

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****(Text cu relevanță pentru SEE)**

COMISIA COMUNITĂȚILOR EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene,

având în vedere Directiva 2001/82/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la produsele medicamentoase veterinare ⁽¹⁾, în special articolul 39 alineatul (1),având în vedere Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman ⁽²⁾, în special articolul 35 alineatul (1),având în vedere Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente ⁽³⁾, în special articolul 16 alineatul (4) și articolul 41 alineatul (6),

întrucât:

(1) Cadru juridic comunitar referitor la modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață este stabilit în Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 al Comisiei din 3 iunie 2003 privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață eliberată pentru produsele medicamentoase de uz uman și veterinar de o autoritate competentă a unui stat membru ⁽⁴⁾ și Regulamentul (CE) nr. 1085/2003 al Comisiei din 3 iunie 2003 privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață acordată pentru medicamentele de uz uman și veterinar care intră în domeniul de aplicare al Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului ⁽⁵⁾. În lumina experienței practice dobândite prin aplicarea celor două regulamente menționate anterior, este necesar să se recurgă la revizuirea

acestora, în vederea stabilirii unui cadru juridic mai simplu, mai clar și mai flexibil, garantând totodată același nivel de protecție a sănătății publice și a sănătății animalelor.

(2) Procedurile prevăzute de Regulamentele (CE) nr. 1084/2003 și (CE) nr. 1085/2003 trebuie în consecință ajustate, fără a se îndepărta însă de la principiile generale pe care se întemeiază aceste proceduri. Din motive de proporționalitate, medicamentele homeopatice și medicamentele tradiționale din plante, care nu au primit autorizație de introducere pe piață, dar fac obiectul unei proceduri de înregistrare simplificată, ar trebui să rămână în afara domeniului de aplicare a regulamentului.

(3) Modificările aduse medicamentelor pot fi clasificate în diferite categorii, în funcție de nivelul de risc pentru sănătatea publică sau a animalelor și de impactul asupra calității, siguranței și eficacității acestora. Prin urmare, ar trebui stabilite definiții pentru fiecare dintre aceste categorii. Pentru a asigura o previzibilitate sporită, ar trebui instituite și actualizate cu regularitate orientări detaliate privind diferitele categorii de modificări, având în vedere progresele științifice și tehnice și luând în considerare, în special, evoluțiile cu privire la armonizarea internațională. De asemenea, Agenția Europeană pentru Medicamente (denumită în continuare „agenția”) și statele membre ar trebui abilitate să formuleze recomandări privind clasificarea modificărilor neprevăzute.

(4) Ar trebui să se clarifice faptul că anumite schimbări care pot avea cel mai mare impact asupra calității, siguranței și eficacității medicamentelor necesită o evaluare științifică completă, ca și în cazul evaluării noilor cereri de autorizații de introducere pe piață.

(5) Pentru a reduce și mai mult numărul total de proceduri referitoare la modificări și pentru a permite autorităților competente să se concentreze asupra modificărilor care au un impact real asupra calității, siguranței și eficacității, ar trebui introdus un sistem anual de raportare pentru anumite modificări de importanță minoră. Aceste modificări nu ar trebui să necesite aprobare prealabilă și ar trebui să fie notificate în termen de douăsprezece luni de la punerea în aplicare. Cu toate acestea, alte tipuri de modificări de importanță minoră, a căror raportare imediată este necesară pentru supravegherea continuă a medicamentului în cauză nu ar trebui să facă obiectul sistemului anual de raportare.

⁽¹⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 1.

⁽²⁾ JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

⁽³⁾ JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

⁽⁴⁾ JO L 159, 27.6.2003, p. 1.

⁽⁵⁾ JO L 159, 27.6.2003, p. 24.

- (6) Fiecare modificare ar trebui să presupună o prezentare separată. Cu toate acestea, în anumite cazuri, ar trebui să se permită gruparea modificărilor pentru a facilita examinarea modificărilor și pentru a reduce costul administrativ. Gruparea modificărilor condițiilor în cazul mai multor autorizații de introducere pe piață provenind de la același titular de autorizație de introducere pe piață ar trebui permisă numai în măsura în care toate autorizațiile de introducere pe piață în cauză sunt afectate de exact același grup de modificări.
- (7) Pentru a evita suprapunerea inutilă a eforturilor de evaluare a modificărilor condițiilor în cazul mai multor autorizații de introducere pe piață, ar trebui stabilită o procedură de distribuire echitabilă a sarcinilor prin care o autoritate, aleasă dintre autoritățile competente ale statelor membre și agenție, ar trebui să examineze modificarea în numele celorlalte autorități în cauză.
- (8) Ar trebui stabilite dispoziții care să reflecte dispozițiile prevăzute în Directiva 2001/82/CE și Directiva 2001/83/CE în ceea ce privește rolul grupurilor de coordonare instituite în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/82/CE și al articolului 27 din Directiva 2001/83/CE pentru a intensifica cooperarea între statele membre și pentru a permite soluționarea dezacordurilor în ceea ce privește evaluarea anumitor modificări.
- (9) Prezentul regulament ar trebui să clarifice în ce caz se permite titularului unei autorizații de introducere pe piață să pună în aplicare o modificare dată, deoarece o astfel de clarificare este esențială pentru agenții economici.
- (10) Ar trebui să se stabilească o perioadă de tranziție pentru ca toate părțile interesate, în special autoritățile statelor membre și industria, să dispună de timp suficient pentru a se adapta la noul cadru juridic.
- (11) Măsurile prevăzute de prezentul regulament sunt conforme cu avizul Comitetului permanent pentru medicamentele de uz uman și al Comitetului permanent pentru medicamentele de uz veterinar,

ADOPTĂ PREZENTUL REGULAMENT:

CAPITOLUL I

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 1

Obiectul și domeniul de aplicare

- (1) Prezentul regulament stabilește dispoziții privind examinarea modificării condițiilor următoarelor autorizații de

introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar:

- (a) autorizații acordate în conformitate cu Directiva 87/22/CEE a Consiliului ⁽¹⁾, articolele 32 și 33 din Directiva 2001/82/CE, articolele 28 și 29 din Directiva 2001/83/CE și Regulamentul (CE) nr. 726/2004;
- (b) autorizații acordate ca urmare a unei trimeri la procedurile prevăzute la articolele 36, 37 și 38 din Directiva 2001/82/CE sau la articolele 32, 33 și 34 din Directiva 2001/83/CE, care a condus la o armonizare completă.
- (2) Prezentul regulament nu se aplică transferurilor unei autorizații de introducere pe piață de la un titular de autorizație de introducere pe piață (denumit în continuare „titular”) la altul.
- (3) Capitolul II se aplică numai modificărilor condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate în conformitate cu Directiva 87/22/CEE, capitolul 4 din Directiva 2001/82/CE sau capitolul 4 din Directiva 2001/83/CE.
- (4) Capitolul III se aplică numai modificărilor condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 (denumite în continuare „autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată”).

