

NOTA DE FUNDAMENTARE
la proiectul de Ordin al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor cu privire la
aprobarea Regulamentului privind introducerea variațiilor post
înregistrare a medicamentelor de uz veterinar

1. Denumirea sau numele autorului și, după caz, a/al participanților la elaborarea proiectului actului normativ

Proiectul de ordin al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor cu privire la aprobarea Regulamentului privind introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar.

2. Condițiile ce au impus elaborarea proiectului actului normativ

2.1. Temeiul legal sau, după caz, sursa proiectului actului normativ

Proiectul de ordin este elaborat în temeiul acțiunii nr.45 din Cluster 2, anexa A, al Hotărârii Guvernului nr. 306/2025 cu privire la aprobarea Programului național de aderare a Republicii Moldova la Uniunea Europeană pentru anii 2025-2029.

Elaborarea proiectului este determinată de necesitatea alinierii cadrului normativ național la cerințele europene, și anume introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar care au fost înregistrate în Republica Moldova.

În acest context, proiectul de ordin are drept scop transpunerea prevederilor Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/17 al Comisiei din 8 ianuarie 2021 de stabilire a unei liste cu variațiile care nu necesită evaluare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/163 al Comisiei din 30 ianuarie 2025, CELEX: 02021R0017, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, Seria L 7, din 11 ianuarie 2021.

La fel, prezentul Ordin transpune parțial Ghidul privind detaliile clasificării modificărilor care necesită evaluare în conformitate cu articolul 62 din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru medicamentele veterinare și privind documentația care trebuie depusă în temeiul acestor modificări (EMA/CMDv/7381/2021 Rev.4).

Astfel, prin prevederile prezentului proiect de ordin se intenționează preluarea listei cu variații care nu necesită evaluare și listei cu variații care necesită evaluare.

Obiectivul principal al proiectului de ordin este de a stabili listele cu modificări ale medicamentelor de uz veterinar înregistrate în Republica Moldova care nu necesită și care necesită evaluare.

2.2. Descrierea situației actuale și a problemelor care impun intervenția, inclusiv a cadrului normativ aplicabil și a deficiențelor/lacunelor normative

În prezent legislația națională are reglementate foarte superficial acțiunile care sunt necesare de a fi realizate de către deținătorii certificatelor de înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, în situațiile când este necesară efectuarea unor variații post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar. Astfel, Legea nr.119/2018 cu privire la medicamentele de uz veterinar, menționează, cităm:

Articolul 4.

.....

(2) În cazul în care un medicament de uz veterinar a fost înregistrat inițial în conformitate cu prevederile art.8–11, orice adăugare privind speciile, concentrațiile, formele farmaceutice, căile de administrare, prezentările suplimentare, precum și orice alte variații și extinderi trebuie să fie înregistrate, de asemenea, conform procedurii stabilite la art. 8–11. Clasificatorul tipurilor de

variații și extinderi ale medicamentelor de uz veterinar înregistrate se aprobă de Agenție.

La fel, prin Ordinul nr. 197 din 14.05.2019 "cu privire la aprobarea Regulamentului cu privire la gestionarea variațiilor și extinderilor medicamentelor de uz veterinar" Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor a aprobat în trecut principii de reglementare și gestionare a variațiilor și extinderilor medicamentelor de uz veterinar. Totuși prevederile Ordinului nr. 197/2019 se constată a fi depășite și nu sunt în conformitate cu prevederile similare Uniunii Europene - Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/17.

3. Obiectivele urmărite și soluțiile propuse

3.1. Principalele prevederi ale proiectului și evidențierea elementelor noi

Prevederile din proiect stabilesc cerințe sanitare veterinare privind modul de depunere a cererilor, examinare, clasificare și gestionare a variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, în particular:

La Anexa nr.1 din proiectul de ordin se menționează despre Regulamentul cu privire la introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar;

La Anexa nr.2 din proiectul de ordin se menționează despre lista cu variații care nu necesită evaluare;

La Anexa nr.3 din proiectul de ordin se menționează despre lista cu variații care necesită evaluare;

La Anexa nr.4 din proiectul de ordin se menționează despre modelul cererii necesar a fi remis ANSA pentru introducerea variațiilor post înregistrare la termenii înregistrării de stat a medicamentelor de uz veterinar.

3.2. Opțiunile alternative analizate și motivele pentru care acestea nu au fost luate în considerare

În proiectul de Ordin prenotat nu au fost identificate opțiuni alternative decât cea de aprobare a proiectului dat, reieșind din faptul că prevederile propuse vin să ajusteze și să completeze/perfecționeze cadrul normativ național conform practicilor UE.

Totodată, este necesară aprobarea proiectului de ordin prenotat, în scopul reglementării procedurii de depunere a cererilor, examinare, clasificare și gestionare a variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar.

4. Analiza impactului de reglementare

4.1. Impactul asupra sectorului public

Aprobarea proiectului de ordin va consolida cadrul normativ național privind procedurile de depunere a cererilor, examinare, clasificare și gestionare a variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar.

Impactul asupra sectorului public va fi unul benefic pe termen lung. Societatea publică urmează să beneficieze de medicamente de uz veterinar mai calitative, urmare a controlului strict asupra tuturor modificărilor realizate de către deținătorul certificatului de înregistrare asupra medicamentelor de uz veterinar.

4.2. Impactul financiar și argumentarea costurilor estimative

Implementarea prevederilor proiectului de ordin nu necesită cheltuieli din bugetul de stat.

4.3. Impactul asupra sectorului privat

Implementarea prevederilor proiectului de ordin nu trebuie să aibă un impact financiar asupra sectorului privat.

4.4. Impactul social

Prevederile proiectului de ordin trebuie să aibă un impact pozitiv asupra sănătății societății din considerentul că acesta conține reglementări speciale pentru protecția consumatorului.

4.4.1. Impactul asupra datelor cu caracter personal

Nu prezintă impact.

4.4.2. Impactul asupra echității și egalității de gen

Nu prezintă impact.

4.5. Impactul asupra mediului

Nu prezintă impact.

4.6. Alte impacturi și informații relevante

Impact asupra procesului de aderare la Uniunea Europeană:

Aprobarea proiectului de ordin reprezintă un pas pozitiv în armonizarea legislației naționale cu acquis-ul UE în domeniul siguranței alimentelor prin aprobarea acțiunii nr.45 din anexa A, Cluster 2, al Hotărârii Guvernului nr. 306/2025 cu privire la aprobarea Programului național de aderare a Republicii Moldova la Uniunea Europeană pentru anii 2025-2029.

5. Compatibilitatea proiectului actului normativ cu legislația UE

5.1. Măsuri normative necesare pentru transpunerea actelor juridice ale UE în legislația națională

Proiectul de ordin vizează armonizarea legislației naționale cu legislația UE și transpune total prevederile Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/17 al Comisiei din 8 ianuarie 2021 de stabilire a unei liste cu variațiile care nu necesită evaluare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/163 al Comisiei din 30 ianuarie 2025, CELEX: 02021R0017, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, Seria L 7, din 11 ianuarie 2021.

La fel, prezentul Ordin transpune parțial Ghidul privind detaliile clasificării modificărilor care necesită evaluare în conformitate cu articolul 62 din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru medicamentele veterinare și privind documentația care trebuie depusă în temeiul acestor modificări (EMA/CMDv/7381/2021 Rev.4).

5.2. Măsuri normative care urmăresc crearea cadrului juridic intern necesar pentru implementarea legislației UE

Proiectul de ordin vizează armonizarea legislației naționale cu legislația UE și transpune total prevederile Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2021/17 al Comisiei din 8 ianuarie 2021.

La fel, prezentul Ordin transpune parțial Ghidul privind detaliile clasificării modificărilor care necesită evaluare în conformitate cu articolul 62 din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru medicamentele veterinare.

6. Avizarea și consultarea publică a proiectului actului normativ

În conformitate cu prevederile articolului 8 lit. a) și articolul 9 alin. (1) și (2) din Legea nr. 239/2008 privind transparența în procesul decizional, proiectul urmează a fi supus procedurii de avizare. Pentru respectarea prevederilor legale privind transparența în procesul de consultare publică, a fost plasat anunțul privind inițierea procesului de elaborare a proiectului de ordin și consultările publice a acestuia, pe pagina web oficială a Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor, compartimentul „Transparență”, „Proiecte supuse consultărilor publice” și poate fi accesat la următorul link: <https://www.ansa.gov.md/transparenata/anunt-privind-initierea-elaborarii-deciziilor.html>.

Termenul limită pentru prezentarea propunerilor părților interesate pe marginea proiectului de Ordin a fost data de 22 mai 2026. În vederea respectării prevederilor legislației în vigoare proiectul urmează a fi supus avizării și consultării publice cu autoritățile publice, conform prevederilor art. 32 din Legea 100/2017 cu privire la actele normative, fiind plasat pe pagina

web a Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor www.ansa.gov.md la compartimentul Transparență/Proiecte supuse consultărilor publice.

7. Concluziile expertizelor

Proiectul urmează a fi supus expertizei juridice în conformitate cu procedura stabilită în Legea nr.100/2017 cu privire la actele normative. Implementarea ordinului nu necesită modificarea Legii bugetului și nu generează impact bugetar.

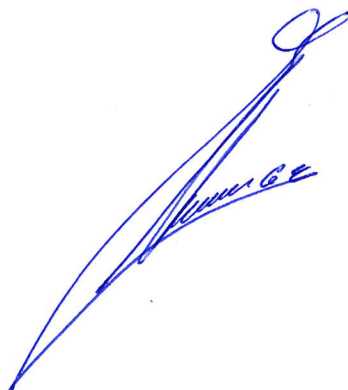
8. Modul de încorporare a actului în cadrul normativ existent

Aprobarea proiectului de ordin se încadrează în procesul de implementare a acțiunilor din Programul național de aderare a Republicii Moldova la Uniunea Europeană pentru anii 2025-2029.

9. Măsurile necesare pentru implementarea prevederilor proiectului actului normativ

Prezentul proiect de ordin va fi implementat de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor în conformitate cu reglementările aprobate.

Director general interimar



Alexandr MANCIU

**AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU
SIGURANȚA ALIMENTELOR**

MD-2009, mun. Chișinău, str. M. Kogălniceanu,
nr.63

Republica Moldova

Tel.: +(373) 22 264 644, +(373) 22 264 640



**NATIONAL FOOD SAFETY
AGENCY**

63 Mihail Kogălniceanu Str., MD-2009, Chișinău
Republic of Moldova

Phone: +(373) 22 264 644, +(373) 22 264 640

ORDINUL

mun. Chișinău

” _____ ” _____ 20 _____

Nr. _____

**Cu privire la aprobarea Regulamentului
privind introducerea variațiilor post
înregistrare a medicamentelor de uz veterinar**

UE

În temeiul din art. 4. alin. (2) din Legea nr. 119/2018 cu privire la medicamentele de uz veterinar, a Legii nr. 112/2014 pentru ratificarea Acordului de Asociere între Republica Moldova, pe de o parte, și Uniunea Europeană și Comunitatea Europeană a Energiei Atomice și statele membre ale acestora, pe de altă parte, a acțiunii nr. 45 din anexa A, Cluster 2, al Hotărârii Guvernului nr. 306/2025 cu privire la aprobarea Programului național de aderare a Republicii Moldova la Uniunea Europeană pentru anii 2025-2029,

Prezentul Ordin transpune Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17 al Comisiei din 8 ianuarie 2021 de stabilire a unei liste cu variațiile care nu necesită evaluare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/163 al Comisiei din 30 ianuarie 2025, (CELEX: 02021R0017), publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, Seria L 7, din 11 ianuarie 2021.

La fel, prezentul Ordin transpune parțial Ghidul privind detaliile clasificării modificărilor care necesită evaluare în conformitate cu articolul 62 din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru medicamentele veterinare și privind documentația care trebuie depusă în temeiul acestor modificări (EMA/CMDv/7381/2021 Rev.4),

ORDON:

1. Se aprobă:

1.1 Regulamentul cu privire la introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, conform anexei nr. 1 la prezentul ordin;

- 1.2 Lista cu variații care nu necesită evaluare, conform anexei nr. 2 la prezentul ordin;
- 1.3 Lista cu variații care necesită evaluare, conform anexei nr. 3 la prezentul ordin;
- 1.4 Modelul standardizat ale formularului cererii pentru introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, conform anexei nr. 4 la prezentul ordin.
2. Depunerea de către solicitanți a cererilor pentru introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar va avea loc la Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor prin Sistemul informațional automatizat de gestionare și eliberare a actelor permissive – SIA GEAP (link: <https://actpermisiv.gov.md/#/home>).
3. Evaluarea primară și evaluarea științifică a cererii și materialelor de suport pentru realizarea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, va fi realizată de către Direcția control medicamente de uz veterinar și hrană pentru animale și corespunzător de către Comisia medicamentelor de uz veterinar.
4. Achitarea de către solicitanți a tarifelor pentru serviciile prestate de către Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor va fi efectuată în conformitate cu tarifele stabilite conform anexei nr. 2 din Hotărârea Guvernului nr. 90/2019 privind Metodologia de calculare a tarifelor la serviciile prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor, precum și a Nomenclatorului serviciilor prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor și a tarifelor la acestea.
5. Se pune în sarcina Direcției control medicamente de uz veterinar și hrană pentru animale aducerea la cunoștință a prezentului ordin către operatorii cu activități în domeniul înregistrării medicamentelor de uz veterinar.
6. Se abrogă Ordinul directorului general al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor nr.197 din 14.05.2019 ”cu privire la aprobarea Regulamentului cu privire la gestionarea variațiilor și extinderilor medicamentelor de uz veterinar”.
7. Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al Republicii Moldova și intră în vigoare la data intrării în vigoare a Legii nr.196/2024 privind sănătatea animală.
8. Prezentul ordin se abrogă la data aderării Republicii Moldova la Uniunea Europeană.

Director general

Prezentul ordin este elaborat de către Direcția control medicamente de uz veterinar și hrana pentru animale.

_____ Ludmila KOVALIOV

Coordonat:

Director general adjunct _____ Alexandr MANCIU

Șef al Direcției control medicamente
de uz veterinar și hrană pentru animale _____ Victor PÎSLARU

Șef al Direcției generale juridice _____ Dumitru CEBOTARI

Regulamentul **cu privire la introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz** **veterinar**

Secțiunea 1

Obiect și domeniu de aplicare

1. Regulamentul cu privire la introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar (în continuare - Regulament), stabilește norme detaliate privind procedura de evaluare a variațiilor a medicamentelor de uz veterinar care au fost înregistrate în Republica Moldova în conformitate cu prevederile art. 5-11 din Legea nr.119/2018 cu privire la medicamentele de uz veterinar.

2. În sensul prezentului Regulament, se aplică noțiunile din Legea nr.119/2018 cu privire la medicamentele de uz veterinar, precum și următoarele:

variație - o modificare a condițiilor certificatului de înregistrare pentru un medicament de uz veterinar, astfel cum se menționează la art. 4. alin. (2) din Legea nr. 119/2018;

variație care nu necesită evaluare (VNRA) - o modificare, clasificată ca VNRA care se regăsește în lista din anexa nr.2;

variație care necesită evaluare (VRA) - o modificare clasificată ca VRA care nu se regăsește în lista din anexa nr.3.

