților de transfuzii în care este folosit recipientul.                   |  |   |                           |
| <b>D.20. Schimbare a condițiilor de depozitare/transport</b>  | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
| <b>(a) condiții de depozitare și/sau transport</b>  | <b>1</b>                                 | <b>1</b>                                | <b>IA</b>                 |
| <b>(b) perioada maximă de depozitare a plasmei</b>  | <b>1, 2</b>                              | <b>1</b>                                | <b>IA</b>                 |
| <b>Condiții</b>   |  |   |                           |
| 1. Schimbarea trebuie să reprezinte un regim mai strict al condițiilor de depozitare/transport și să respecte cerințele Farmacopeii europene privind plasma umană destinată fracționării.   |  |   |                           |
| 2. Perioada maximă de depozitare este mai redusă decât cea anterioară.  |  |   |                           |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile și anexele relevante actualizate din dosarul PMF, inclusiv o descriere detaliată a condițiilor noi, confirmarea validării condițiilor de depozitare/transport și denumirea unității (unităților) de transfuzii în care are loc schimbarea (dacă este cazul).  |  |   |                           |
| <b>D.21. Introducerea unui test pentru markeri virali atunci când această acțiune va avea un impact semnificativ asupra evaluării riscului viral</b>  | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   |  |   | <b>II</b>                 |
| <b>D.22. Schimbarea metodei de preparare a amestecului de plasmă (de exemplu, metoda de producție, dimensiunea amestecului, depozitarea eșantioanelor din amestecul de plasmă)</b>  | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   |  | <b>1</b>                                | <b>IB</b>                 |
| <b>Documente</b>  |  |   |                           |
| 1. Secțiunile relevante actualizate din dosarul PMF.  |  |   |                           |
| <b>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”)</b>   | <b>Condiții care trebuie îndeplinite</b> | <b>Documente care trebuie furnizate</b> | <b>Tipul de procedură</b> |
|   |  |   | <b>II</b>                 |