Articolul 2

Definiții

În sensul prezentului regulament, se aplică următoarele definiții:

1. „modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață” sau „modificare” înseamnă o modificare a conținutului informațiilor sau documentelor menționate la:
 - (a) articolul 12 alineatul (3), articolele 13, 13a, 13b, 13c, 13d și 14 din Directiva 2001/82/CE și în anexa I la această directivă, precum și la articolul 31 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 în cazul medicamentelor de uz veterinar;
 - (b) articolul 8 alineatul (3), articolele 9, 10, 10a, 10b, 10c și 11 din Directiva 2001/83/CE și în anexa I la această directivă, articolul 6 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, la articolul 7 alineatul (1) litera (a) și articolul 34 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽²⁾ și la articolul 7 și articolul 14 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului ⁽³⁾, în cazul medicamentelor de uz uman;

⁽¹⁾ JO L 15, 17.1.1987, p. 38.

⁽²⁾ JO L 378, 27.12.2006, p. 1.

⁽³⁾ JO L 324, 10.12.2007, p. 121.

2. „modificare de importanță minoră de tip IA” înseamnă o modificare care are doar un impact minim sau niciun impact asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului în cauză;
3. „modificare de importanță majoră de tip II” înseamnă o modificare care nu reprezintă o extindere și care poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză;
4. „extindere a unei autorizații de introducere pe piață” sau „extindere” înseamnă o modificare care este menționată în anexa I și care îndeplinește condițiile stabilite în aceasta;
5. „modificare de importanță minoră de tip IB” înseamnă o modificare care nu este nici modificare de importanță minoră de tip IA, nici modificare de importanță majoră de tip II și nici extindere;
6. „stat membru în cauză” înseamnă un stat membru a cărui autoritate competentă a acordat o autorizație de introducere pe piață pentru medicamentul în cauză;
7. „autoritate relevantă” înseamnă:
 - (a) autoritatea competentă din fiecare stat membru în cauză;
 - (b) în cazul autorizațiilor de introducere pe piață prin procedura centralizată, agenția;
8. „restricție urgentă din motive de siguranță” înseamnă o modificare provizorie a informațiilor referitoare la produs ca urmare a apariției de noi informații care pot afecta utilizarea în siguranță a produsului, în special cu privire la unul sau mai multe din următoarele elemente din sumarul caracteristicilor produsului: indicații terapeutice, posologie, contraindicații, avertismente, specie țintă și perioade de retragere.

Articolul 3

Clasificarea modificărilor

- (1) În raport cu orice modificare care nu reprezintă o extindere, se aplică clasificarea prevăzută în anexa II.
- (2) O modificare care nu reprezintă o extindere și a cărei clasificare este nedeterminată după aplicarea normelor

prevăzute de prezentul regulament, ținând seama de orientările menționate la articolul 4 alineatul (1) litera (a), precum și, după caz, de orice recomandări emise în conformitate cu articolul 5, se consideră, din oficiu, o modificare de importanță minoră de tip IB.

(3) Prin derogare de la alineatul (2), o modificare care nu reprezintă o extindere și a cărei clasificare este nedeterminată după aplicarea normelor prevăzute de prezentul regulament, se consideră o modificare de importanță majoră de tip II în următoarele cazuri:

(a) la cererea titularului atunci când prezintă modificarea;

(b) în cazul în care autoritatea competentă a statului membru de referință menționată la articolul 32 din Directiva 2001/82/CE și articolul 28 din Directiva 2001/83/CE (denumit în continuare „stat membru de referință”), prin consultare cu celelalte state membre în cauză, sau, în cazul unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, agenția, stabilește, în urma evaluării validității unei notificări, în conformitate cu articolul 9 alineatul (1) sau articolul 15 alineatul (1) și luând în considerare recomandările emise în conformitate cu articolul 5, că modificarea poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză.

Articolul 4

Orientări

(1) După consultarea statelor membre, a agenției și a părților interesate, Comisia elaborează:

(a) orientări detaliate privind diferitele categorii de modificări;

(b) orientări privind aplicarea procedurilor prevăzute în capitolele II, III și IV din prezentul regulament, precum și documentația care trebuie prezentată în conformitate cu aceste proceduri.

(2) Orientările menționate la alineatul (1) litera (a) se întocmesc până la data menționată la articolul 28 al doilea paragraf și se actualizează cu regularitate, ținând cont de recomandările emise în conformitate cu articolul 5, precum și de progresul științific și tehnic.

Articolul 5

Recomandări privind modificările neprevăzute

(1) Anterior prezentării sau examinării unei modificări a cărei clasificare nu este prevăzută de prezentul regulament, un titular sau o autoritate competentă a unui stat membru poate solicita grupului de coordonare menționat la articolul 31 din Directiva 2001/82/CE sau la articolul 27 din Directiva 2001/83/CE (denumit în continuare „grupul de coordonare”) sau, în cazul unei modificări a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, agenției, să emită o recomandare privind clasificarea modificării.

Recomandarea menționată la primul paragraf este în concordanță cu orientările menționate la articolul 4 alineatul (1) litera (a). Recomandarea se emite în termen de 45 de zile după primirea cererii și se transmite titularului, agenției și autorităților competente din toate statele membre.

(2) Agenția și cele două grupuri de coordonare menționate la alineatul (1) cooperează pentru a asigura coerența recomandărilor emise în conformitate cu alineatul respectiv și publică respectivele recomandări, după eliminarea tuturor informațiilor cu caracter confidențial din punct de vedere comercial.

Articolul 6

Modificări care conduc la revizuirea informațiilor referitoare la produs

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

Articolul 7

Gruparea modificărilor

(1) Atunci când se notifică sau solicită mai multe modificări, pentru fiecare modificare solicitată se prezintă o notificare sau o cerere separată, în conformitate cu capitolele II, III și IV.