Secțiunea 2

Abrevieri

VNRA - variație care nu necesită evaluare (eng. variations not requiring assessment);

VRA - variație care necesită evaluare (eng. variations requiring assessment);

CEP – certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană;

ASMF - Dosarul standard al substanței active (eng. Active Substance Master File);

DSSF - Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență;

VAMF - Dosarul standard al antigenului vaccinal (eng. Vaccine Antigen Master File);

PTMF - Dosarul standard al tehnologiei de platformă (eng. Platform Technology Master File);

VICH - Cooperarea internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (eng. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products);

EST - encefalopatia spongiformă transmisibilă;

PC - persoana calificată;
PGM - protocol aprobat de gestionare a modificărilor;
Marcaj CE - Conformitate europeană;
RCM - Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar;
GMP - Bunele Practici de Fabricație (eng. Good Manufacturing Practice);
EMA - Agenția Europeană pentru Medicamente (eng. European Medicines Agency).

Secțiunea 3

Procedura de depunere a cererilor pentru variații

3. Pentru orice variație post înregistrare a medicamentului de uz veterinar, deținătorul certificatului de înregistrare a medicamentului de uz veterinar sau o persoană împuternicită de acesta, depune în format electronic o cerere la Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor (în continuare - Agenția).
4. Depunerea cererilor pentru introducerea modificărilor post înregistrare la termenii înregistrării de stat a medicamentelor de uz veterinar are loc la Agenție prin Sistemul informațional automatizat de gestionare și eliberare a actelor permissive – SIA GEAP (link: <https://actpermisiv.gov.md/#/home>).
5. Cererea menționată la pct. 3, conform modelului din anexa nr. 4, trebuie să fie însoțită de:
 - (a) datele menționate la art. 9 din Legea nr. 119/2018 care sunt relevante pentru variație;
 - (b) datele certificatelor de înregistrare a medicamentului de uz veterinar afectate de cerere, după caz;
 - (c) în cazul în care variația conduce la variații subsecvente ale condițiilor aceluiași certificat de înregistrare, o descriere a acestor variații subsecvente.
 - (d) scrisoare de acces din partea deținătorului certificatului.

Secțiunea 4

Procedura de clasificare a variațiilor

6. În procesul de evaluare a cererii, Agenția stabilește dacă variația din cerere se regăsește în:
 - listă de modificări care vor fi considerate ca variații care nu necesită evaluare (VNRA) (Lista cu variații care nu necesită evaluare, conform anexei nr.2.)sau
 - listă de modificări care vor fi considerate ca variații care necesită evaluare (VRA), respectiv acele variații care nu sunt enumerate în anexa nr. 2 (Lista cu variații care necesită evaluare, conform anexei nr.3.)și verifică toate detaliile precum: condiții, cerințe documentație și coduri de clasificare pentru aceste variații.
7. Dacă, în urma evaluării primare, Agenția stabilește că variația propusă se încadrează la anexa nr.2, atunci aceasta înregistrează și arhivează materialele de

suport la dosarul normativ tehnic al medicamentului de uz veterinar înregistrat. Modificările enumerate în anexa nr.2, care îndeplinesc cerințele aplicabile acestora, așa cum sunt prevăzute în aceasta, nu necesită evaluare. Agenția informează solicitantul despre înregistrarea variației și soluționează cererea în interval de 30 zile.

8. Pentru VNRA Agenția nu poate solicita de la deținătorul certificatului de înregistrare/persoana împuternicită clarificări, informații suplimentare sau altă documentație, respectiv nu poate declanșa “stop cronometru” sau de a suspenda procesul. De asemenea, nu există posibilitatea ca deținătorul certificatului de înregistrare/persoana împuternicită să retragă variația. VNRA poate fi doar aprobată sau respinsă.

9. Dacă, în urma evaluării primare, Agenția stabilește că variația propusă nu se încadrează la anexa nr.2, atunci variația respectivă este calificată ca VRA, respectiv trebuie evaluată de către Comisia Medicamentelor de uz Veterinar în conformitate cu procedura descrisă la pct. 16.

10. În cazul în care, urmare a evaluării variației se stabilește că, aceasta se regăsește în *Lista cu variații care nu necesită evaluare*, dar totuși cel puțin una dintre cerințele relevante prevăzute în acesta nu este îndeplinită, variația respectivă trebuie examinată ca o variație care necesită evaluare.

Secțiunea 5

Procedura evaluare a variațiilor

11. În cazul în care o variație implică modificări subsecvente ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetei sau prospectului, modificările respective se consideră ca făcând parte din variație în scopul analizării cererii de variație.

12. Atunci când deținătorul certificatului de înregistrare solicită mai multe variații care nu figurează în *Lista cu variații care nu necesită evaluare* (indicată în anexa nr.2) cu privire la același certificat de înregistrare sau o variație care nu figurează în această listă, cu privire la mai multe certificate de înregistrare diferite, deținătorul certificatului de înregistrare sau reprezentantul legal al acestuia, poate depune o singură cerere pentru toate variațiile.

13. Evaluarea primară a cererii și materialelor de suport pentru realizarea modificării post înregistrare la termenii înregistrării de stat a medicamentelor de uz veterinar, va fi realizată de către Direcția control medicamente de uz veterinar și hrană pentru animale.

14. În cazul în care cererea este incompletă, Agenția solicită deținătorului certificatului de înregistrare să furnizeze informațiile și documentele care lipsesc într-un termen care nu va depăși 60 zile calendaristice.

15. Pentru fiecare serviciu de evaluare a variației unui medicament de uz veterinar, se aplică câte un tarif conform anexei nr. 2 din Hotărârea Guvernului nr. 90/2019 privind Metodologia de calculare a tarifelor la serviciile prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor, precum și a Nomenclatorului serviciilor prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor și a tarifelor la acestea.

16. Evaluarea a cererii și materialelor de suport, este realizată de către Comisia medicamentelor de uz veterinar, care respectiv, întocmește un raport de evaluare care este întocmit în cadrul procedurii de înregistrare, cu privire la modificare. Acest raport de evaluare se întocmește în termen de 60 zile calendaristice de la primirea unei cereri valide. În cazul în care evaluarea unei cereri necesită mai mult timp din cauza complexității sale, Agenția poate prelungi acest termen până la 90 zile calendaristice. Într-un astfel de caz, Agenția informează deținătorul certificatului de înregistrare/persoana împuternicită în consecință.

Recunoscând faptul că variațiile care necesită evaluare pot avea niveluri diferite de complexitate și ținând cont de termenele în care acestea trebuie finalizate, prezentul regulament prevede un al treilea termen, mai scurt, pentru procedurile mai puțin complexe. Termenele relevante pentru fiecare categorie de variații sunt incluse în Anexa nr. 3 într-o coloană separată.

În coloana „termen” din Anexa nr. 3 sunt utilizate următoarele abrevieri pentru a indica termenul de examinare:

- „R” - termen redus: 30 zile calendaristice;
- „S” - termen standard: 60 zile calendaristice;
- „E” - termen extins: 90 zile calendaristice.

17. În termenul menționat la pct.14, Agenția poate solicita deținătorului certificatului de înregistrare să transmită informații suplimentare într-un termen stabilit. Procedura se suspendă până la transmiterea informațiilor suplimentare.

18. Procedura de examinare a variațiilor de la depunerea la Agenție a solicitării până la finalizarea evaluării nu depășește termenul de 90 zile.

19. Raportul de evaluare menționat la pct.16 pregătit de către Agenție, este transmis deținătorului certificatului de înregistrare/persoanei împuternicite.

20. În termen de 15 de zile de la primirea raportului de evaluare, deținătorul certificatului de înregistrare poate depune o cerere scrisă la Agenție, solicitând reexaminarea raportului de evaluare. Motivele detaliate pentru solicitarea reexaminării se depun la Agenție, în termen de 60 de zile de la primirea raportului de evaluare.

21. În termen de 60 de zile de la primirea motivelor cererii de reexaminare, Agenția, reexaminează punctele din raportul de evaluare identificate în cererea de reexaminare prezentată de deținătorul certificatului de înregistrare și adoptă un raport de evaluare reexaminat. Motivarea concluziilor se anexează la raportul de evaluare reexaminat.

Secțiunea 6

Finalizarea procedurii evaluare a variațiilor

22. În termen de 30 de zile de la finalizarea procedurii de evaluare a variațiilor din pct. 9-15 și de la primirea din partea deținătorului certificatului de înregistrare a traducerilor complete în limba română ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetei și prospectului, după caz, Agenția modifică certificatul de înregistrare a medicamentului de uz veterinar.

23. Agenția notifică deținătorul certificatului de înregistrare despre certificatul modificat, precum și actualizează în consecință baza de date a medicamentelor de uz veterinar.

24. În caz că după finalizarea procedurii, Agenția respinge variația, aceasta informează deținătorul certificatului de înregistrare cu privire la motivele respingerii.

Secțiunea 7

Punerea în aplicare a variațiilor care necesită evaluare

25. Deținătorul certificatului de înregistrare poate pune în aplicare o variație care necesită evaluare, numai după ce Agenția a modificat decizia de acordare a certificatului de înregistrare în conformitate cu variația respectivă, a stabilit un termen pentru punerea în aplicare și a notificat deținătorul certificatului de înregistrare în acest sens, în conformitate cu pct. 23.

26. Toate materialele/documentele acumulate sunt arhivate de către Agenție la dosarul normativ tehnic al medicamentului de uz veterinar acceptat a fi modificat.

Lista cu variații care nu necesită evaluare

	Variație	Cerințele indicate în rândul aferent secțiunii principale sunt valabile pentru fiecare subsecțiune a secțiunii respective. Orice cerință suplimentară specificată în subsecțiune ar trebui interpretată împreună cu cerințele indicate în secțiunea principală.	
Nr.		Condiții	Documentele care trebuie furnizate
CAPITOLUL A. Modificări administrative			
1	Modificarea denumirii sau a adresei:		
a)	— deținătorului certificatului de înregistrare (deținătorul autorizației de comercializare)	Deținătorul certificatului de înregistrare trebuie să rămână aceeași entitate juridică. Deținătorul certificatului de înregistrare /persoana împuternicită trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale.	
b)	— unui producător sau furnizor al substanței active, al materialului de start, al reactivului sau al substanței intermediare utilizate în fabricarea substanței active, sau a unui loc de control al calității (în cazul în care este specificat în dosar) dacă dosarul aprobat nu conține un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană (CEP).	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate. Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start și de reactivi).	
c)	— deținătorului dosarului standard al substanței active (ASMF)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași.	„Scrisoare de acces” actualizată la dosarul standard al substanței active.
d)	— unui producător al unui excipient [nou] (în cazul în care este specificat în dosarul tehnic)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași.	
e)	— unui producător sau importator al produsului finit (incluzând locul de eliberare a seriilor sau de control al calității)	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate. Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale.	
2	Modificarea denumirii (inventate) a medicamentului de uz veterinar	Revizuirea acceptabilității noii denumiri de către Agenție, după caz, trebuie să fie finalizată și este pozitivă.	
3	Modificarea denumirii substanței active sau a unui excipient	Substanța rămâne aceeași. În ceea ce privește medicamentele de uz veterinar pentru speciile de la care se obțin produse alimentare, intrarea din Hotărârea de Guvern nr. 195/2011 pentru această substanță se modifică înainte de punerea în aplicare a acestei modificări.	
4	Modificarea codului ATC vet	Modificarea se introduce numai după schimbarea indicelui codului ATC vet.	
CAPITOLUL B. Modificări ale părții referitoare la calitate din dosar			

1	Modificarea denumirii sau a adresei unui furnizor al unei componente a ambalajului sau al unui dispozitiv al produsului finit (dacă este menționat în dosar):	Furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Locul de fabricație trebuie să rămână același.	
2	Modificarea nomenclaturii materialului pentru ambalajul primar al produsului finit	Modificarea se introduce doar în urma modificării denumirii recipientului în baza de date cu termeni standard.	
3	Eliminarea:		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
a)	— unui loc de fabricație pentru o substanță activă, o substanță intermediară sau un produs finit, unui loc de ambalare, unui producător responsabil de import, unui producător responsabil de eliberarea unei serii, unui loc de control al seriilor sau unui furnizor al unui: 1. material de start pentru o substanță activă; 2. reactiv; sau 3. excipient (dacă se menționează în dosar)	Eliminarea trebuie să nu fie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau un producător autorizat anterior care să îndeplinească aceeași funcție ca cel eliminat sau cei eliminați. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau un producător responsabil pentru eliberarea seriei.	
b)	— unui proces de fabricație pentru substanța activă sau produsul finit, inclusiv o substanță intermediară utilizată în fabricarea produsului finit atunci când există o alternativă deja aprobată	Produsul finit, substanța activă, substanțele intermediare sau materialele de control intermediar utilizate în fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conforme cu specificațiile aprobate. Eliminarea nu trebuie să fie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație.	
c)	— unui test de control intermediar nesemnificativ în cursul fabricării substanței active (de exemplu, eliminarea unui test de control intermediar perimat)	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un test de control intermediar critic și nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active, ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active.	Tabel comparativ cu testele de control intermediar anterioare și noi.
d)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) al — unei substanțe active; — unui material de start; — unei substanțe intermediare sau a unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru de specificație critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active, ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.
e)	— unei proceduri de testare — pentru substanța activă sau pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară a substanței active; — pentru ambalajul primar al substanței active; — pentru un excipient sau pentru produsul finit; — pentru ambalajul primar al produsului finit.	Trebuie să existe o procedură de testare alternativă deja autorizată de către autoritatea națională competentă sau de către agenție, iar această procedură de testare nu a fost adăugată printr-o procedură de modificare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar.	

f)	— unuia dintre recipientele finale sau în vrac autorizate (inclusiv a ambalajului unei substanțe active) sau a ambalajului primar al produsului finit care nu conduce la eliminarea completă a unei concentrații sau forme farmaceutice	Dacă este cazul, prezentările produsului după modificare trebuie să fie adecvate pentru instrucțiunile de dozaj și pentru durata tratamentului definite în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar.	
g)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) din parametrii de specificație sau limitele ambalajului primar al substanței active sau al produsului finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației materialului ambalajului primar și în timpul depozitării substanței active sau a produsului finit. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea sau calitatea ambalajului primar.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.
h)	— unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor în legătură cu substanța activă sau cu produsul finit	Modificarea nu trebuie să fie rezultatul unui eveniment neașteptat sau al abaterii de la specificații în timpul punerii în aplicare a modificării (modificărilor) descrise în protocol.	
i)	— unei componente sau unor componente a/ale sistemului de aromatizare sau de colorare	Modificarea trebuie să nu aibă potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența, siguranța sau eficacitatea produsului finit. Pentru medicamentele de uz veterinar cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă. Nu există modificări ale caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, cum ar fi timpul de dezintegrare sau profilul de dizolvare. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutateii totale trebuie realizată prin intermediul unui excipient care constituie o parte majoră din formularea produsului finit curent. Studii de stabilitate au fost inițiate în conformitate cu condițiile stabilite în orientările relevante, Cooperarea internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (ICH/VICH), Farmacopeea europeană etc., (cu indicarea numerelor seriilor), parametrii de stabilitate relevanți au fost evaluați în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, la dispoziția solicitantului există date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin 3 luni, iar profilul de stabilitate este similar cu situația înregistrată în prezent. Se oferă garanții 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, trebuie efectuate teste de fotostabilitate, dacă sunt relevante.	
j)	— unui recipient al solventului sau diluantului din ambalaj	Forma farmaceutică rămâne nemodificată. Trebuie să existe metode alternative adecvate de obținere a solventului sau a	

		diluantului necesar pentru utilizarea sigură și eficientă.	
k)	— unui test de control intermediar nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui test perimat) în cursul fabricării produsului finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit sau ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a produsului finit.	Tabel comparativ cu testele de control intermediar și limitele anterioare și noi.
l)	— detaliilor privind frecvența de testare de către producătorul produsului finit pentru un excipient sau o substanță activă sau un material de ambalare pentru ambalajul primar al unei substanțe active sau al produsului finit, atunci când se menționează în dosar		
m)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) din parametrii de specificație sau limitele pentru un excipient	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale excipientului.	Tabel comparativ cu parametrii de specificație sau limitele anterioare și noi.
n)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat, cum ar fi mirosul și gustul sau a testului de identificare pentru un material colorant sau aromatizant) din parametrii de specificație sau limitele pentru produsul finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit.	Tabel comparativ cu parametrii de specificație sau limitele anterioare și noi.
o)	— unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea sau siguranța produsului finit.	
p)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) al unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea sau calitatea dispozitivului de măsurare sau de administrare.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.
q)	— unei proceduri de testare a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Trebuie să existe o procedură de testare alternativă deja autorizată de către Agenție.	
r)	— unei (unor) dimensiuni a (ale) ambalajului produsului finit	Dimensiunile rămase ale ambalajelor trebuie să corespundă posologiei și duratei tratamentului aprobate în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar.	
s)	— unui furnizor al componentelor sau dispozitivelor ambalajului (dacă este menționat în dosar)	Modificarea nu include eliminarea unei (unor) componente sau a unui (unor) dispozitiv(e) al (ale) ambalajului.	
t)	— unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană — pentru o substanță activă; — pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară utilizat(ă) în procesul de fabricație a	În dosar rămâne cel puțin un producător al aceleiași substanțe.	

	substanței active; — pentru un excipient.		
u)	— unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană privind encefalopatia spongiformă transmisibilă (EST) — pentru o substanță activă; — pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară a (al) unei substanțe active; — pentru un excipient.	În dosar rămâne cel puțin un producător al aceleiași substanțe.	
v)	— unei forme farmaceutice sau a concentrației	Forma (formele) sau concentrația (concentrațiile) rămasă (rămase) este (sunt) adecvată (adecvate) pentru a permite dozarea exactă a produsului și durata tratamentului fără utilizarea unor prezentări multiple (de exemplu, mai multe pipete sau tablete) sau a unor doze separate neaprobată (de exemplu, jumătăți de tabletă care nu sunt încă autorizate).	
4	Schimbarea producătorului unui material de start, al unui reactiv sau al unei substanțe intermediare utilizate în procesul de fabricație a substanței active sau schimbarea producătorului substanței active în cazul în care nu există un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană în dosarul aprobat:		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar
a)	— modificare a unui producător (inclusiv a locurilor relevante de testare pentru controlul calității) care face parte din același grup farmaceutic ca și producătorul aprobat în prezent	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Specificațiile materialelor de start și ale reactivilor (inclusiv controalele producției, metodele de analizare a tuturor materialelor) trebuie să fie identice cu cele deja aprobate. Specificațiile substanței (substanțelor) intermediare și active (inclusiv controalele producției, metodele de analizare a tuturor materialelor), metoda de preparare (inclusiv mărimea seriei) și calea de sinteză detaliată trebuie să fie identice cu cele deja aprobate. 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 actualei Note de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților etiologici ai encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al medicamentelor de uz veterinar	Date privind EST, după caz. Date de analiză a seriilor pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot). Declarația persoanei calificate (PC).
b)	— modificări ale procedurilor de testare pentru controlul calității substanței active: înlocuirea sau adăugarea unui loc în care	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja	

	se efectuează controlul seriilor sau testarea substanței active	inclus în sistemul informatic al Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Transferul metodelor de la locul precedent la cel nou trebuie să fi fost efectuat cu succes.	
c)	— introducerea unui nou loc de micronizare pentru substanța activă	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a proprietăților fizico-chimice. Specificațiile privind dimensiunea particulelor pentru substanța activă și metoda analitică corespunzătoare trebuie să rămână aceleași.	Date de analiză a seriilor pentru cel puțin două serii comparative (minim la scară pilot). Declarația persoanei calificate (PC).
d)	— nou loc de stocare al băncii de celule master și/sau al băncilor de celule de lucru	Condițiile de stocare, termenul de valabilitate și specificațiile trebuie să nu fie modificate. Noul loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale.	
5	Reducerea perioadei de retestare sau a perioadei de depozitare, în lipsa unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană care să vizeze perioada de retestare în dosarul aprobat	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv specificațiile și confirmarea stabilității, după caz.
6	Trecerea la condiții mai stricte de depozitare:	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv specificațiile și confirmarea stabilității, după caz.
a)	— a standardului de referință (dacă se menționează în dosar)		
b)	— a substanței active		
7	Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat pentru o substanță activă (inclusiv material de start, reactiv sau substanță intermediară)	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate. Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv rezultatele studiilor privind stabilitatea efectuate în timp real.
8	Punerea în aplicare a modificărilor prevăzute într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor (PGM) pentru substanța activă	Modificarea este conformă cu PGM aprobat, iar rezultatele studiilor efectuate indică faptul că sunt îndeplinite criteriile predefinite de acceptare specificate în protocol. Punerea în aplicare a modificării nu necesită date justificative suplimentare în PGM.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
9	Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active:	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe biologice sau imunologice. Modificarea trebuie să nu influențeze în mod negativ reproductibilitatea procesului. Modificările metodelor de fabricație trebuie să fie numai cele necesare în scopul creșterii sau micșorării producției, de exemplu utilizarea unor echipamente de dimensiuni diferite.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Rezultatele testării a cel puțin două serii în conformitate cu specificațiile pentru dimensiunea propusă a seriei.

a)	— o creștere de până la de 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate.	
b)	— o scădere de până la de 10 ori	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate.	
c)	— o creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile. Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice ale substanței active. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.	
10	Modificarea testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, cum ar fi o impuritate nouă neclasificată; sau modificarea limitelor impurităților totale.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru noua metodă de testare, validare și datele seriilor, după caz. Tabel comparativ cu testele de control intermediar și limitele anterioare și noi.
a)	— limite mai stricte ale controlului intermediar	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	
b)	— adăugarea unor limite și teste de control intermediar noi	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.	
11	Modificarea parametrilor sau a limitelor specificațiilor unei substanțe active, ale unui material de start, ale unei substanțe intermediare sau ale unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active sau a ambalajului primar al substanței active:	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau stocării (de exemplu, o impuritate nouă neclasificată sau modificarea cantității totale de impurități). Modificarea trebuie să nu fie o consecință a vreunui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în conformitate cu Legea nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar, dacă nu a fost evaluată și convenită anterior ca parte a unei măsuri subsecvente în cadrul unei proceduri	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii și limitele specificațiilor anterioare și noi.

		anterioare desfășurate în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar.	
a)	— înăsprirea limitelor specificațiilor unei substanțe active, unui material de start, unei substanțe intermediare sau unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active pentru toate medicamentele de uz veterinar.	Trebuie ca procedura de testare să rămână aceeași sau modificările procedurii de testare să fie minore. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent.	
c)	— înăsprirea limitelor specificațiilor ambalajului primar al substanței active	Trebuie ca procedura de testare să rămână aceeași sau modificările procedurii de testare să fie minore. Modificarea trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent.	
d)	— adăugarea unui nou parametru de specificare la specificații, împreună cu metoda aferentă de testare corespunzătoare pentru o substanță activă, un material de start, o substanță intermediară sau un reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active	Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard. Modificarea trebuie să nu vizeze o impuritate genotoxică. În cazul în care ea implică substanța activă finală, excluzând solvenții reziduali care trebuie să fie în conformitate cu limitele ICH/VICH, orice control al unei noi impurități trebuie să fie în conformitate cu Farmacopeea europeană.	Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt relevante. Datele analizei unei serii pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru substanțe biologice, dacă nu există alte justificări) ale substanței relevante pentru toți parametrii de specificare. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de dizolvare al produsului finit pentru cel puțin o serie pilot conținând substanța activă care respectă specificația curentă și specificația propusă. Pentru medicamentele de uz veterinar de origine vegetală, pot fi acceptate date comparative privind dezintegrarea. Justificare de către titularul certificatului de înregistrare sau, după caz, de către titularul ASMF pentru noul parametru de specificare și noile limite.
e)	— adăugarea unui nou parametru de specificare la specificații, împreună cu metoda aferentă de testare corespunzătoare pentru un ambalaj primar al substanței active	Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt relevante. Datele analizei unei serii privind două serii ale ambalajului primar pentru toți parametri de specificare. Justificare de către titularul certificatului de înregistrare sau, după

			caz, de către titularul ASMF pentru noul parametru de specificare și noile limite.
12	Modificări minore:		
a)	— ale unei proceduri de testare aprobate; — pentru o substanță activă sau pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară utilizate în procesul de fabricație a substanței active; — pentru produsul finit; — pentru un excipient	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard). Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare și specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul). Rezultate comparative ale validării sau, dacă este justificat, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.
b)	— ale unei proceduri de testare aprobate; — pentru ambalajul primar al substanței active sau al produsului finit	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă). Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare. Rezultate comparative ale validării sau, dacă se justifică, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.
c)	— ale unei proceduri de testare aprobate pentru un test de control al producției; — pentru substanța activă; — pentru produsul finit	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică. Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
d)	— ale procesului de fabricație a unei substanțe active	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active biologice sau imunologice. Modificarea trebuie să nu fie o modificare a sursei geografice, a succesiunii etapelor de fabricație sau a producției pentru o substanță medicamentoasă veterinară de origine vegetală. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Datele de analiză a unei serii (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) fabricate în conformitate cu procesul curent aprobat

		fizico-chimice. Calea de sinteză rămâne aceeași, adică substanțele intermediare rămân aceleași, iar în proces nu se utilizează reactivi, catalizatori sau solvenți noi. Specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare sunt nemodificate. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.	și cu procesul propus.
e)	— ale procedurii de sinteză sau de recuperare a unui excipient nefarmacopeic (dacă este descris în dosar) sau a unui excipient nou	Excipienții și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii, solvenții sau controalele producției trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate (de exemplu, profilul calitativ și cantitativ al impurităților). Adjuvanții și conservanții trebuie să fie excluși din sfera de cuprindere a prezentei rubrici. Căile de sinteză și specificațiile trebuie să fie identice și trebuie să nu existe modificări ale proprietăților fizico-chimice.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru datele seriilor, datele comparative și specificații, după caz.
f)	— ale unui interval al limitelor controlului producției produsului finit	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate. Modificarea trebuie să vizeze un test de control al producției care face parte și din specificațiile produsului finit la eliberare, iar noul interval al limitelor controlului producției trebuie să se încadreze în limita aprobată pentru eliberare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu limitele anterioare și noi ale controlului producției.
g)	— ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor aferent substanței active care nu modifică strategia definită în protocol	Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate. Trebuie să nu existe o modificare adversă a profilului calitativ sau cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent. În cazul medicamentelor de uz veterinar biologice, această modificare trebuie să fie posibilă numai în cazul în care comparabilitatea nu este necesară. Se exclud modificările aduse sursei geografice, succesiunii etapelor de fabricație sau producției unei substanțe de origine vegetală sau a unui preparat de origine vegetală dintr-un medicament de uz veterinar de origine vegetală.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
h)	— ale echipamentelor de producție (dacă sunt descrise în dosar), inclusiv ale proceselor aferente echipamentelor	Modificarea trebuie să nu conducă la vreo schimbare sau modificare a procesului de producție sau a calității produsului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
i)	— ale unei proceduri de testare aprobate; — ale unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda de analiză trebuie să rămână aceeași.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare. Rezultate comparative

			ale validării sau, dacă se justifică, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.
j)	— ale procesului de fabricație a produsului finit, inclusiv a unei substanțe intermediare utilizate în fabricarea produsului finit	Modificarea se referă numai la o formă farmaceutică solidă orală/soluție orală cu eliberare imediată, iar medicamentul de uz veterinar în cauză nu este un medicament de uz veterinar biologic/imunologic sau de origine vegetală. Etapele de fabricație rămân aceleași. Produsul finit/substanțele intermediare/materialele din procesul de producție care sunt utilizate la fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conforme cu specificațiile aprobate. Nu există o modificare adversă a profilului calitativ sau cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Procesul nou trebuie să aibă ca rezultat un produs identic în ceea ce privește toate aspectele în materie de calitate, siguranță și eficiență. Trebuie să fi fost inițiate studii relevante privind stabilitatea, în conformitate cu orientările relevante, implicând cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, iar solicitantul trebuie să aibă la dispoziție date privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin 3 luni.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Pentru formele farmaceutice solide: date privind profilul de dizolvare pentru o serie reprezentativă de producție și date comparative pentru ultimele trei serii produse prin procesul anterior; date privind următoarele două serii complete de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau să fie raportate dacă nu respectă specificațiile (împreună cu acțiunile propuse). Justificare pentru netransmiterea unui nou studiu de bioechivalență în conformitate cu orientările relevante privind biodisponibilitatea/bioechivalența. Date de analiză a unei serii (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin o serie fabricată în conformitate atât cu procesul curent aprobat, cât și cu cel propus.
13	Modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare):	Substanța activă/produsul finit trebuie să nu fie biologic sau imunologic. Au fost efectuate studii de validare adecvate în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar și date de validare comparative, după caz. În absența unor date de validare comparative, dacă este justificat, rezultatele analizei comparative care arată că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.
a)	— pentru un reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active, dar care nu are un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active	Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu	

		un alt tip de coloană sau de metodă).	
b)	— pentru ambalajul primar al substanței active		
14	Modificarea compoziției calitative sau cantitative a ambalajului primar pentru substanța activă	Se exclud substanțele active sterile, lichide, biologice sau imunologice. Proprietățile relevante ale noului material de ambalare trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului aprobat. Au fost inițiate studii relevante privind stabilitatea în condiții VICH și au fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului, la data punerii în aplicare, există date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin trei luni. Totuși, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea timp de trei luni nu mai trebuie să fie disponibile. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele trebuie să fie furnizate imediat autorităților competente dacă nu corespund sau dacă există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate/de retestare (împreună cu acțiunile propuse).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea, de exemplu la O₂, CO₂, umiditate), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmacopeice relevante sau legislația Republicii Moldova privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente. După caz, se furnizează dovezi că nu există nicio interacțiune între conținut și materialul ambalajului (de exemplu, nu există nicio migrare a componentelor materialului propus în conținut și nicio pierdere de componente ale produsului în ambalaj). Tabel comparativ conținând specificațiile anterioare și noi ale ambalajului primar, date privind permeabilitatea și date privind interacțiunea, după caz.
15	Adăugarea sau modificarea unui ambalaj tip calendar pentru o dimensiune a ambalajului deja înregistrată în dosar	Materialul ambalajului primar rămâne neschimbat.	
16	Modificarea sau adăugarea de imprimări, inscripții în relief sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea unor cerneluri utilizate pentru marcarea produsului finit	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea sau siguranța produsului finit. Specificațiile privind eliberarea și perioada de valabilitate a produsului finit nu trebuie să se fi modificat, cu excepția aspectului. Cernelurile respectă legislația farmaceutică în vigoare. Modificarea nu se referă la o tabletă încrestată pentru divizarea în doze egale.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
17	Modificarea formei sau dimensiunilor formei farmaceutice pentru tablete, capsule, supozitoare și ovule vaginale cu eliberare imediată	Profilul de dizolvare al produsului rămâne neschimbat. În cazul medicamentelor pe bază de plante a căror testare a dizolvării nu este fezabilă, noua perioadă de dezintegrare a produsului trebuie să fie comparabilă cu cea anterioară. Specificațiile produsului privind eliberarea și perioada de valabilitate nu trebuie să se fi modificat. Compoziția calitativă sau cantitativă și masa medie rămân nemodificate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.