(2) Prin derogare de la alineatul (1), se aplică următoarele:

(a) atunci când se notifică în același timp și aceleași autorități competente aceleași modificări de importanță minoră de tip IA a condițiilor unei sau mai multor autorizații de introducere pe piață de către același titular, o singură notificare poate acoperi toate modificări, în conformitate cu articolele 8 și 14;

(b) atunci când se prezintă în același timp mai multe modificări ale condițiilor aceleiași autorizații de introducere pe piață, o singură prezentare poate acoperi toate aceste modificări, cu condiția ca modificările în cauză să se încadreze într-unul din cazurile menționate în anexa III sau, dacă nu se încadrează în unul din aceste cazuri, cu condiția ca autoritatea competentă a statului membru de referință, prin consultare cu celelalte state membre în cauză sau, în cazul unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, agenția, să accepte să supună modificările respective aceleiași proceduri.

Prezentarea menționată la primul paragraf, litera (b) se efectuează prin intermediul următoarelor:

— o notificare unică, în conformitate cu articolele 9 și 15, atunci când cel puțin una din modificări este o modificare de importanță minoră de tip IB și toate modificările sunt modificări de importanță minoră;

— o cerere unică, în conformitate cu articolele 10 și 16, atunci când cel puțin una din modificări este o modificare de importanță majoră de tip II și niciuna dintre modificări nu reprezintă o extindere;

— o cerere unică, în conformitate cu articolul 19, atunci când cel puțin una dintre modificări reprezintă o extindere.

CAPITOLUL II

MODIFICĂRI ALE AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ACORDATE ÎN CONFORMITATE CU DIRECTIVA 87/22/CEE, CAPITOLUL 4 DIN DIRECTIVA 2001/82/CE SAU CAPITOLUL 4 DIN DIRECTIVA 2001/83/CE

Articolul 8

Procedura de notificare a modificărilor de importanță minoră de tip IA

(1) În cazul unei modificări de importanță minoră de tip IA, titularul prezintă simultan tuturor autorităților relevante o notificare care conține elementele menționate în anexa IV. Notificarea se prezintă în termen de douăsprezece luni de la punerea în aplicare a modificării.

Cu toate acestea, notificarea este prezentată imediat după punerea în aplicare a modificării în cazul modificărilor de importanță minoră care necesită notificare imediată pentru supravegherea continuă a medicamentului în cauză.

(2) În termen de 30 de zile de la primirea notificării, se iau măsurile prevăzute la articolul 11.

*Articolul 9***Procedura de notificare a modificărilor de importanță minoră de tip IB**

(1) Titularul prezintă simultan tuturor autorităților relevante o notificare care conține elementele menționate în anexa IV.

Dacă notificarea îndeplinește cerința menționată la primul paragraf, autoritatea competentă a statului membru de referință, în urma consultării cu celelalte state membre în cauză, confirmă primirea unei notificări valabile.

(2) În cazul în care, în termen de 30 de zile de la data confirmării de primire a unei notificări valabile, autoritatea competentă a statului membru de referință nu a trimis titularului un aviz nefavorabil, notificarea se consideră acceptată de către toate autoritățile relevante.

În cazul în care notificarea este acceptată de către autoritatea competentă a statului membru de referință, se iau măsurile prevăzute la articolul 11.

(3) În cazul în care autoritatea competentă a statului membru de referință consideră că notificarea nu poate fi acceptată, ea informează titularul și celelalte autorități relevante, precizând motivele pe care se întemeiază avizul său nefavorabil.

În termen de 30 de zile de la primirea unui aviz nefavorabil, titularul poate prezenta tuturor autorităților relevante o notificare modificată pentru a ține seama în mod corespunzător de motivele prevăzute în avizul respectiv.

Dacă titularul nu modifică notificarea în conformitate cu al doilea paragraf, notificarea se consideră respinsă de către toate autoritățile relevante și se iau măsurile prevăzute la articolul 11.

(4) În cazul în care a fost prezentată o notificare modificată, autoritatea competentă a statului membru de referință o evaluează în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și se iau măsurile prevăzute la articolul 11.

*Articolul 10***Procedura „de aprobare prealabilă” aplicabilă modificărilor de importanță majoră de tip II**

(1) Titularul prezintă simultan tuturor autorităților relevante o cerere care conține documentele menționate în anexa IV.

Dacă cererea îndeplinește cerințele menționate la primul paragraf, autoritatea competentă a statului membru de referință confirmă primirea unei cereri valabile și informează titularul, precum și celelalte autorități relevante, că procedura începe de la data acestei confirmări.

(2) În termen de 60 de zile de la confirmarea de primire a unei cereri valabile, autoritatea competentă a statului membru de referință pregătește un raport de evaluare și o decizie privind cererea, care se comunică celorlalte autorități relevante.

Autoritatea competentă a statului membru de referință poate reduce termenul prevăzut la primul paragraf, având în vedere urgența problemei în cauză, sau îl poate prelungi la 90 de zile pentru modificările enumerate în partea 1 a anexei V.

Termenul menționat la primul paragraf este de 90 de zile pentru modificările enumerate în partea 2 a anexei V.

(3) În termenele prevăzute la alineatul (2), autoritatea competentă a statului membru de referință poate solicita titularului furnizarea unor informații suplimentare într-un termen stabilit de autoritatea competentă respectivă. În acest caz:

(a) autoritatea competentă a statului membru de referință informează celelalte autorități competente în cauză cu privire la solicitarea sa de informații suplimentare;

(b) procedura se suspendă până la furnizarea acestor informații suplimentare;

(c) autoritatea competentă a statului membru de referință poate prelungi termenul menționat la alineatul (2).

(4) Fără a aduce atingere dispozițiilor articolului 13 și în termen de 30 de zile de la data primirii deciziei și a raportului de evaluare menționate la alineatul (2), autoritățile relevante recunosc decizia și informează autoritatea competentă a statului membru de referință cu privire la aceasta.

Dacă, în cursul perioadei menționate la primul paragraf, o autoritate relevantă nu și-a exprimat dezacordul în conformitate cu articolul 13, decizia se consideră recunoscută de către autoritatea relevantă respectivă.

(5) În cazul în care decizia menționată la alineatul (2) a fost recunoscută de toate autoritățile relevante în conformitate cu alineatul (4), se iau măsurile prevăzute la articolul 11.

Articolul 11

Măsurile de încheiere a procedurilor menționate la articolele 8-10

(1) În cazul în care se face o trimitere la prezentul articol, autoritatea competentă a statului membru de referință ia următoarele măsuri:

(a) informează titularul și celelalte autorități relevante dacă modificarea este acceptată sau respinsă;

(b) în cazul în care modificarea este respinsă, informează titularul și celelalte autorități relevante cu privire la motivele respingerii;

(c) informează titularul și celelalte autorități relevante dacă modificarea necesită vreo modificare a deciziei de acordare a autorizației de introducere pe piață.