		Modificarea nu se referă la o tabletă încrestată pentru divizarea în doze egale.	
18	Modificări ale compoziției (excipienților) produsului finit:	Modificarea nu se aplică unui medicament de uz veterinar biologic sau imunologic. Modificarea trebuie să nu aibă potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența, caracteristicile fizice, siguranța sau eficacitatea produsului finit. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutății totale trebuie realizată prin intermediul unui excipient care constituie o parte majoră din formularea produsului finit curent. Modificarea trebuie să nu afecteze caracteristicile funcționale ale formei farmaceutice (de exemplu, timpul de dezintegrare sau profilul de dizolvare). Trebuie să fi fost inițiate studii privind stabilitatea în temeiul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (VICH); trebuie să fi fost evaluați parametrii relevanți privind stabilitatea în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului trebuie să existe date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin trei luni. Profilul de stabilitate trebuie să fie similar situației înregistrate în prezent. În plus, dacă este relevant, trebuie efectuate teste de fotostabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv confirmarea stabilității.
a)	— creșterea sau reducerea unei componente sau a unor componente aromatizante sau colorante	Modificarea (modificările) cantitativă(e) trebuie să nu depășească $\pm 10\%$ din concentrația existentă a componentei. Specificațiile produsului finit trebuie să fi fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul, mirosul sau gustul și, dacă este relevant, eliminarea unui test de identificare. Pentru medicamentele de uz veterinar cu administrare orală, modificarea trebuie să nu afecteze în mod negativ acceptarea ingerării de către animale din specia-țintă.	
b)	— orice modificare minoră a compoziției cantitative a produsului finit în ceea ce privește excipienții	Modificarea (modificările) cantitativă(e) trebuie să nu depășească $\pm 10\%$ din concentrația existentă a componentei. Dacă este relevant, profilul de dizolvare al produsului modificat se determină pe cel puțin două serii la scară pilot și trebuie să fie comparabil cu cel anterior. Trebuie să nu existe diferențe semnificative în ceea ce privește comparabilitatea. În cazul medicamentelor de uz veterinar de origine vegetală, în cazul cărora testarea dizolvării nu este fezabilă, timpul de dezintegrare al produsului modificat trebuie să fie comparabil cu cel anterior. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță, de exemplu, diferențierea între concentrații.	
c)	— adăugarea sau înlocuirea unei componente sau a unor	Specificațiile produsului finit au fost actualizate doar în ceea ce privește	Un certificat de conformitate cu

	componente aromatizante sau colorante	aspectul/mirosul/gustul și, dacă este relevant, eliminarea unui test de identificare. Orice componente noi propuse trebuie să fie conforme cu reglementările aplicabile relevante. O componentă nouă trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală. Dacă este cazul, modificarea trebuie să nu afecteze diferențierea între concentrații și să nu aibă un impact negativ asupra acceptabilității gustului. Pentru medicamentele de uz veterinar cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă. Pentru medicamentele de uz veterinar destinate speciilor de la care se obțin alimente, componenta sau componentele sistemului aromatizant sau colorant trebuie să fie permise în conformitate cu HG nr. 195/2011. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță (de exemplu, diferențierea între concentrații).	Farmacopeea europeană pentru orice componentă nouă de origine animală susceptibilă de risc de EST sau, dacă este cazul, documente justificative din care să rezulte că sursa specifică a materialului cu risc de EST a fost evaluată anterior de autoritatea competentă și s-a constatat că respectă recomandările actualei Note de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al medicamentelor de uz veterinar. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Date care demonstrează că noul excipient nu interferează cu metodele de testare ale specificațiilor produsului finit, dacă este cazul.
19	Modificarea masei învelișului în cazul formelor farmaceutice orale sau modificarea masei învelișului capsulelor pentru o formă farmaceutică solidă cu administrare orală	Modificarea nu este consecința unor probleme de stabilitate și nu contribuie la apariția unor probleme de siguranță (de exemplu, diferențierea concentrațiilor). Pentru medicamentele de uz veterinar cu administrare orală, învelișul nu reprezintă un factor esențial pentru mecanismul de eliberare, iar modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către specia-țintă de animale. Specificațiile produsului finit se actualizează doar în ceea ce privește masa și dimensiunile, dacă este cazul. Profilul de dizolvare al produsului modificat se determină pe cel puțin două serii la scară pilot și este comparabil cu cel anterior. În cazul medicamentelor pe bază de plante, a căror dizolvare nu este fezabil a fi testată, perioada de dezintegrare a produsului modificat trebuie să fie comparabilă cu cea anterioară. Trebuie să se fi inițiat studii relevante de stabilitate în condiții VICH și trebuie să se fi evaluat parametrii relevanți de stabilitate pentru cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv confirmarea stabilității.

		solicitantului trebuie să existe date adecvate privind stabilitatea la cel puțin trei luni la momentul punerii în aplicare.	
20	Înlocuirea sau adăugarea unui loc principal de ambalare pentru un produs nesteril	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Locul principal de ambalare este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător pentru fabricarea forme farmaceutice sau a produsului în cauză și inspectat în mod satisfăcător. Schema de validare sau validarea procesului de fabricației la noul loc s-a efectuat cu succes în conformitate cu protocolul actual cel puțin pe trei serii la scara de producție, după caz. Dacă locul de fabricație și locul principal de ambalare sunt diferite, se specifică și se validează condițiile de transport și stocare în vrac.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
21	Înlocuirea sau adăugarea unui loc secundar de ambalare pentru un produs finit	Locul secundar de ambalare este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător pentru fabricarea forme farmaceutice sau a produsului în cauză și inspectat în mod satisfăcător.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
22	Modificarea importatorului, a modalităților de control al seriilor și a procesului de testare a calității (înlocuirea sau adăugarea unui loc) pentru un produs finit	Locul este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător. Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă a fost efectuat cu succes.	
23	Înlocuirea sau adăugarea unui producător al unui produs finit responsabil cu importul	Locul este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător.	
24	Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil cu:	Producătorul sau locul este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv a informațiilor revizuite referitoare la produs, după caz. Declarația persoanei calificate (PC).
a)	— eliberarea seriilor, inclusiv controlul seriilor sau testarea unui produs finit steril sau nesteril	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă a fost efectuat cu succes.	
b)	— eliberarea seriilor, exclusiv controlul seriilor sau testarea unui produs finit steril sau nesteril	Cel puțin o locație de control/testare a seriilor, care este capabilă să desfășoare testarea produselor în scopul eliberării seriilor.	
25	Modificarea materialului de ambalare a produsului în vrac (produs intermediar) care nu intră în contact cu formula produsului	Etapele de fabricație rămân nemodificate. Produsul finit, substanțele intermediare sau controalele intermediare utilizate pentru fabricarea produsului finit trebuie să fie în	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.

	în vrac (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)	continuare conforme cu specificațiile aprobate. Ambalajul secundar nu trebuie să joace un rol funcțional pentru stabilitatea produsului în vrac sau, dacă joacă un rol funcțional, nu are o protecție mai redusă decât a celui. aprobat.	
26	Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) produsului finit:	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate. Modificarea nu afectează reproductibilitatea sau conformitatea constantă a produsului. Modificările metodei de fabricație sau ale testelor de control intermediar sunt doar cele impuse de modificarea mărimii seriei, de exemplu în urma utilizării unui echipament de dimensiuni diferite. Trebuie să existe un sistem de validare sau trebuie să fi avut loc o validare încheiată cu succes a producției, în conformitate cu protocolul curent, pentru cel puțin trei serii cu mărimea nouă, în conformitate cu orientările relevante.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Dacă este cazul, se furnizează numerele seriilor, mărimea corespunzătoare a seriilor, data de fabricație a seriilor utilizate în studiul de validare, precum și datele de validare sau protocolul (sistemul) de validare.
a)	— o creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru o formă farmaceutică orală cu eliberare imediată sau o formă farmaceutică lichidă nesterilă	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.	
b)	— o creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru forma farmaceutică gaz medicinal	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.	
c)	— o scădere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru o formă farmaceutică orală cu eliberare imediată sau o formă farmaceutică lichidă nesterilă	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.	
d)	— o scădere de până la 10 ori (pentru forma farmaceutică gaz medicinal)	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.	
e)	— o creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru o formă farmaceutică solidă orală cu eliberare imediată		Date privind stabilitatea la trei luni pentru cel puțin o serie pilot în condiții VICH.
27	Modificarea testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației produsului finit:	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit, ale substanțelor intermediare sau ale materialelor de control intermediar.	Tabel comparativ cu testele de control intermediar sau limitele anterioare și noi.
a)	— limite mai stricte ale controlului intermediar	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.

b)	— adăugarea unor teste și limite noi pentru controlul producției	Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și date de validare, dacă este relevant, date referitoare la serii și date comparative relevante.
28	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor pentru un excipient	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar]. Modificarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurităților totale.	
a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	
b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard. Modificarea nu se referă la o impuritate genotoxică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare, datele seriilor și datele comparative relevante.
29	Modificarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de EST din materiale cu risc de EST în materiale de origine vegetală sau sintetică	Specificațiile privind excipientul, eliberarea și termenul de valabilitate ale produsului finit rămân aceleași. Modificarea nu vizează un excipient sau un reactiv utilizat în fabricația unei substanțe active biologice sau imunologice sau într-un produs medicinal biologic sau imunologic.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Declarație din partea producătorului sau a deținătorului certificatului de înregistrare a materialului din care să reiasă că acesta este de origine strict vegetală sau sintetică.
30	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor produsului finit:	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar], cu excepția cazului în care documentele justificative au fost deja evaluate și aprobate în cadrul altei proceduri în temeiul Legii nr. 119/2018 privind	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.

		medicamentele de uz veterinar. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, de exemplu, o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurităților totale.	
a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	
b)	— limite de specificație mai stricte pentru produsele finite care fac obiectul procedurii de eliberare a seriilor de către autoritatea oficială de control	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	
c)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Metoda de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard. Modificarea nu se referă la eventuale impurități (inclusiv genotoxice) sau la dizolvare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare, datele seriilor și datele comparative relevante.
d)	— actualizarea dosarului în conformitate cu dispozițiile unei monografii generale actualizate din Farmacopeea europeană pentru produsul finit	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore. Modificarea nu se referă la eventuale impurități (inclusiv genotoxice) sau la dizolvare.	
31	Uniformitatea unităților de dozare este introdusă pentru a înlocui metoda înregistrată în prezent	Modificarea respectă modificările la Farmacopeea europeană 2.9.5. Uniformitatea masei sau la Farmacopeea europeană 2.9.6 Uniformitatea conținutului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.
32	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor produsului finit pentru a descrie mai exact aspectul produsului	Modificarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau al testării produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.
33	Modificarea procedurii de testare a produsului finit pentru a se asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană:	Modificarea nu vizează modificări ale limitelor impurităților totale; nu se detectează impurități neclasificate noi. Metoda de analizare rămâne aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă). Metoda de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.

		o metodă microbiologică farmaceutică standard.	
a)	— actualizarea procedurii de testare pentru a se asigura conformitatea cu monografia generală actualizată din Farmacopeea europeană		
b)	— actualizarea procedurii de testare pentru a se asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană și a elimina trimiterea la metoda de testare internă perimată și la numărul metodei de testare		
34	Modificarea compoziției calitative și cantitative a ambalajului primar pentru o formă farmaceutică solidă pentru un produs finit	Pentru formele farmaceutice solide, modificarea se referă doar la același tip de ambalaj sau recipient (de exemplu, de la blistere la blistere). Produsul finit nu este steril. Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Trebuie să se fi inițiat studii relevante de stabilitate în condiții VICH și trebuie să se fi evaluat parametrii relevanți de stabilitate pentru cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului trebuie să existe date adecvate privind stabilitatea la cel puțin trei luni la momentul punerii în aplicare. Totuși, dacă noul ambalaj este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea la trei luni nu mai sunt necesare. Proprietățile relevante ale noului material de ambalare sunt cel puțin echivalente cu cele ale materialului aprobat.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi ale ambalajului primar, cu datele privind permeabilitatea și datele privind interacțiunea, după caz.
35	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor ambalajului primar al produsului finit:	Modificările nu sunt consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar], cu excepția cazului în care documentele justificative au fost deja evaluate și aprobate în cadrul altei proceduri în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.	Tabel comparativ cu specificațiile sau limitele anterioare și noi.
a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	
b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare și ale seriilor, după caz.
36	Modificarea procedurii de testare pentru ambalajul primar al produsului finit (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Au fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare și

		căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	ale seriilor, după caz.
37	Modificarea formei sau dimensiunilor recipientului sau a sistemului de închidere (ambalajul primar) pentru un produs finit nesteril	Modificarea nu se referă la o parte a materialului ambalajului, care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Modificarea nu vizează compoziția calitativă sau cantitativă a recipientului. În cazul unei modificări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, trebuie să fi fost inițiate studii privind stabilitatea în conformitate cu orientările relevante, trebuie să fi fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți pentru cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, iar solicitantul are la dispoziție date privind stabilitatea la cel puțin trei luni.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
38	Modificarea dimensiunii ambalajului (a numărului unităților, de exemplu, tablete, fiole etc., dintr-un ambalaj) se încadrează în dimensiunile aprobate pentru ambalaje	Noua dimensiune a ambalajului corespunde posologiei și duratei tratamentului prevăzute în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar. Materialul ambalajului primar rămâne neschimbat.	
39	Modificarea oricărei părți a materialului ambalajului primar care nu se află în contact cu formularea produsului finit (cum ar fi modificarea culorii ca urmare a utilizării unui tip diferit de plastic pentru capacele flip-off, inelele reprezentând codul de culoare ale fiolelor sau modificarea capacului de protecție al acului de seringă)	Modificarea nu se referă la o parte a materialului ambalajului care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
40	Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor al componentelor sau dispozitivelor ambalajului (dacă este menționat în dosar)	Compoziția calitativă și cantitativă a componentelor sau dispozitivelor ambalajului și specificațiile designului rămân nemodificate. Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, calitatea sau puritatea componentelor sau dispozitivelor ambalajului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
41	Modificarea termenului de valabilitate sau a protocolului de stabilitate aprobat al produsului finit:	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
a)	— reducerea termenului de valabilitate a produsului finit ambalat pentru vânzare, după prima deschidere sau după diluare sau reconstituire		
b)	— modificarea unui protocol de stabilitate aprobat	Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit. Modificarea nu se referă la o extindere a criteriilor de acceptare a parametrilor testați, la o eliminare a parametrilor care indică stabilitatea sau la reducerea frecvenței de testare.	