(2) În cazul în care se face o trimitere la prezentul articol, fiecare autoritate relevantă, dacă este cazul și în termenul stabilit la articolul 23 alineatul (1), modifică decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață în conformitate cu modificarea acceptată.

Articolul 12

Vaccinurile antigripale de uz uman

(1) Prin derogare de la articolul 10, procedura menționată la alineatele (2)-(6) se aplică examinării modificărilor care privesc schimbările aduse substanței active în scopul actualizării anuale a unui vaccin antigripal de uz uman.

(2) Titularul prezintă simultan tuturor autorităților relevante o cerere care conține documentele menționate în anexa IV.

Dacă cererea îndeplinește cerințele menționate la primul paragraf, autoritatea competentă a statului membru de referință confirmă primirea unei cereri valabile și informează titularul, precum și celelalte autorități relevante, că procedura începe de la data acestei confirmări.

(3) În termen de 30 de zile de la confirmarea de primire a unei cereri valabile, autoritatea competentă a statului membru

de referință pregătește un raport de evaluare și o decizie privind cererea, care se comunică celorlalte autorități relevante.

(4) În termenul menționat la alineatul (3), autoritatea competentă a statului membru de referință poate solicita titularului furnizarea unor informații suplimentare. Autoritatea informează celelalte autorități relevante cu privire la aceasta.

(5) În termen de 12 zile de la data primirii deciziei și a raportului de evaluare menționate la alineatul (3), autoritățile relevante recunosc decizia și informează autoritatea competentă a statului membru de referință cu privire la aceasta.

(6) În cazul în care autoritatea competentă a statului membru de referință solicită acest lucru, titularul transmite datele clinice și datele referitoare la stabilitatea medicamentului tuturor autorităților relevante în termen de 12 zile de la expirarea termenului prevăzut la alineatul (5).

Autoritatea competentă a statului membru de referință evaluează datele menționate la primul paragraf și elaborează proiectul unei decizii finale în termen de 7 zile după primirea datelor. Celelalte autorități relevante recunosc decizia finală respectivă în termen de 7 zile de la data primirii acesteia și adoptă o decizie în conformitate cu decizia finală.

Articolul 13

Grupul de coordonare și arbitrajul

(1) În cazul în care nu este posibilă recunoașterea unei decizii în conformitate cu articolul 10 alineatul (4) sau aprobarea unui aviz în conformitate cu articolul 20 alineatul (8) litera (b) din cauza unui risc potențial grav pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor de uz uman sau, în cazul medicamentelor de uz veterinar, din cauza unui risc potențial grav pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, o autoritate relevantă solicită ca subiectul dezacordului să fie de îndată comunicat grupului de coordonare.

Partea în dezacord furnizează o declarație detaliată a motivelor care justifică poziția sa tuturor statelor membre în cauză, precum și solicitantului.

(2) Articolul 33 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/82/CE sau articolul 29 alineatele (3), (4) și (5) din Directiva 2001/83/CE se aplică subiectului dezacordului menționat la alineatul (1).

CAPITOLUL III

**MODIFICĂRILE AUTORIZAȚIILOR DE INTRODUCERE PE
PIAȚĂ PRIN PROCEDURA CENTRALIZATĂ***Articolul 14***Procedura de notificare a modificărilor de importanță
minoră de tip IA**

(1) În cazul unei modificări de importanță minoră de tip IA, titularul prezintă agenției o notificare care conține elementele menționate în anexa IV. Notificarea se prezintă în termen de douăsprezece luni de la punerea în aplicare a modificării.

Cu toate acestea, notificarea este prezentată imediat după punerea în aplicare a modificării în cazul modificărilor de importanță minoră care necesită notificare imediată pentru supravegherea continuă a medicamentului în cauză.

(2) În termen de 30 de zile de la primirea notificării, se iau măsurile prevăzute la articolul 17.

*Articolul 15***Procedura de notificare a modificărilor de importanță
minoră de tip IB**

(1) Titularul prezintă agenției o notificare care conține elementele menționate în anexa IV.

Dacă notificarea îndeplinește cerința menționată la primul paragraf, agenția confirmă primirea unei notificări valabile.

(2) În cazul în care în termen de 30 de zile de la data confirmării primirii unei notificări valabile, agenția nu a trimis titularului un aviz nefavorabil, avizul său se consideră favorabil.

În cazul în care avizul agenției privind notificarea este favorabil, se iau măsurile prevăzute la articolul 17.

(3) În cazul în care agenția consideră că notificarea nu poate fi acceptată, aceasta informează titularul, precizând motivele pe care se întemeiază avizul său nefavorabil.

În termen de 30 de zile de la primirea unui aviz nefavorabil, titularul poate transmite agenției o notificare modificată pentru

a ține seama în mod corespunzător de motivele prevăzute în avizul respectiv.

Dacă titularul nu modifică notificarea în conformitate cu al doilea paragraf, notificarea se consideră respinsă și se iau măsurile prevăzute la articolul 17.

(4) În cazul în care a fost prezentată o notificare modificată, agenția o evaluează în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și se iau măsurile prevăzute la articolul 17.

*Articolul 16***Procedura „de aprobare prealabilă” aplicabilă modificărilor
de importanță majoră de tip II**

(1) Titularul prezintă agenției o cerere care conține elementele menționate în anexa IV.

Dacă cererea îndeplinește cerințele menționate la primul paragraf, agenția confirmă primirea unei cereri valabile.

(2) Agenția emite un aviz privind cererea valabilă menționată la alineatul (1) în termen de 60 de zile de la data primirii sale.

Agenția poate reduce termenul menționat la primul paragraf, având în vedere urgența problemei în cauză, sau îl poate prelungi la 90 de zile pentru modificările enumerate în partea 1 a anexei V.

Termenul menționat la primul paragraf este de 90 de zile pentru modificările enumerate în partea 2 a anexei V.

(3) În termenele prevăzute la alineatul (2), agenția poate solicita titularului furnizarea unor informații suplimentare într-un termen stabilit de către agenție. Procedura se suspendă până în momentul în care se furnizează aceste informații suplimentare. În acest caz, agenția poate prelungi termenul menționat la alineatul (2).

(4) Avizului privind cererea valabilă i se aplică articolul 9 alineatele (1) și (2) și articolul 34 alineatele (1) și (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

În termen de 15 zile de la adoptarea avizului final privind cererea valabilă, se iau măsurile prevăzute la articolul 17.

Articolul 17

Măsurile de încheiere a procedurilor menționate la articolele 14-16

(1) În cazul în care se face o trimitere la prezentul articol, agenția ia următoarele măsuri:

(a) informează titularul și Comisia dacă avizul său privind modificarea este favorabil sau nefavorabil;

(b) dacă avizul său privind modificarea este nefavorabil, informează titularul și Comisia cu privire la motivele avizului respectiv;

(c) informează titularul și Comisia dacă modificarea necesită vreo modificare a deciziei de acordare a autorizației de introducere pe piață.

(2) În cazul în care se face o trimitere la prezentul articol, dacă este cazul, pe baza unei propuneri din partea agenției și în termenul stabilit la articolul 23 alineatul (1), Comisia modifică decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață și actualizează în consecință Registrul comunitar al medicamentelor prevăzut la articolul 13 alineatul (1) și la articolul 38 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Articolul 18

Vaccinurile antigripale de uz uman

(1) Prin derogare de la articolul 16, procedura menționată la alineatele (2)-(7) se aplică examinării modificărilor care privesc schimbările aduse substanței active în scopul actualizării anuale a unui vaccin antigripal de uz uman.

(2) Titularul prezintă agenției o cerere care conține elementele menționate în anexa IV.

Dacă cererea îndeplinește cerințele menționate la primul paragraf, agenția confirmă primirea unei cereri valabile și informează titularul că procedura începe de la data acestei confirmări.

(3) În termen de 45 de zile de la confirmarea de primire a unei cereri valabile, agenția emite un aviz cu privire la cerere.

(4) În termenul menționat la alineatul (3), agenția poate solicita titularului furnizarea unor informații suplimentare.

(5) Agenția prezintă de îndată Comisiei avizul său.

Dacă este necesar și pe baza avizului respectiv, Comisia adoptă o decizie privind modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață și informează titularul cu privire la aceasta.

(6) La cerere, titularul transmite agenției datele clinice și datele referitoare la stabilitatea medicamentului în termen de 12 zile de la expirarea termenului menționat la alineatul (3).

Agenția evaluează datele menționate la primul paragraf și își dă avizul final în termen de 10 zile de la data primirii datelor. Agenția comunică avizul său final Comisiei și titularului în termen de trei zile de la data emiterii avizului său final.

(7) Dacă este necesar și pe baza unei propuneri din partea agenției, Comisia modifică decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață și actualizează în consecință Registrul comunitar al medicamentelor prevăzut la articolul 13 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

CAPITOLUL IV

SECȚIUNEA 1

Proceduri speciale

Articolul 19

Extinderile autorizațiilor de introducere pe piață

(1) O cerere de extindere a autorizației de introducere pe piață este evaluată în conformitate cu aceeași procedură folosită pentru autorizația inițială de introducere pe piață la care se referă.

(2) Unei extinderi i se acordă fie o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu aceeași procedură folosită pentru acordarea autorizației inițiale de introducere pe piață la care se referă, fie este inclusă în respectiva autorizație de introducere pe piață.

Articolul 20

Procedura de distribuire echitabilă a sarcinilor

(1) Prin derogare de la articolul 7 alineatul (1) și articolele 9, 10, 15 și 16, în cazul în care o modificare de importanță minoră de tip IB, o modificare de importanță majoră de tip II sau un grup de modificări în cazurile menționate la articolul 7 alineatul (2) litera (b) care nu conține nicio extindere se referă la mai multe autorizații de introducere pe piață deținute de același titular, titularul acestor autorizații poate urma procedura menționată la alineatele (3)-(9) din prezentul articol.

(2) În sensul alineatelor (3)-(9), „autoritate de referință” înseamnă una din următoarele autorități:

(a) agenția, în cazul în care cel puțin una din autorizațiile de introducere pe piață menționate la alineatul (1) este o autorizație de introducere pe piață prin procedura centralizată;

(b) autoritatea competentă a unui stat membru în cauză care a fost aleasă de către grupul de coordonare, ținând seama de o recomandare a titularului, în celelalte cazuri.

(3) Titularul transmite tuturor autorităților relevante o cerere care conține elementele enumerate în anexa V, indicând autoritatea de referință recomandată.

Dacă cererea îndeplinește cerințele menționate la primul paragraf, grupul de coordonare alege o autoritate de referință, iar respectiva autoritate de referință confirmă primirea unei cereri valabile.

În cazul în care autoritatea de referință aleasă este autoritatea competentă a unui stat membru care nu a acordat o autorizație de introducere pe piață pentru toate medicamentele afectate de cerere, grupul de coordonare poate solicita o altă autoritate relevantă care să asiste autoritatea de referință în evaluarea cererii respective.

(4) Autoritatea de referință emite un aviz privind cererea valabilă menționată la alineatul (3), respectând următoarele termene:

(a) 60 de zile de la data confirmării de primire a unei cereri valabile, în cazul modificărilor de importanță minoră de tip IB sau a modificărilor de importanță majoră de tip II;

(b) 90 zile de la data confirmării de primire a unei cereri valabile, în cazul modificărilor enumerate în partea 2 a anexei V.

(5) Autoritatea de referință poate reduce termenul menționat la alineatul (4) litera (a), având în vedere urgența problemei în cauză, sau îl poate prelungi la 90 de zile pentru modificările enumerate în partea 1 a anexei V.

(6) În termenele prevăzute la alineatul (4), autoritatea de referință poate solicita titularului furnizarea unor informații

suplimentare într-un termen stabilit de autoritatea de referință. În acest caz:

(a) autoritatea de referință informează celelalte autorități relevante cu privire la solicitarea sa de informații suplimentare;

(b) procedura se suspendă până la furnizarea acestor informații suplimentare;

(c) autoritatea de referință poate prelungi termenul menționat la alineatul (4) litera (a).

(7) Avizului privind cererea valabilă menționat la alineatul (4) i se aplică articolul 9 alineatele (1), (2) și (3) și articolul 34 alineatele (1), (2) și (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 atunci când autoritatea de referință este agenția.