42	Punerea în aplicare în practică a modificărilor prevăzute deja într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor (PGM) pentru produsul finit	Modificarea este conformă cu PGM aprobat, iar rezultatele studiilor efectuate indică faptul că sunt îndeplinite criteriile predefinite de acceptare specificate în protocol. Punerea în aplicare a modificării nu necesită date justificative suplimentare în PGM.	
43	Modificări de redactare ale părții 2 din dosar dacă nu este posibilă includerea într-o procedură viitoare referitoare la partea 2		Tabel comparativ al modificărilor aduse dosarului.
44	Transmiterea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru: — substanța activă; — materialul de start, reactivul sau substanța intermediară utilizate în procesul de fabricație a substanței active; — excipient.	Specificațiile privind eliberarea și termenul de valabilitate referitoare la produsul finit trebuie să rămână aceleași. Specificații suplimentare (în raport cu Farmacopeea europeană) nemodificate (excluzând pe cele mai stricte) referitoare la impurități (excluzând solvenții reziduali, dacă respectă ICH/VICH) și cerințe specifice produsului (de exemplu, profilurile dimensiunii particulelor, forma polimorfă), dacă este cazul. 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. Pentru o substanță de origine vegetală sau un preparat de origine vegetală, succesiunea etapelor de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și raportul medicament/extract (<i>drug extract ratio</i> – DER) trebuie să rămână aceleași. Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o copie a certificatului actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană și declarația PC, după caz.
a)	Certificat actualizat	Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală sau, dacă acestea sunt incluse, orice informație referitoare la materialul de origine umană sau animală trebuie să rămână neschimbată. În cazul în care substanța activă nu este o substanță sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un medicament de uz veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă aceasta este utilizată, calitatea apei utilizate în ultima etapă a sintezei trebuie să fie neschimbată în comparație cu versiunea anterioară a certificatului de conformitate transmis.	
b)	Certificat nou	Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă materiale de origine umană sau animală. Substanța activă/materialul de	

		start/reactivul/substanța intermediară/excipientul nu este steril(ă). În cazul în care substanța activă nu este una sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un medicament de uz veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă apa este utilizată, substanța activă trebuie să nu fie contaminată cu endotoxine bacteriene.	
46	Transmiterea unui certificat actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană privind EST al unui producător deja aprobat pentru: — substanța activă; — materialul de start, reactivul și substanța intermediară utilizate în cadrul procesului de fabricație a substanței active; — excipient.	Nu a existat nicio modificare a sursei materialului. Evaluarea riscului viral rămâne neschimbată. În cazul în care gelatina fabricată din oase urmează să fie utilizată într-un medicament de uz veterinar pentru uz parenteral, ea se produce numai în conformitate cu cerințele relevante. Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o copie a certificatului actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană și declarația PC, după caz. Dacă este cazul, un document care să indice materialele care intră sub incidența Notei de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților etiologici ai encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al medicamentelor de uz veterinar, inclusiv cele utilizate în fabricarea substanței active/excipientului. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Aceste informații se includ într-un tabel A actualizat referitor la EST (și B, dacă este cazul).
47	Modificare pentru a asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană:	Modificarea se efectuează exclusiv în scopul respectării farmacopeii. Toate testele incluse în specificație sunt conforme cu standardele farmacopeice după realizarea modificării, cu excepția oricăror alte teste suplimentare. Nu trebuie să fie necesară validarea suplimentară a unei metode farmacopeice noi sau modificate. Pentru o substanță din plante sau un preparat din plante, etapele de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și proporția medicament/extract (<i>drug extract ratio</i> – DER) rămân aceleași.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi, dacă este cazul.

a)	— modificarea specificației (specificațiilor) unei substanțe active, a unui excipient sau a unui material de start al unei substanțe active care nu figura înainte în Farmacopeea europeană, pentru realizarea unei conformități depline cu Farmacopeea europeană	Specificațiile suplimentare față de cele din farmacopee privind proprietățile specifice ale produsului (cum ar fi profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă, biotestele sau agregatele) rămân nemodificate. Modificarea nu se referă la modificări semnificative din punct de vedere calitativ și cantitativ ale profilului impurităților, cu excepția cazului în care specificațiile devin mai stricte.	Datele seriilor și date care să demonstreze capacitatea monografiei de a controla substanța.
b)	— modificare pentru realizarea conformității cu actualizarea monografiei relevante din Farmacopeea europeană	Specificațiile suplimentare față de cele din farmacopee privind proprietățile specifice ale produsului (cum ar fi profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă, biotestele sau agregatele) rămân nemodificate.	
c)	— modificarea specificațiilor în vederea trecerii de la farmacopeea națională la Farmacopeea europeană		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv datele seriilor și date care să demonstreze capacitatea monografiei de a controla substanța.
d)	— pentru a reflecta conformitatea cu Farmacopeea europeană prin eliminarea trimeriei la metoda de testare internă și la numărul metodei de testare		
48	Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv de măsurare sau de administrare care nu este parte integrantă din ambalajul primar	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Modificarea se aplică numai unui dispozitiv cu marcat CE. Noul dispozitiv de măsurare sau de administrare livrează cu precizie doza necesară pentru produsul în cauză, în conformitate cu posologia aprobată, iar rezultatele acestor studii sunt puse la dispoziție. Noul dispozitiv este compatibil cu produsul medicinal veterinar. Modificarea nu conduce la modificări substanțiale ale informațiilor referitoare la produs.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
49	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor unui dispozitiv de măsurare sau administrare:	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legea nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar], dacă nu a fost evaluată și acceptată în prealabil ca parte a unei măsuri subsecvente în cadrul unei proceduri anterioare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.
a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	

b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să conștie într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare și ale seriilor.
50	Modificarea procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Au fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metodele noi de testare nu trebuie să conștie într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare și ale seriilor.
51	Actualizarea dosarului privind calitatea în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de sesizare în interesul Republicii Moldova în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar:	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
a)	— produsul finit este cuprins în domeniul de aplicare definit al procedurii		
b)	— produsul finit nu este cuprins în domeniul de aplicare definit al procedurii, dar modificarea sau modificările pun(e) în aplicare rezultatul procedurii		
CAPITOLUL C. Modificări ale părții din dosar referitoare la siguranță, eficacitate și farmacovigilență			
1	Modificarea sau modificările denumirii sau a (ale) adresei sau a (ale) datelor de contact a (ale) unei persoane calificate în materie de farmacovigilență		
2	Modificarea sau modificările rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, a (ale) etichetării sau prospectului în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de sesizare în interesul Republicii Moldova în temeiul Legii nr.119/2018 privind medicamentele de uz veterinar	Medicamentul de uz veterinar este cuprins în domeniul de aplicare definit al sesizării. Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, 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 uz veterinar de referință.	
3	Modificarea sau modificările rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, a (ale) etichetei sau a (ale) prospectului unui medicament de uz veterinar generic sau hibrid în urma evaluării aceleiași (acelorași) modificări pentru produsul de referință	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările propuse ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, ale etichetei și ale prospectului sunt identice cu cele aprobate pentru medicamentul de uz veterinar de referință. Produsul de referință este aprobat în țara în cauză.	
4	Modificarea sau modificările rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, a (ale) etichetării sau a (ale) prospectului în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri sau recomandări din	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările propuse ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, ale etichetării și ale prospectului trebuie să fie identice cu formularea	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea

	partea autorității competente sau a agenției privind măsurile de gestionare a riscurilor în scop de farmacovigilență în ceea ce privește medicamentele de uz veterinar	convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	
5	Modificarea locației dosarului standard al sistemului de farmacovigilență (DSSF)		
6	Introducerea unui rezumat al DSSF sau modificări ale rezumatului DSSF care nu sunt cuprinse deja în altă parte în prezenta anexă		Rezumatul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență în temeiul Legii nr.119/2018 privind medicamentele de uz veterinar.
7	Introducerea unor obligații și condiții sau a unei/unor modificări a/ale lor într-o certificatului de înregistrare, inclusiv în planul de gestionare a riscurilor	Formularea trebuie să fie limitată la cea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea
8	Punerea în aplicare a unor modificări ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar care nu sunt cuprinse deja în altă parte în prezenta anexă	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările nu afectează calitatea, siguranța sau eficacitatea produsului. Modificările sunt minore și conforme cu informațiile incluse în prezent în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar.	
9	Modificări de redactare ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, ale prospectului sau ale etichetei dacă nu este posibilă includerea într-o procedură viitoare	Modificările nu afectează calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului de uz veterinar.	
10	Modificări ale etichetei sau ale prospectului care nu au legătură cu rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar:		
a)	— informații administrative privind reprezentantul deținătorului		
b)	— alte modificări	Modificările sunt minore și conforme cu informațiile incluse în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar. Modificarea nu include introducerea unor noi locații de eliberare a seriilor. Modificările nu au un caracter promoțional și un impact negativ asupra lizibilității informațiilor referitoare la produs.	
c)	— includerea unor autocolante de trasabilitate în sau pe ambalajul de carton al produselor	Adăugarea nu are un impact negativ asupra lizibilității informațiilor referitoare la produs.	
d)	— înlocuirea informațiilor de pe ambalajul primar sau exterior cu o abreviere sau pictogramă (inclusiv adăugarea inițială) — înlocuirea unei abrevieri sau pictograme existente pe ambalajul primar sau exterior cu o altă abreviere sau	Noua abreviere sau noua pictogramă este inclusă. Adăugarea respectivă nu are un impact negativ asupra lizibilității etichetării.	

	pictogramă		
e)	Alinierea etichetării ambalajului primar la cerințele prevăzute de Legea nr.119/2018 privind medicamentele de uz veterinar	Ambalajul se califică drept o unitate mică de ambalaj primar,	
f)	Alinierea informațiilor referitoare la produs cu cerințele prevăzute	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare.	
CAPITOLUL D. Modificări ale părții din dosar referitoare la dosarul standard al antigenului vaccinal VAMF			
1	Modificarea denumirii sau a adresei deținătorului certificatului VAMF pentru produse biologice	Titularul certificatului VAMF trebuie să rămână aceeași entitate juridică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, după caz.
2	Includerea unui VAMF deja certificat în dosarul certificatului de înregistrare al unui medicament de uz veterinar (a doua etapă a procedurii VAMF)	Modificările nu afectează proprietățile produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.

Explicații privind Anexa 2:

În Anexa 2 se utilizează codurile de clasificare a variațiilor „A”, „B”, „C” și „D”.

Lista cu variații care necesită evaluare

CAPITOLUL E. MODIFICĂRI ADMINISTRATIVE		
E.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. - clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		R
CAPITOLUL F. MODIFICĂRI PRIVIND CALITATEA		
F.I SUBSTANȚA ACTIVĂ		
F.I a) Fabricație		
F.I.a.1 Modificarea producătorului unui material de start/reactiv/substanțe intermediare utilizate în procesul de fabricație al substanței active sau modificarea producătorului (inclusiv, după caz, a locurilor de testare pentru controlul calității) al substanței active, atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană nu face parte din dosarul aprobat	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Introducerea unui producător al substanței active susținut prin ASMF (Dosarul standard al substanței active).		S
b) Producătorul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație substanțial diferite, care pot avea potențialul de a modifica caracteristici importante de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților care necesită calificare sau proprietățile fizico-chimice ce influențează biodisponibilitatea.		S
c) Un nou producător al unui material pentru care este necesară evaluarea siguranței virale și/sau a riscului de encefalopatie spongiformă transmisibilă (EST)		S
d) Modificarea se referă la o substanță activă biologică/imunologică sau la un material de start/reactiv/substanță intermediară utilizate în fabricația unui produs biologic/imunologic.		S
e) Introducerea unui nou producător al substanței active care nu este susținut prin ASMF și necesită actualizarea semnificativă a secțiunii relevante privind substanța activă din dosar.		S
f) Adăugarea unui loc alternativ de sterilizare pentru substanța activă utilizând o metodă din Farmacopeea europeană.	1, 2, 3, 4	R
g) Modificări ale modalităților de testare pentru controlul calității unei substanțe active biologice: înlocuirea sau adăugarea unui loc unde are loc controlul/testarea seriilor, inclusiv printr-o metodă biologică/imunologică/imunochimică.		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu variațiile: -rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Declarație din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, că calea de sinteză (sau, în cazul medicamentelor pe bază de plante, după caz, metoda de preparare, sursa geografică, producerea medicamentelor pe bază de plante și etapele de fabricație), procedurile de control al calității și specificațiile substanței active și ale materialului de start/reactivului/substanței intermediare din procesul de fabricație al substanței active (dacă este cazul) sunt identice cu cele deja aprobate.		
2. Date privind analiza seriilor (în format de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) ale substanței active provenite de la producătorul/locul actuale și cel propuse.		
3. Formularul cererii de variație trebuie să indice clar producătorul „actual” și cel „propus”.		

4. Dovada că locul propus este autorizat corespunzător pentru forma farmaceutică, produsul sau operațiunea de fabricație în cauză, și anume: o copie a autorizației de fabricație în vigoare.		
F.I.a.2 Modificări ale procesului de fabricație al substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificare substanțială a procesului de fabricație al substanței active care poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului.		S
b) Modificarea se referă la o substanță biologică/imunologică sau la utilizarea unei substanțe derivate chimic diferită în fabricația unei substanțe biologice/imunologice, care poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului și care nu are legătură cu un protocol.		S
c) Modificarea se referă la un medicament pe bază de plante și există o modificare privind una dintre următoarele: sursa geografică, etapele de fabricație sau producția.		S
d) Modificare minoră a părții restricționate a Dosarului standard al substanței active (ASMF).	1, 2, 3, 4	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Modificarea Dosarului standard al substanței active (ASMF) aprobat, inclusiv o comparație directă între procesul actual și noul proces.		
2. Date privind analiza seriilor (în format de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) fabricate conform procesului aprobat în prezent și celui propus.		
3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.		
4. Declarație din partea deținătorului ASMF că nu există modificări ale profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau ale proprietăților fizico-chimice, că calea de sinteză rămâne aceeași și că specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare rămân nemodificate.		
<i>Notă:</i> Pentru F.I.a.2.a: În cazul substanțelor active chimice, aceasta se referă la modificări substanțiale ale căii de sinteză sau ale condițiilor de fabricație care pot avea potențialul de a modifica caracteristici importante de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților care necesită calificare, sau proprietățile fizico-chimice care influențează biodisponibilitatea.		
F.I.a.3 Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active:	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificarea necesită evaluarea comparabilității unei substanțe active biologice/imunologice.		S
b) Scara pentru o substanță activă biologică/imunologică este mărită/redușă fără modificarea procesului (de ex. duplicarea liniei).	1, 2, 3	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		
Documentele		
1. Numerele seriilor ale seriilor testate având mărimea propusă a seriilor.		
2. Date privind analiza seriilor (în format de tabel comparativ) pentru minim o serie de producție al substanței active sau al substanței intermediare, după caz, fabricat atât la mărimea aprobată în prezent, cât și la mărimea propusă. Datele privind următoarele două serii complete de producție trebuie puse la dispoziție la cerere și raportate de deținătorul certificatului de înregistrare dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu acțiunea propusă).		
3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active (și ale substanței intermediare, dacă este cazul).		
F.I.a.4 Modificarea testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Extinderea limitelor aprobate pentru testele de control intermediar, care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active.		S
b) Eliminarea unui test de control intermediar care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active.		S
c) Adăugarea sau înlocuirea unui test de control intermediar	1, 2, 3, 4	R

ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate.		
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al testelor de control intermediar actuale și propuse.		
2. Detalii privind orice metodă analitică nouă, neprevăzută în farmacopee, și date de validare, dacă sunt relevante.		
3. Date privind analiza seriilor pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru produse biologice, dacă nu se justifică altfel) ale substanței active pentru toți parametrii de specificație.		
4. Justificare din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, pentru noul test de control intermediar și noile limite.		
F.I.b) Controlul substanței active		
F.I.b.1 Modificarea parametrilor și/sau a limitelor specificațiilor unei substanțe active, ale unui material de start/substanței intermediare/reactiv utilizate în procesul de fabricație a substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Eliminarea unui parametru de specificație care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active și/sau a produsului finit.		S
b) Modificare în afara intervalului limitelor specificațiilor aprobate pentru substanța activă.		S
c) Extinderea limitelor specificațiilor aprobate pentru materialele de start/substanțe intermediare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active și/sau a produsului finit.		S
d) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția substanțelor biologice sau imunologice) unui parametru de specificație împreună cu metoda de testare corespunzătoare, ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate.	1, 2, 3, 4, 5	R
e) În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea națională a unui stat pentru substanța activă, modificarea specificației de la una internă la o Farmacopee neoficială sau la Farmacopeea unei țări terțe.	1, 2, 3, 4, 5	R
f) Eliminarea din dosar a nivelului de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă (1)		R
g) Modificarea frecvenței de testare a unui parametru de specificație, de la testare de rutină la testare prin omiterea unor serii sau testare periodică.		R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.		
2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.		
3. Date privind analiza seriilor pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru produse biologice, dacă nu se justifică altfel) ale substanței relevante pentru toți parametrii de specificație.		
4. Dacă este cazul, date comparative privind profilul de dizolvare al produsului finit pentru cel puțin o serie pilot care conține substanța activă conformă atât cu specificația actuală, cât și cu cea propusă. Pentru medicamentele pe bază de plante, pot fi acceptabile date comparative privind dezagregarea.		
5. Justificare din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, pentru noul parametru de specificație și limitele.		
(1) Dacă informațiile privind nivelul de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă sunt deja prezente în dosarul de înregistrare aprobat, solicitantului i se recomandă să depună o variație F.I.b.1.g pentru eliminarea acestei informații din dosar. Nivelul de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă este considerat o problemă GMP (bunele practici de fabricație) și, prin urmare, informațiile privind faptul dacă producătorul produsului finit efectuează toate testele enumerate în specificațiile aprobate sau acceptă unele rezultate pe baza certificatului de		

analiză furnizat de producătorul substanței active nu trebuie incluse în dosarul aprobat. Nivelul de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă va face obiectul verificării în timpul unei inspecții GMP. Totuși, specificațiile substanței active aplicate de producătorul produsului finit trebuie să continue să fie menționate în dosar.		
F.I.b.2 Modificarea procedurii de testare pentru substanța activă sau pentru materialul de start/reactivul/substanța intermediară utilizate în procesul de fabricație al substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificare substanțială sau înlocuire a unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică.		S
b) Alte modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuirea sau adăugarea) pentru substanța activă sau un material de start/substanță intermediară.	1, 2	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Descrierea metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).		
2. Rezultate comparative de validare sau, dacă este justificat, rezultate comparative de analiză care demonstrează că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.		
F.I.c) Sistemul de închidere al recipientului		
F.I.c.1 Modificarea ambalajului primar al substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Compoziția calitativă și/sau cantitativă pentru substanțe active biologice/immunologice sterile și necongelate		S
b) Substanțe active lichide (nesterile)	1, 2, 3, 4	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea, de exemplu la O ₂ , CO ₂ , umiditate), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice relevante sau legislația Republicii Moldova privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente.		
2. După caz, trebuie furnizată dovada că nu există nicio interacțiune între conținut și materialul ambalajului (de exemplu, nu există nicio migrare a componentelor materialului propus în conținut și nicio pierdere de componente ale produsului în ambalaj), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice relevante sau legislația Republicii Moldova privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente.		
3. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (VICH), pentru parametrii relevanți de stabilitate, pe cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, care acoperă o perioadă minimă de 3 luni, precum și o garanție că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă nu corespund sau dacă există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de retestare aprobate (împreună cu acțiunea propusă).		
4. Compararea specificațiilor actuale și propuse pentru ambalajul primar, dacă este cazul.		
F.I.c.2 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor ambalajului primar al substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate	1, 2, 3,4	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.		

2.	Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.	
3.	Date privind analiza seriilor pentru două serii ale ambalajului primar pentru toți parametrii de specificație.	
4.	Justificare din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, pentru noul parametru de specificație și noile limitele.	
F.I.c.3 Modificarea procedurii de testare pentru ambalajul primar al substanței active		
z)	Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	R
F.I.d) Stabilitatea		
F.I.d.1 Modificarea perioadei de retestare/perioadei de păstrare a substanței active, atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană care acoperă perioada de retestare nu face parte din dosarul aprobat		Documentele care trebuie furnizate
Termen		
a)	Extinderea perioadei de retestare pe baza extrapolării datelor de stabilitate care nu sunt în conformitate cu ghidurile VICH*	S
b)	Extinderea perioadei de păstrare a unei substanțe active biologice/imunologice care nu este în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat.	S
c)	Extinderea sau introducerea unei perioade de retestare/perioade de păstrare susținute prin date în timp real	1, 2, 3
Documentele		
1. Rezultatele studiilor adecvate de stabilitate în timp real, efectuate în conformitate cu ghidurile relevante de stabilitate, pe cel puțin două serii (trei pentru medicamente biologice) la scară pilot sau de producție ale substanței active, în materialul de ambalare autorizat și care acoperă durata perioadei de retestare sau condițiile de păstrare solicitate.		
2. Confirmarea că studiile de stabilitate au fost efectuate conform protocolului aprobat în prezent. Studiile trebuie să demonstreze că specificațiile relevante convenite sunt încă respectate.		
3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.		
* Notă: perioada de retestare nu se aplică substanțelor active biologice/imunologice.		
F.I.d.2 Modificarea condițiilor de păstrare ale substanței active atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană care acoperă perioada de retestare nu face parte din dosarul aprobat		Documentele care trebuie furnizate
Termen		
a)	Modificarea condițiilor de păstrare pentru substanțe active biologice/imunologice/standarde de referință, atunci când studiile de stabilitate nu au fost efectuate în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat în prezent	S
b)	Modificarea condițiilor de păstrare pentru substanța activă/standardul de referință	1, 2, 3
Documentele		
1. Rezultatele studiilor adecvate de stabilitate în timp real, efectuate în conformitate cu ghidurile relevante de stabilitate, pe cel puțin două serii (trei pentru medicamente biologice) la scară pilot sau de producție ale substanței active, în materialul de ambalare autorizat și care acoperă durata perioadei de retestare solicitate sau condițiile de păstrare solicitate.		
2. Confirmarea că studiile de stabilitate au fost efectuate conform protocolului aprobat în prezent. Studiile trebuie să demonstreze că specificațiile relevante convenite sunt în continuare îndeplinite.		
3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.		
F.I.d.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		Documentele care trebuie furnizate
		R
F.I.e) Spațiul de proiectare (Design Space) și protocoalele de gestionare a modificărilor post aprobare		
F.I.e.1 Introducerea unui nou spațiu de proiectare (Design Space) sau extinderea unui spațiu de proiectare aprobat pentru substanța activă, referitor la:		Documentele care trebuie furnizate
		Termen

a) O operațiune unitară în procesul de fabricație al substanței active, inclusiv controalele în proces și/sau procedurile de testare rezultate	1, 2	S
b) Proceduri de testare pentru materiale de start/reactivi/substanțe intermediare și/sau substanțe active	1, 2	S
Documentele		
1. Spațiul de proiectare (Design Space) a fost dezvoltat în conformitate cu ghidurile științifice europene și internaționale relevante. Rezultatele studiilor de dezvoltare a produsului, procesului și metodelor analitice (de exemplu interacțiunea diferiților parametri care formează spațiul de proiectare (Design Space) trebuie studiat, inclusiv evaluarea riscurilor și studii multivariate, după caz) trebuie să demonstreze, acolo unde este relevant, că s-a obținut o înțelegere mecanistică sistematică a atributelor materialelor și parametrilor procesului asupra atributelor critice de calitate ale substanței active.		
2. Descrierea spațiului de proiectare (Design Space) în format unui tabel, incluzând variabilele (atributele materialelor și parametrii procesului, după caz) și intervalele propuse ale acestora.		
F.I.e.2 Modificări ale unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare referitor la substanța activă	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Introducerea unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare referitor la substanța activă	1, 2	S
b) Modificări majore ale unui protocol autorizat de gestionare a modificărilor		S
c) Implementarea modificărilor prevăzute într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor		
1. Implementarea modificării necesită date justificative suplimentare	3, 4, 5	R
2. Implementarea unei modificări pentru un medicament biologic/imunologic	3, 4, 5, 6	R
Documentele		
1. Descriere detaliată a modificării propuse.		
2. Protocolul de gestionare a modificărilor referitor la substanța activă.		
3. Referire la protocolul aprobat de gestionare a modificărilor.		
4. Declarație că modificarea este în conformitate cu gestionarea a modificărilor aprobate și că rezultatele studiilor îndeplinesc criteriile de acceptare specificate în protocol. În plus, pentru medicamentele biologice/imunologice, declarație că nu este necesară o evaluare a comparabilității.		
5. Rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu protocolul aprobat de gestionare a modificărilor.		
6. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.		
F.I.e.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		R
F.I.f) Alte modificări ale substanței active		
F.I.f.1 Modificări semnificative în versiunea actualizată a ASMF sau a părții privind substanța activă din dosar	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
Notă: Actualizarea poate fi depusă ca o cerere grupată, care va fi procesată conform celui mai lung termen aplicabil variațiilor incluse. Totuși, în cazul modificărilor semnificative din versiunea actualizată a acestei părți a dosarului sau a ASMF, se recomandă depunerea unei singure variații în categoria F.I.f.1.		
F.II. PRODUSUL FINIT		
F.II.a) Descriere și compoziție		
F.II.a.1 Modificarea sau adăugarea de inscripții, embosări sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea de cerneluri utilizate pentru marcarea produsului	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificări ale liniilor de divizare/scoreare destinate împărțirii în doze egale	1, 2, 3	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		

1.	Desen detaliat sau descriere scrisă a aspectului actual și nou.	
2.	Mostre ale produsului finit, după caz.	
3	Rezultatele testelor corespunzătoare din Farmacopeea europeană care demonstrează echivalență caracteristicilor/dozării corecte.	
F.II.a.2 Modificarea formei sau dimensiunilor formei farmaceutice		
	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a)	Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită și comprimate prevăzute cu linie de divizare destinate împărțirii în doze egale.	1,2,3,4,5
b)	Adăugarea unui nou kit pentru preparare radiofarmaceutică cu un alt volum de umplere*	R
z)	Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	S
		R
Documentele		
1.	Desen detaliat al situației actuale și al celei propuse.	
2.	Date comparative privind dizolvarea pentru cel puțin un serie pilot cu dimensiunile actuale și propuse (fără diferențe semnificative privind comparabilitatea, conform ghidului relevant privin biodisponibilitatea/bioechivalența). Pentru medicamentele pe bază de plante, pot fi acceptabile date comparative privind dezagregarea.	
3.	Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență, în conformitate cu ghidul relevant privind biodisponibilitatea/bioechivalența.	
4.	Mostre ale produsului finit, după caz.	
5.	Rezultatele testelor corespunzătoare din Farmacopeea europeană care demonstrează echivalența caracteristicilor/dozării corecte.	
*Notă: Deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare a „concentrației” medicamentului este clasificată ca variație în conformitate cu capitolul I din această anexă.		
F.II.a.3 Modificări în compoziția (excipienții) produsului finit		
	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a)	Modificări ale componentelor sistemului de aromatizare sau colorare	
1.	Medicamente veterinare biologice/imunologice pentru administrare orală, pentru care agentul colorant sau aromatizant este important pentru acceptarea de către speciile țintă	S
b)	Alți excipienți	
1.	Modificări calitative sau cantitative ale unuia sau mai multor excipienți care pot avea un impact semnificativ asupra siguranței, calității sau eficacității medicamentului de uz veterinar	S
2.	Modificare care se referă la un produs biologic/imunologic	S
3.	Orice excipient nou care include utilizarea de materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea datelor privind siguranța virală sau riscul EST	S
4.	Modificare susținută printr-un studiu de bioechivalență	S
5.	Înlocuirea unui singur excipient cu un excipient comparabil, având aceleași caracteristici funcționale și la un nivel similar	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
z)	Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	R
		R
Documentele		
1.	Metoda de identificare pentru orice nou colorant, dacă sunt relevante.	
2.	Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții VICH, pentru parametri relevanți de stabilitate, pe cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, care acoperă o perioadă minimă de 3 luni, precum și o garanție că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă rezultatele ies din specificații sau sunt susceptibile să iasă din specificații la sfârșitul termenului de valabilitate aprobat (împreună cu acțiunea propusă).	
3.	Mostră a noului produs, atunci când este cazul.	
4.	Fie un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru orice nou component de origine animală susceptibil la risc EST, fie, după caz, dovezi documentare că sursa specifică a materialului cu risc EST a fost evaluată	

anterior de autoritatea competentă și s-a demonstrat că respectă domeniul de aplicare al Listei cu variații care necesită evaluare, privind minimizarea riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamente de uz uman și veterinar. Pentru fiecare astfel de material trebuie incluse următoarele informații: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care derivă materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea acestuia.		
5. Date care să demonstreze că noul excipient nu interferează cu metodele de testare ale specificațiilor produsului finit, dacă este cazul.		
6. Justificarea modificării/alegerii excipienților etc. trebuie furnizată prin studii farmaceutice adecvate de dezvoltare (inclusiv aspecte de stabilitate și conservare antimicrobiană, după caz).		
7. Pentru formele farmaceutice solide, date comparative privind profilul de dizolvare pentru cel puțin două serii la scară pilot ale produsului finit în compoziția nouă și veche. Pentru medicamentele pe bază de plante, pot fi acceptabile date comparative privind dezagregarea.		
8. Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență, în conformitate cu Lista cu variații care necesită evaluare, privind biodisponibilitatea și bioechivalența.		
9. Dacă produsul este destinat utilizării la specii producătoare de alimente, dovada că excipientul este clasificat în conformitate cu Hotărârea Guvernului 195/2011 pentru aprobarea Regulamentului privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produsele alimentare de origine animală sau, în caz contrar, justificarea că excipientul nu are activitate farmacologică la doza administrată animalului țintă.		
F.II.a.4 Modificarea greutateii stratului de acoperire pentru forme farmaceutice orale sau modificarea greutateii capsulelor	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită, unde stratul de acoperire reprezintă un factor critic pentru mecanismul de eliberare		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
F.II.a.5 Modificarea concentrației unui produs parenteral unidoză, destinat utilizării totale, atunci când cantitatea de substanță activă per doză unitară (adică concentrația) rămâne aceeași	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
F.II.a.6 Modificarea concentrației unui produs parenteral multidoză biologic/imunologic, atunci când cantitatea de substanță activă per doză unitară (adică concentrația) rămâne aceeași	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
F.II.a.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		R
F.II.b) Fabricație		
F.II.b.1 Înlocuirea sau adăugarea unui loc de fabricație pentru o parte sau pentru întregul proces de fabricație al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Loc unde se desfășoară orice operațiune de fabricație, cu excepția eliberării seriilor, controlului seriilor și ambalării secundare, pentru medicamente de uz veterinar biologice/immunologice sau pentru forme farmaceutice fabricate prin procese complexe de fabricație		S
b) Loc care necesită o inspecție inițială sau specifică produsului		S
c) Loc unde se desfășoară orice operațiune de fabricație, cu excepția eliberării seriilor, controlului seriilor și ambalării primare și secundare, pentru medicamente nesterile	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	R
d) Loc unde se desfășoară orice operațiune de fabricație, cu excepția eliberării seriilor, controlului seriilor și ambalării secundare, pentru medicamente de uz veterinar sterile (inclusiv cele	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	R