În cazul în care avizul privind o cerere valabilă este favorabil:

(a) Comisia modifică, dacă este cazul, autorizațiile de introducere pe piață prin procedura centralizată în cauză și actualizează în consecință Registrul comunitar al medicamentelor prevăzut la articolul 13 alineatul (1) și articolul 38 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 în termen de 30 de zile de la primirea avizului final și pe baza unei propuneri din partea agenției;

(b) statele membre în cauză, în termen de 30 de zile de la primirea avizului final al agenției, aprobă avizul final respectiv, informează autoritatea de referință, și anume agenția, cu privire la aceasta și modifică, în consecință, dacă este cazul, autorizațiile de introducere pe piață în cauză, cu excepția cazului în care se declanșează o procedură de sesizare în conformitate cu articolul 35 din Directiva 2001/82/CE sau articolul 31 din Directiva 2001/83/CE în termen de 30 de zile de la primirea avizului final.

(8) În cazul în care autoritatea de referință este autoritatea competentă a unui stat membru:

(a) transmite avizul său privind cererea valabilă titularului și tuturor autorităților relevante;

(b) fără a aduce atingere articolului 13 și în termen de 30 de zile de la data primirii avizului, autoritățile relevante aprobă avizul respectiv, informează autoritatea de referință și modifică în consecință autorizațiile de introducere pe piață în cauză.

(9) La cererea autorității de referință, statul membru în cauză furnizează informațiile referitoare la autorizațiile de introducere pe piață afectate de modificare, în scopul verificării valabilității cererii și emiterii unui aviz referitor la cererea valabilă.

Articolul 21

Situația de pandemie de gripă la specia umană

(1) Prin derogare de la articolele 12, 18 și 19, în cazul unei pandemii cu virus gripal al speciei umane, recunoscută în mod corespunzător de Organizația Mondială a Sănătății sau de Comunitate în cadrul Deciziei nr. 2119/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului ⁽¹⁾, autoritățile relevante sau, în cazul autorizațiilor de introducere pe piață prin procedura centralizată, Comisia, pot, în mod excepțional și provizoriu, să accepte modificarea condițiilor unei autorizații de introducere pe piață a unui vaccin antigripal de uz uman în cazul în care lipsesc anumite date clinice sau paraclinice.

(2) În cazul în care o modificare este acceptată în conformitate cu alineatul (1), titularul transmite datele clinice și paraclinice care lipsesc într-un termen stabilit de către autoritatea relevantă.

Articolul 22

Restricții urgente din motive de siguranță

(1) Dacă, în eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor de uz uman sau, în cazul medicamentelor de uz veterinar, în eventualitatea unui risc pentru sănătatea oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, titularul ia de urgență măsuri restrictive din motive de siguranță, din propria sa inițiativă, acesta informează toate autoritățile relevante și, în cazul unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, Comisia.

În cazul în care, în termen de 24 de ore de la primirea informațiilor respective, nu se ridică nicio obiecție de către autoritățile relevante și nici de către Comisie, în cazul unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, restricțiile urgente din motive de siguranță se consideră acceptate.

(2) În eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor de uz uman sau, în cazul medicamentelor de uz veterinar, în eventualitatea unui risc pentru sănătatea

oamenilor sau a animalelor sau pentru mediu, autoritățile relevante sau, în cazul unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, Comisia, pot impune de urgență titularului măsuri restrictive din motive de siguranță.

(3) În cazul în care o restricție urgentă este luată din motive de siguranță de către titular sau impusă de către o autoritate competentă sau de Comisie, titularul prezintă cererea de modificare corespunzătoare în termen de 15 zile de la data inițierii restricției respective.

SECȚIUNEA 2

Modificări la decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață și punerea în aplicare

Articolul 23

Modificări la decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață

(1) Modificarea deciziei de acordare a autorizației de introducere pe piață ca urmare a procedurilor stabilite în capitolele II și III se efectuează:

(a) în termen de treizeci de zile de la primirea informațiilor menționate la articolul 11 alineatul (1) litera (c) și articolul 17 alineatul (1) litera (c), în cazul în care modificarea în cauză duce la o prelungire cu șase luni a termenului menționat la articolul 13 alineatele (1) și (2) din Regulamentul (CEE) nr. 1768/92 al Consiliului ⁽²⁾, în conformitate cu articolul 36 din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006;

(b) în termen de șase luni de la primirea informațiilor menționate la articolul 11 alineatul (1) litera (c) și articolul 17 alineatul (1) litera (c), în cazul modificărilor de importanță majoră de tip II și a modificărilor de importanță minoră de tip IA care nu necesită notificare imediată pentru supravegherea continuă a medicamentului în cauză;

(c) în termen de 6 luni de la primirea informațiilor menționate la articolul 11 alineatul (1) litera (c) și articolul 17 alineatul (1), litera (c) în celelalte cazuri.

(2) În cazul în care o decizie de acordare a unei autorizații de introducere pe piață este modificată ca urmare a procedurilor stabilite în capitolele II, III și IV, autoritatea relevantă, sau Comisia, în cazul autorizațiilor de introducere pe piață prin procedura centralizată, comunică fără întârziere titularului decizia modificată.

⁽¹⁾ JO L 268, 3.10.1998, p. 1.

⁽²⁾ JO L 182, 2.7.1992, p. 1.

*Articolul 24***Punerea în aplicare a modificărilor**

(1) O modificare de importanță minoră de tip IA poate fi pusă în aplicare în orice moment înainte de încheierea procedurilor menționate la articolele 8 și 14.

În cazul în care o notificare privind una sau mai multe modificări de importanță minoră de tip IA este respinsă, titularul încetează aplicarea modificării (modificărilor) în cauză imediat după primirea informațiilor menționate la articolul 11 alineatul (1) litera (a) și la articolul 17 alineatul (1) litera (a).

(2) Modificările de importanță minoră de tip IB pot fi puse în aplicare doar în următoarele cazuri:

(a) după ce autoritatea competentă a statului membru de referință a informat titularul că a acceptat notificarea, în conformitate cu articolul 9, sau după ce notificarea se consideră acceptată, în conformitate cu articolul 9 alineatul (2);

(b) după ce agenția a informat titularul că avizul său menționat la articolul 15 este favorabil, sau după ce avizul respectiv se consideră favorabil, în conformitate cu articolul 15 alineatul (2);

(c) după ce autoritatea de referință menționată la articolul 20 a informat titularul că avizul său este favorabil.

(3) Modificările de importanță majoră de tip II pot fi puse în aplicare doar în următoarele cazuri:

(a) la 30 de zile de la data la care autoritatea competentă a statului membru de referință a informat titularul că a acceptat modificarea, în conformitate cu articolul 10, cu condiția ca documentele necesare pentru modificarea adusă autorizației de introducere pe piață să fi fost furnizate statelor membre în cauză;

(b) după ce Comisia a modificat decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață în conformitate cu modificarea acceptată și a notificat titularul cu privire la aceasta;

(c) la 30 de zile de la data la care autoritatea de referință menționată la articolul 20 a informat titularul că avizul său final este favorabil, cu excepția cazului în care a fost inițiată o procedură de arbitraj în conformitate cu articolul 13 sau o procedură de sesizare în conformitate cu articolul 35 din Directiva 2001/82/CE sau cu articolul 31 din Directiva 2001/83/CE.

(4) O extindere poate fi pusă în aplicare numai după ce autoritatea relevantă, sau, în cazul unor extinderi a unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, Comisia, a modificat decizia de acordare a autorizației de introducere pe piață în conformitate cu extinderea aprobată și a notificat titularul cu privire la aceasta.

(5) Restricțiile urgente din motive de siguranță și modificările referitoare la aspectele legate de siguranță sunt puse în aplicare într-un termen convenit de către titular și autoritatea relevantă, iar, în cazul unei autorizații de introducere pe piață prin procedura centralizată, de Comisie.

Prin derogare de la primul paragraf, restricțiile urgente din motive de siguranță și modificările referitoare la aspecte legate de siguranță care privesc autorizațiile de introducere pe piață acordate în conformitate cu capitolul 4 din Directiva 2001/82/CE sau capitolul 4 din Directiva 2001/83/CE sunt puse în aplicare într-un termen convenit de titular și autoritatea competentă a statului membru de referință, în consultare cu celelalte autorități relevante.

CAPITOLUL V

DISPOZIȚII FINALE*Articolul 25***Monitorizare continuă**

La cererea unei autorități relevante, titularul furnizează fără întârziere orice informații referitoare la punerea în aplicare a unei modificări date.

*Articolul 26***Revizuire**

În termen de doi ani de la data menționată la articolul 28 al doilea paragraf, serviciile Comisiei evaluează aplicarea prezentului regulament în ceea ce privește clasificarea modificărilor în vederea propunerii oricăror modificări necesare pentru a adapta anexele I, II și V luând în considerare progresele tehnice și științifice.

*Articolul 27***Abrogare și dispoziții tranzitorii**

(1) Regulamentele (CE) nr. 1084/2003 și (CE) nr. 1085/2003 se abrogă.

Trimiterile la regulamentele abrogate se interpretează ca trimiteri la prezentul regulament.

(2) Prin derogare de la alineatul (1), Regulamentele (CE) nr. 1084/2003 și (CE) nr. 1085/2003 continuă să se aplice notificărilor sau cererilor valabile pentru modificările aflate în curs de examinare la data menționată la articolul 28 al doilea paragraf.

*Articolul 28***Intrarea în vigoare**

Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Prezentul regulament se aplică de la 1 ianuarie 2010.

Prin derogare de la paragraful al doilea, recomandările privind modificările neprevăzute menționate la articolul 5 pot fi solicitate, emise și publicate de la data intrării în vigoare menționată la primul paragraf.

Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.

Adoptat la Bruxelles, 24 noiembrie 2008.

Pentru Comisie
Günter VERHEUGEN
Vicepreședinte

ANEXA I

Extinderile autorizațiilor de introducere pe piață

1. Modificări ale substanței (substanțelor) active:

- (a) înlocuirea unei substanțe (substanțelor) chimice active printr-o sare/un complex de ester/un derivat diferit, având aceeași fracțiune terapeutică, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;
- (b) înlocuirea cu un izomer diferit, cu un amestec de izomeri diferit, a unui amestec cu un izomer izolat (de exemplu, înlocuirea unui amestec racemic cu un singur enantiomer) în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;
- (c) înlocuirea unei substanțe biologice active cu una având o structură moleculară ușor diferită în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ, cu excepția:
 - modificărilor substanței active a unui vaccin sezonier, pre-pandemic sau pandemic contra gripei speciei umane;
 - înlocuirii sau adăugării unui serotip, tulpini sau antigen sau a unei combinații de serotipuri, tulpini sau antigeni pentru un vaccin veterinar contra gripei aviare sau gripei ecvine, febrei aftoase sau bolii limbii albastre;
 - înlocuirii unei tulpini pentru un vaccin veterinar contra gripei ecvine;
- (d) modificarea vectorului utilizat pentru producerea antigenului sau a materialului sursă, inclusiv a unei bănci de celule dominante noi, dintr-o sursă diferită, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;
- (e) utilizarea unui nou ligand sau mecanism de cuplare pentru un medicament radiofarmaceutic, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;
- (f) schimbarea solventului de extracție sau a raportului dintre ingredientul fitofarmaceutic și preparatul medicamentos fitofarmaceutic, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ.

2. Schimbări ale dozei, ale formei farmaceutice și ale căii de administrare:

- (a) schimbarea biodisponibilității;
- (b) schimbarea farmacocineticii, de exemplu a procentului de eliberare;
- (c) modificarea unei doze/concentrații sau adăugarea uneia noi;
- (d) modificarea unei forme farmaceutice sau adăugarea uneia noi;
- (e) modificarea unei căi de administrare sau adăugarea uneia noi ⁽¹⁾.

3. Alte schimbări aduse medicamentelor de uz veterinar destinate administrării la animalele producătoare de alimente: schimbarea sau adăugarea speciilor țintă.

⁽¹⁾ Pentru administrarea pe cale parenterală, este necesar să precizeze distincția dintre calea intraarterială, intravenoasă, intramusculară, subcutanată și alte căi. Pentru administrarea la păsări de curte, calea respiratorie, cea orală și cea oculară (nebulizare) utilizate pentru vaccinare se consideră căi de administrare echivalente.

ANEXA II

Clasificarea modificărilor

1. Următoarele modificări se clasifică ca modificări de importanță minoră de tip IA:
 - (a) modificări de natură pur administrativă care se referă la identitatea și datele de contact ale:
 - titularului;
 - fabricantului sau furnizorului oricărei materii prime, reactiv, substanțe intermediare sau active utilizate în procesul de fabricare sau în produsul finit;
 - (b) modificări referitoare la dezactivarea oricărui loc de fabricație, inclusiv pentru o substanță activă, intermediară sau produs finit, loc de ambalare, producător responsabil pentru eliberarea loturilor, loc de control al loturilor;
 - (c) modificări referitoare la modificări minore aduse unei proceduri de testare fizico-chimice aprobate, în cazul în care procedura actualizată se dovedește a fi cel puțin echivalentă cu procedura de testare anterioară, au fost efectuate studiile de validare corespunzătoare și rezultatele arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară;
 - (d) modificări referitoare la modificări aduse specificațiilor substanței active sau unui excipient în vederea respectării unei actualizări a monografiei relevante din Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru, dacă schimbarea este efectuată exclusiv în scopul conformării la farmacopee iar specificațiile referitoare la proprietățile specifice ale produsului rămân neschimbate;
 - (e) modificări referitoare la modificări aduse materialului de ambalaj care nu se află în contact cu produsul finit, care nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea medicamentului;
 - (f) modificări referitoare la înăsprirea limitelor de specificație, dacă schimbarea nu reprezintă o consecință a unui angajament luat în cadrul unei evaluări anterioare destinate examinării limitelor specificațiilor, și nu reprezintă rezultatul unor evenimente neprevăzute survenite în cursul fabricării.
2. Următoarele modificări se clasifică ca modificări de importanță majoră de tip II:
 - (a) modificări referitoare la adăugarea unei noi indicații terapeutice sau la modificarea unei indicații existente;
 - (b) modificări referitoare la modificări semnificative ale rezumatului caracteristicilor produsului datorate în special unor noi rezultate preclinice, clinice, sau referitoare la calitate sau farmacovigilență;
 - (c) modificări referitoare la schimbări care se situează în afara domeniului de specificații, limite sau criterii de acceptare aprobate;
 - (d) modificări referitoare la schimbări substanțiale aduse procesului de fabricație, formulării, specificațiilor sau profilului impurităților substanței active sau a medicamentului finit, care pot avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză;
 - (e) modificări referitoare la modificări intervenite în procesul sau locurile de fabricație ale substanței active pentru un medicament biologic;
 - (f) modificări referitoare la introducerea unui nou spațiu experimental sau extinderea unui spațiu aprobat, dacă acestea au fost realizate în conformitate cu orientările științifice relevante la nivel european și internațional;
 - (g) modificări care privesc schimbarea sau adăugarea unei specii țintă care nu este folosită ca sursă de alimente;

- (h) 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 veterinar contra gripei aviare sau gripei ecvine, febrei aftoase sau bolii limbii albastre;
 - (i) modificări referitoare la înlocuirea unei tulpini pentru un vaccin veterinar contra gripei ecvine;
 - (j) modificările substanței active a unui vaccin sezonier, pre-pandemic sau pandemic contra gripei speciei umane;
 - (k) modificări referitoare la schimbări aduse perioadei de retragere pentru un medicament de uz veterinar.
-

ANEXA III

Condiții de îndeplinit pentru gruparea modificărilor menționate la articolul 7 alineatul (2) litera (b)

1. Una din modificările grupului este o extindere a unei autorizații de introducere pe piață.
 2. Una din modificările grupului este o modificare de importanță majoră de tip II; toate celelalte modificări din grup sunt modificări care decurg din această modificare de importanță majoră de tip II.
 3. Una din modificările grupului este o modificare de importanță minoră de tip IB; toate celelalte modificări ale grupului sunt modificări care decurg din această modificare de importanță minoră de tip IB.
 4. Toate modificările grupului se referă exclusiv la schimbări de natură administrativă aduse rezumatului caracteristicilor produsului, etichetei și prospectului însoțitor.
 5. Toate modificările grupului sunt schimbări aduse dosarului principal al substanței active, dosarului principal pentru antigenii destinați vaccinurilor sau dosarului principal al produselor din plasmă.
 6. Toate modificările grupului se referă la un proiect care vizează îmbunătățirea procesului de fabricație și calitatea medicamentului în cauză sau a substanței (substanțelor) sale active.
 7. Toate modificările grupului sunt schimbări care afectează calitatea unui vaccin contra pandemiei de gripă la specia umană.
 8. Toate modificările grupului sunt schimbări aduse sistemului de farmacovigilență menționat la literele (ia) și (n) ale articolului 8 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE sau la literele (k) și (o) ale articolului 12 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE.
 9. Toate modificările grupului decurg dintr-o anumită restricție urgentă din motive de siguranță și prezentată în conformitate cu articolul 22.
 10. Toate modificările grupului se referă la punerea în aplicare a unei anumite clase de etichetare.
 11. Toate modificările grupului decurg din evaluarea unui anumit raport actualizat periodic al siguranței.
 12. Toate modificările grupului decurg dintr-un anumit studiu de post-autorizare realizat sub supravegherea titularului.
 13. Toate modificările grupului decurg dintr-o obligație specifică realizată în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
 14. Toate modificările grupului decurg dintr-o procedură specifică sau condiție realizată în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) sau cu articolul 39 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, articolul 22 din Directiva 2001/83/CE sau articolul 26 alineatul (3) din Directiva 2001/82/CE.
-

ANEXA IV

Elementele care trebuie prezentate

1. O listă a tuturor autorizațiilor de introducere pe piață afectate de notificare sau de cerere.
2. O descriere a tuturor modificărilor prezentate, inclusiv:
 - (a) în cazul modificărilor de importanță minoră de tip IA, data punerii în aplicare a fiecărei modificări descrise;
 - (b) în cazul modificărilor de importanță minoră de tip IA care nu necesită notificare imediată, o descriere a tuturor modificărilor de importanță minoră de tip IA, a condițiilor autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață în cauză efectuate în cursul ultimelor douăsprezece luni și care nu au făcut deja obiectul unei notificări.
3. Toate documentele necesare indicate în orientările menționate la articolul 4 alineatul (1) litera (b).
4. Atunci când o modificare constituie originea sau consecința altor modificări aduse condițiilor aceleiași autorizații de introducere pe piață, o descriere a relației existente între aceste modificări.
5. În cazul modificărilor aduse autorizațiilor de introducere pe piață prin procedura centralizată, taxa aferentă prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 297/95 al Consiliului ⁽¹⁾.
6. În cazul modificărilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate de autoritățile competente ale statelor membre:
 - (a) o listă a statelor membre cu indicarea, dacă este cazul, a statului membru de referință;
 - (b) taxele aferente prevăzute în reglementările interne aplicabile în statele membre în cauză.

⁽¹⁾ JO L 35, 15.2.1995, p. 1.

ANEXA V

PARTEA 1

Modificări care privesc schimbarea sau adăugarea indicațiilor terapeutice.

PARTEA 2

1. Modificări care privesc schimbarea sau adăugarea unei specii țintă care nu este folosită ca sursă de alimente.
 2. 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 veterinar contra gripei aviare, febrei aftoase sau bolii limbii albastre.
 3. Modificări referitoare la înlocuirea unei tulpini pentru un vaccin veterinar contra gripei ecvine.
-