fabricate aseptice), excluzând medicamentele de uz veterinar biologice/imunologice		
e) Modificarea furnizorului componentelor sterilizate ale recipientului primar, care urmează să fie utilizate în fabricația aseptică a medicamentelor de uz veterinar		R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Dovada că locul propus este autorizat corespunzător pentru forma farmaceutică sau produsul în cauză, și anume: –o copie a autorizației de fabricație valabile.		
2. După caz, trebuie indicate numerele loturilor, dimensiunea corespunzătoare a loturilor și data fabricației loturilor (≥ 3) utilizate în studiul de validare, iar datele de validare trebuie prezentate sau protocolul (sistemul) de validare trebuie depus.		
3. Formularul cererii de variație trebuie să indice clar producătorii „actuali” și „propuși” ai produsului finit, astfel cum sunt menționați.		
4. Copie a specificațiilor aprobate pentru eliberare și pentru sfârșitul perioadei de valabilitate, dacă este relevant.		
5. Date de analiză pentru o serie de producție și două serii la scară pilot care simulează procesul de producție (sau două serii de producție) și date comparative pentru ultimele trei serii provenite de la locul anterior; datele pentru următoarele două serii de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau raportate dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu măsurile propuse).		
6. Pentru formulările semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă sub formă nedizolvată, date adecvate de validare, inclusiv imagini microscopice privind distribuția dimensiunii particulelor și morfologia acestora sau orice altă tehnică imagistică adecvată.		
7. – o declarație a Persoanei Calificate (PC) de la locul responsabil pentru eliberarea seriei, prin care se confirmă că substanța activă este fabricată în conformitate cu legislație relevantă privind buna practică de fabricație pentru materiile prime.		
8. Dacă locul de fabricație și locul de ambalare primară sunt diferite, condițiile de transport și depozitare în vrac trebuie specificate și validate.		
Note: Declarațiile PC referitoare la substanțele active Deținătorii autorizației de fabricație sunt obligați să utilizeze ca materii prime doar substanțe active fabricate în conformitate cu GMP (bunele practici de fabricație), o declarație scrisă fiind la fel solicitată din partea fiecărui deținător de autorizație de fabricație care utilizează substanța activă ca materie primă. În plus, deoarece PC responsabilă de certificarea seriei poartă responsabilitatea generală pentru fiecare serie, se așteaptă o declarație suplimentară din partea PC responsabilă de certificarea seriei atunci când locul de eliberare a seriei este diferit de situl menționat mai sus. În multe cazuri este implicat un singur deținător al autorizației de fabricație și, prin urmare, va fi necesară o singură declarație. Totuși, atunci când sunt implicați mai mulți deținători ai autorizației de fabricație, în locul mai multor declarații poate fi acceptată o singură declarație semnată de un PC, cu condiția ca: – declarația să precizeze clar că este semnată în numele tuturor PC implicați; – aceste aranjamente să fie susținute printr-un acord tehnic, iar PC care furnizează declarația să fie identificat în acord ca având responsabilitate specifică pentru conformitatea GMP a producătorului/producătorilor substanței active. Notă: Aceste aranjamente pot fi supuse inspecției de către autoritatea competentă. Este necesară o autorizație de fabricație pentru desfășurarea oricăreia dintre următoarele activități: fabricarea medicamentelor de uz veterinar, chiar dacă acestea sunt destinate exclusiv exportului; efectuarea oricărei părți a procesului de fabricație a unui medicament de uz veterinar sau aducerea acestuia în starea sa finală, inclusiv prelucrarea, asamblarea, ambalarea și reambalarea, etichetarea și reetichetarea, depozitarea, sterilizarea, testarea sau eliberarea pentru furnizare ca parte a acestui proces; ori importul medicamentelor de uz veterinar.		
F.II.b.2 Modificarea importatorului, a aranjamentelor privind eliberarea seriilor și a testării controlului calității produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Înlocuirea sau adăugarea unui loc unde are loc controlul/testarea seriilor		
1. Înlocuirea sau adăugarea unui loc unde se efectuează controlul/testarea seriilor pentru un medicament de uz veterinar biologic/imunologic și una dintre metodele de testare efectuate la loc este o metodă biologică/imunologică		S
z. Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu		R

îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		
b) Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil pentru import și/sau eliberarea seriilor		
1. Inclusiv controlul/testarea seriilor pentru un produs biologic/imunologic și una dintre metodele de testare efectuate la acel loc este o metodă biologică/imunologică/imunochimică		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
F.II.b.3 Modificarea procesului de fabricație al produsului finit, inclusiv al unei substanțe intermediare utilizate la fabricarea produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificare minoră a procesului de fabricație	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	R
b) Modificări substanțiale ale procesului de fabricație care pot avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului		S
c) Produsul este un medicament de uz veterinar biologic/imunologic și modificarea necesită o evaluare a comparabilității		S
d) Introducerea unei metode nestandard de sterilizare finală		S
e) Introducerea sau creșterea supradozării utilizate pentru substanța activă		S
f) Modificare minoră a procesului de fabricație al unei suspensii orale apoase	1, 2, 4, 6, 7, 8	R
g) Mutarea filtrării sterilizante din zona A/B în zona C		S
i) Modificare minoră a procesului de fabricație al unui produs finit steril după etapa de ambalare primară		R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Comparație directă între procesul actual și procesul nou.		
2. Pentru produse semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă sub formă nedizolvată: validare adecvată a modificării, inclusiv imagini microscopice ale particulelor pentru verificarea modificărilor vizibile de morfologie; date comparative privind distribuția dimensiunii particulelor printr-o metodă adecvată.		
3. Pentru forme farmaceutice solide: date privind profilul de dizolvare pentru o serie reprezentativă de producție și date comparative pentru ultimele trei serii fabricate prin procesul anterior; datele pentru următoarele două serii complete de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau raportate dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu măsurile propuse). Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.		
4. Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență conform legislației relevante privind biodisponibilitatea/bioechivalența.		
5. Pentru modificările parametrilor de proces considerați fără impact asupra calității produsului finit: declarație în acest sens, rezultată din evaluarea de risc aprobată anterior.		
6. Copie a specificațiilor aprobate pentru eliberare și sfârșitul perioadei de valabilitate.		
7. Date de analiză a seriilor (în format de tabel comparativ) pentru minimum o serie fabricată conform procesului aprobat actual și conform procesului propus. Datele pentru următoarele două serii complete de producție trebuie puse la dispoziție la cerere și raportate de deținătorul certificatului de înregistrare dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu măsurile propuse).		
8. Declarație că au fost inițiate studii relevante de stabilitate în condiții VICH, după caz (cu indicarea numerelor seriilor implicate), și că parametrii relevanți de stabilitate au fost evaluați pentru cel puțin o serie la scară pilot sau industrială și că solicitantul deține cel puțin trei luni de date satisfăcătoare de stabilitate la momentul notificării, iar profilul de stabilitate este similar cu situația înregistrată în prezent. Se oferă garanția că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă apar rezultate în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse).		
F.II.b.4 Modificarea dimensiunii seriei (inclusiv intervalele dimensiunii seriei) pentru produsul finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificarea necesită evaluarea comparabilității pentru un		S

medicament de uz veterinar biologic/imunologic sau modificarea dimensiunii seriei necesită un nou studiu de bioechivalență		
b) Modificarea se referă la toate celelalte forme farmaceutice fabricate prin procese complexe de fabricație		S
c) Creștere de peste 10 ori față de dimensiunea seriei aprobată inițial pentru forme farmaceutice orale cu eliberare imediată ale produselor biologice/imunologice	1, 2, 3, 4, 5	R
d) Dimensiunea pentru un produs biologic/imunologic este crescută/scăzută fără modificarea procesului (de ex. duplicarea liniei)	1, 2, 3, 4, 5	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Date de analiză a seriilor (în format de tabel comparativ) pentru minimum un lot de producție fabricat atât la dimensiunea aprobată actual, cât și la dimensiunea propusă.		
2. Copie a specificațiilor aprobate pentru eliberare și sfârșitul perioadei de valabilitate.		
3. După caz, trebuie indicate numerele seriilor, dimensiunea corespunzătoare a seriilor și data fabricației seriilor (≥ 3) utilizate în studiul de validare sau trebuie depus protocolul (sistemul) de validare.		
4. Rezultatele validării trebuie furnizate.		
5. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții VICH asupra parametrilor relevanți de stabilitate, pe cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, acoperind o perioadă minimă de 3 luni, precum și garanția că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă apar rezultate în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse). Pentru produse biologice/imunologice: o declarație că nu este necesară o evaluare a comparabilității.		
F.II.b.5 Modificarea testelor sau limitelor interfazice aplicate în timpul fabricației produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Eliminarea unui test interfazic care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S
b) Extinderea limitelor interfazice aprobate, care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S
c) Adăugarea sau înlocuirea unui test interfazic ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate		R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al testelor și limitelor în proces actuale și propuse.		
2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.		
3. Date de analiză pentru două serii de producție (3 serii pentru produse biologice, dacă nu există altă justificare) pentru toți parametrii de specificație ai produsului finit.		
4. După caz, date comparative privind profilul de dizolvare pentru produsul finit pe cel puțin o serie pilot fabricat utilizând testele în proces actuale și noi. Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.		
5. Justificarea noului test în proces și a limitelor.		
F.II.c) Controlul excipienților		
F.II.c.1 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor unui excipient	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificare în afara intervalului limitelor de specificație aprobate		S
b) Eliminarea unui parametru de specificație care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S
c) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția produselor biologice sau imunologice) a unui parametru de specificație împreună cu metoda de testare corespunzătoare, ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate		R
d) În cazul în care nu există monografie în Farmacopeea Europeană pentru excipient, modificarea specificației din specificație internă către o farmacopee neoficială sau farmacopeea		R

unei țări terțe		
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.		
2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.		
3. Date de analiză pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru excipienți biologici) pentru toți parametrii de specificație ai excipientului.		
4. Dacă este cazul, date comparative privind profilul de dizolvare pentru produsul finit pe cel puțin o serie pilot care conține excipientul conform specificațiilor actuale și propuse. Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.		
5. Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență conform legislației relevante privind biodisponibilitatea/bioechivalența, după caz.		
6. Justificarea noului parametru de specificație și a limitelor.		
F.II.c.2 Modificarea procedurii de testare pentru un excipient	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificare substanțială sau înlocuirea unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic		S
b) Alte modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	1, 2	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Descrierea metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).		
2. Rezultate comparative de validare sau, dacă este justificat, rezultate comparative de analiză care demonstrează că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.		
F.II.c.3 Modificarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de encefalopatie spongiformă transmisibilă (EST)	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) De la material cu risc EST la origine vegetală sau sintetică pentru excipienți sau reactivi utilizați la fabricarea unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic	1, 2	R
b) Modificarea sau introducerea unui material cu risc EST ori înlocuirea unui material cu risc EST cu alt material cu risc EST, neacoperit de un certificat de conformitate EST		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Declarație din partea producătorului sau a deținătorului autorizației de comercializare a materialului, care să ateste că acesta este exclusiv de origine vegetală sau sintetică.		
2. Studiu privind echivalența materialelor și impactul asupra producerii materialului final, precum și impactul asupra comportamentului produsului finit (de exemplu, caracteristicile de dizolvare).		
F.II.c.4 Modificarea sintezei sau recuperării unui excipient necuprins în farmacopee (atunci când este descris în dosar) sau a unui excipient nou	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Specificațiile sunt afectate sau există o modificare a proprietăților fizico-chimice ale excipientului care poate afecta calitatea produsului finit		S
b) Excipientul este o substanță biologică/imunologică		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu:		R

-variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		
F.II.d) Controlul produsului finit		
F.II.d.1 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificare în afara intervalului limitelor de specificație aprobate		S
b) Eliminarea unui parametru de specificație care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S
c) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția produselor biologice sau imunologice) a unui parametru de specificație împreună cu metoda de testare corespunzătoare ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	1, 2, 3, 4, 5	R
d) Reducerea frecvenței de testare a unei analize, de la testare de rutină la testare periodică sau prin omitere (testare microbiologică a produsului finit)		R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.		
2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.		
3. Date de analiză pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru produse biologice, dacă nu există altă justificare) pentru toți parametrii de specificație ai produsului finit.		
4. După caz, date comparative privind profilul de dizolvare pentru produsul finit pe cel puțin o serie pilot conform specificațiilor actuale și propuse. Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.		
5. Justificarea noului parametru de specificație și a limitelor.		
F.II.d.2 Modificarea procedurii de testare pentru produsul finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificare substanțială sau înlocuirea unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice ori a unei metode care utilizează un reactiv biologic sau înlocuirea unui preparat biologic de referință care nu este acoperit de un protocol aprobat		S
b) Alte modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	1, 2	R
c) Înlocuirea unui preparat biologic sau imunologic de referință (de ex. serie de vaccin de referință, serie de ser de referință) într-o metodă de testare imunologică/imunochimică, care poate avea un impact semnificativ asupra calității produsului (de ex. estimarea potenței)		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Descrierea metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).		
2. Rezultate comparative de validare sau, dacă este justificat, rezultate comparative de analiză care demonstrează că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.		
F.II.d.3 Variații legate de introducerea eliberării în timp real sau a eliberării parametrice în fabricația produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
F.II.e) Sistemul de închidere al recipientului		
F.II.e.1 Modificarea ambalajului primar al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen

a) Compoziția calitativă și cantitativă		
1. Forme farmaceutice semisolide și lichide nesterile	1, 2, 3, 4	R
2. Produse medicinale sterile și produse biologice/imunologice		S
3. Modificarea se referă la un ambalaj mai puțin protector, asociată cu modificări ale condițiilor de păstrare și/sau reducerea termenului de valabilitate		S
b) Modificarea tipului de recipient sau adăugarea unui nou recipient*		
1. Forme farmaceutice solide, semisolide și lichide nesterile	1, 2, 3, 4, 5	R
2. Produse medicinale sterile și produse biologice/imunologice		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Date corespunzătoare privind noul ambalaj (date comparative privind permeabilitatea, de exemplu pentru O ₂ , CO ₂ , umiditate).		
2. Dacă este cazul, trebuie furnizate dovezi că nu există interacțiuni între conținut și materialul ambalajului (de exemplu, lipsa migrării componentelor materialului propus în conținut și lipsa pierderii componentelor produsului în ambalaj), inclusiv confirmarea că materialul respectă cerințele relevante ale farmacopeei sau legislația națională privind materialele plastice și obiectele destinate contactului cu produsele alimentare.		
3. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții VICH, asupra parametrilor relevanți de stabilitate, pe cel puțin două serii pilot sau industriale, care acoperă o perioadă minimă de 3 luni, precum și o declarație că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă rezultatele sunt în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (cu acțiunea propusă).		
4. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse pentru ambalajul primar, dacă este cazul.		
5. Mostre ale noului recipient/sistem de închidere, dacă este cazul.		
*Notă: Deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare care conduce la o „nouă formă farmaceutică” este clasificată ca variație conform capitolului I al prezentei anexe.		
F.II.e.2 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor pentru ambalajul primar al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	1, 2, 3, 4	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.		
2. Detalii privind orice nouă metodă analitică și datele de validare, dacă sunt relevante.		
3. Date de analiză pe două serii ale ambalajului primar pentru toți parametrii de specificație.		
4. Justificarea noului parametru de specificație și a limitelor acestuia.		
F.II.e.3 Modificarea metodei de testare pentru ambalajul primar al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
F.II.e.4 Modificarea formei sau dimensiunilor recipientului ori sistemului de închidere (ambalaj primar)	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificarea formei sau dimensiunilor privește o parte esențială a materialului de ambalare, care poate avea un impact semnificativ asupra administrării, utilizării, siguranței sau stabilității produsului finit		S
b) Produse medicinale sterile	1, 2, 3, 4	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu		R

îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		
Documentele		
1. Descrierea, desenul detaliat și compoziția materialului recipientului sau sistemului de închidere.		
2. Mostre ale noului recipient/sistem de închidere, dacă este cazul.		
3. Au fost efectuate studii de revalidare pentru produsele sterile sterilizate finală. Numerele seriilor utilizate în studiile de revalidare trebuie indicate, după caz.		
4. În cazul unei modificări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, o declarație că studiile de stabilitate necesare au fost inițiate în condiții VICH (cu indicarea numerelor seriilor relevante) și că, după caz, datele minime satisfăcătoare de stabilitate necesare erau disponibile solicitantului la momentul depunerii și că datele disponibile nu indicau probleme. De asemenea, trebuie oferită asigurarea că studiile vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă rezultatele sunt în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate aprobat (cu acțiunea propusă).		
F.II.e.5 Modificarea mărimii ambalajului produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificarea numărului de unități (de ex. comprimate, fiole etc.) din ambalaj, în afara intervalului dimensiunilor de ambalaj aprobate în prezent	1, 2	R
b) Modificarea masei/volumului de umplere pentru produse parenterale sterile multidoză (sau monodoză cu utilizare parțială), inclusiv produse biologice/imunologice		S
c) Modificarea masei/volumului de umplere pentru produse non-parenterale multidoză (sau monodoză cu utilizare parțială)	1, 2	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Justificarea noii dimensiuni a ambalajului, demonstrând că aceasta este conformă cu schema de dozare și durata tratamentului aprobate în rezumatul caracteristicilor produsului.		
2. Declarație că studiile de stabilitate vor fi efectuate în conformitate cu legislație relevantă pentru produsele la care parametrii de stabilitate ar putea fi afectați. Datele trebuie raportate doar dacă sunt în afara specificațiilor (cu acțiunea propusă).		
Notă: Pentru F.II.e.5.b) și c), deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare a „concentrației” medicamentului de uz veterinar este clasificată ca variație conform capitolului I al prezentei anexe.		
F.II.e.6 Modificarea oricărei părți a materialului de ambalare (primar) care nu intră în contact cu formula produsului finit (de exemplu culoarea capacelor flip-off, inele colorate pe fiole, schimbarea protecției acului – utilizarea unui alt tip de plastic)	Documentele care trebuie furnizate	Termen
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
F.II.e.7 Modificarea furnizorului componentelor de ambalare sau al dispozitivelor (când sunt menționate în dosar)	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Orice modificare a furnizorilor dispozitivelor distanțiere pentru inhalatoare cu doză măsurată		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
F.II.f) Stabilitate		
F.II.f.1 Modificarea termenului de valabilitate sau a condițiilor de păstrare ale produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Extinderea termenului de valabilitate al produsului finit		
1. În ambalajul destinat comercializării (susținută prin date în timp real)	1, 2	R
2. După prima deschidere (susținută prin date în timp real)	1, 2	R

3. După diluare sau reconstituire (susținută prin date în timp real)	1, 2	R
4. Extinderea termenului de valabilitate bazată pe extrapolarea datelor de stabilitate care nu respectă ghidurile VICH*		S
5. Extinderea termenului de valabilitate pentru un produs biologic/imunologic în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat	1, 2	R
b) Modificarea condițiilor de păstrare pentru produsele biologice, atunci când studiile de stabilitate nu au fost efectuate conform unui protocol de stabilitate aprobat		S
c) Modificarea condițiilor de păstrare ale produsului finit sau ale produsului diluat/reconstituit	1, 2	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Rezultatele studiilor adecvate de stabilitate în timp real (care acoperă întregul termen de valabilitate), efectuate conform legislației relevante de stabilitate, pe cel puțin două serii la scară pilot ¹ ale produsului finit în materialul de ambalare autorizat și/sau după prima deschidere sau reconstituire, după caz; unde este relevant, trebuie incluse și rezultatele testelor microbiologice adecvate. ¹ Serii la scară pilot pot fi acceptate cu angajamentul de a verifica termenul de valabilitate pe serii de producție.		
2. Copia specificațiilor aprobate pentru produsul finit la sfârșitul termenului de valabilitate și, după caz, specificațiile după diluare/reconstituire sau după prima deschidere.		
*Notă: extrapolarea nu se aplică produselor biologice/imunologice.		
F.II.g) Spațiul de proiectare (Design Space) și protocoale de gestionare a modificărilor post aprobare		
F.II.g.1 Introducerea unui nou Spațiu de proiectare (Design Space) sau extinderea unui spațiu de proiectare aprobat pentru produsul finit, privind:	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Una sau mai multe operațiuni unitare din procesul de fabricație al produsului finit, inclusiv controalele în proces și/sau metodele de testare rezultate	1, 2	S
b) Metode de testare pentru excipienți/substanțe intermediare și/sau produsul finit	1, 2	S
Documentele		
1. Rezultatele studiilor de dezvoltare a produsului și procesului (inclusiv evaluarea riscurilor și studii multivariate, după caz), demonstrând că s-a obținut o înțelegere mecanistică sistematică a atributelor materialelor și parametrilor procesului asupra atributelor critice de calitate ale produsului finit.		
2. Descrierea Spațiului de proiectare (Design Space) în format unui tabel, inclusiv variabilele (atribute ale materialelor și parametri ai procesului, după caz) și intervalele propuse.		
F.II.g.2 Modificări sau introducerea unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare legat de produsul finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Introducerea unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare pentru produsul finit	1, 2	S
b) Modificări ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor		
1. Modificări majore ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor.		S
2. Modificări minore ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor, care nu schimbă strategia definită în protocol.	3	R
c) Implementarea modificărilor prevăzute într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor		
1. Implementarea modificării necesită date suplimentare justificative.	4, 5, 6	R
2. Implementarea unei modificări pentru un produs biologic/imunologic.	4, 5, 6, 7	R
Documentele		
1. Descriere detaliată a modificării propuse.		
2. Protocolul de gestionare a modificărilor aferent produsului finit.		
3. Declarație că orice modificare se încadrează în limitele aprobate în prezent. În plus, declarație că nu este necesară o evaluare a comparabilității pentru produsele biologice/imunologice.		
4. Referință la protocolul aprobat de gestionare a modificărilor.		

5. Declarație că modificarea este în conformitate cu gestionarea modificărilor aprobate și că rezultatele studiilor îndeplinesc criteriile de acceptare specificate în protocol. În plus, declarație că nu este necesară evaluarea comparabilității pentru produsele biologice/imunologice.		
6. Rezultatele studiilor efectuate conform protocolului aprobat de gestionare a modificărilor.		
7. Copia specificațiilor aprobate ale produsului finit.		
F.II.g.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		R
F.III CEP/EST /MONOGRAFII		
F.III.1 Depunerea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană (CEP) nou sau actualizat sau eliminarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană: Pentru o substanță activă; Pentru un material de start/reactiv/substanță intermediară utilizat în procesul de fabricație al substanței active; Pentru un excipient.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Certificat de conformitate cu monografia relevantă din Farmacopeea europeană		
1. Certificat nou pentru o substanță activă nesterilă utilizată într-un produs steril, când apa este utilizată în ultimele etape ale sintezei și materialul nu este declarat ca fiind lipsit de endotoxine	1, 2, 3, 4, 5	R
z. Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
b) Certificat european EST de conformitate pentru o substanță activă/material de start/reactiv/substanță intermediară/excipient		
1. Certificat nou/actualizat de la un producător deja aprobat sau nou, care utilizează materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea riscului de contaminare cu agenți adventivi		S
z. Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Copia certificatului actualizat de conformitate Farmacopeea europeană.		
2. În cazul adăugării unui loc de fabricație, formularul cererii de variație trebuie să indice clar producătorii „actuali” și „propuși”, așa cum sunt enumerați în formularul cererii.		
3. După caz, document care furnizează informații privind orice materiale care intră sub incidența Notei de ghidare privind minimizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin medicamente de uz uman și veterinar, inclusiv cele utilizate la fabricarea substanței active/excipientului. Pentru fiecare astfel de material trebuie incluse următoarele informații: numele producătorului, speciile și țesuturile din care derivă materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea acestuia.		
4. După caz, pentru substanța activă, declarație din partea Persoanei Calificate (PC) a fiecărui deținător de autorizație de fabricație menționat în cerere, unde substanța activă este utilizată ca material de start, precum și declarație din partea PC a fiecărui deținător de autorizație responsabil pentru eliberarea seriilor. Aceste declarații trebuie să confirme că producătorul(ii) substanței active menționat(ți) în cerere funcționează în conformitate cu legislație relevantă privind buna practică de fabricație pentru materialele de start. O singură declarație poate fi acceptabilă în anumite circumstanțe – a se vedea nota de la variația nr. F.II.b.1. Fabricarea intermediarilor necesită, de asemenea, declarație PC, iar pentru actualizările certificatelor privind substanțele active și intermediarii, declarația PC este necesară doar dacă, față de versiunea anterioară a certificatului, există modificări ale locurilor de fabricație enumerate.		
5. Dovezi adecvate care să confirme conformitatea apei utilizate în ultimele etape ale sintezei substanței active cu cerințele corespunzătoare privind calitatea apei pentru utilizare farmaceutică.		
F.III.2 Modificare pentru conformarea cu Farmacopeea	Documentele care trebuie	Termen

europeană sau cu farmacopeea națională a unui stat membru	furnizate	
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
F.IV DISPOZITIVE		
F.IV.1 Modificarea unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care nu este parte integrantă a ambalajului primar		
1. Dispozitiv fără marcaj CE	1, 2, 3	R
2. Dispozitiv distanțier pentru inhalatoare dozatoare sau alt dispozitiv care poate avea un impact semnificativ asupra administrării substanței active din produs (de ex. nebulizator)		S
b) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care este parte integrantă a ambalajului primar*		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Descrierea, desenul detaliat și compoziția materialului dispozitivului și, după caz, a furnizorului.		
2. Date care demonstrează exactitatea, precizia și compatibilitatea dispozitivului.		
3. Mostre ale noului dispozitiv, după caz.		
*Notă: Deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare care conduce la o „nouă formă farmaceutică” este clasificată ca variație în conformitate cu capitolul I al prezentei anexe.		
F.IV.2 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Extinderea limitelor aprobate ale specificațiilor, care are un efect semnificativ asupra calității generale a dispozitivului		S
b) Eliminarea unui parametru de specificație care are un efect semnificativ asupra calității generale a dispozitivului		S
c) Adăugarea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	1, 2, 3, 4	R
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.		
2. Detalii privind orice nouă metodă analitică și rezumatul datelor de validare.		
3. Date privind analiza seriilor pentru două serii de producție pentru toate testele din noua specificație.		
4. Justificarea pentru noul parametru de specificație și limitele aferente.		
F.IV.3 Modificarea metodei de testare a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
F.V. MODIFICĂRI ALE CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE REZULTATE DIN ALTE PROCEDURI DE REGLEMENTARE		
F.V.a) VAMF/PTMF		
F.V.a.1 Includerea unui nou, actualizat sau modificat Dosarul standard al antigenului vaccinal (Vaccine Antigen Master File) în dosarul certificatului de înregistrare al unui medicament. (Procedura VAMF – etapa a 2-a)	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Prima includere a unui nou Dosar standard al antigenului vaccinal (VAMF).		S

b) Includerea unui Dosar standard al antigenului vaccinal (VAMF) actualizat/modificat, atunci când modificările afectează proprietățile produsului finit	1, 2, 3, 4	S
Documentele		
1. Declarație că Certificatul VAMF și Raportul de evaluare sunt pe deplin aplicabile produsului autorizat, că deținătorul VAMF a transmis deținătorului certificatului de înregistrare Certificatul VAMF, Raportul de evaluare și dosarul VAMF (în cazul în care deținătorul certificatului de înregistrare este diferit de deținătorul VAMF) și că Certificatul VAMF și Raportul de evaluare înlocuiesc documentația VAMF anterioară pentru această certificatului de înregistrare.		
2. Certificatul VAMF și Raportul de evaluare.		
3. O declarație de expert care descrie toate modificările introduse prin VAMF certificat și evaluează impactul potențial al acestora asupra produselor finite, inclusiv evaluări de risc specifice produsului.		
4. Formularul cererii de variație trebuie să indice clar certificatele EMA VAMF „actual” și „propus” (numărul de cod) în dosarul deținătorului certificatului de înregistrare. După caz, formularul trebuie să enumere și toate celelalte VAMF-uri la care face referire medicamentul, chiar dacă acestea nu fac obiectul cererii.		
F.V.a.2 Includerea unui nou, actualizat sau modificat Dosar standard al tehnologiei de platformă (Platform Technology Master File) în dosarul certificatului de înregistrare al unui medicament. (Procedura PTMF – etapa a 2-a)	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Prima includere a unui nou PTMF		S
b) Includerea unui PTMF actualizat/modificat atunci când modificările afectează produsul finit		S
F.V.b) Armonizarea dosarului de calitate		
F.V.b.1 Armonizarea dosarului de calitate	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Armonizarea dosarului de calitate după o procedură de sesizare de interes al Uniunii, atunci când dosarul de calitate nu a făcut parte din sesizare		S
b) Armonizarea dosarului de calitate după o procedură de armonizare a RCM (Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar)		S
c) Armonizarea dosarului de calitate pentru aceleași produse autorizate național, deținute de același deținător al certificatului de înregistrare care nu a participat la o procedură anterioară de sesizare sau la o procedură de armonizare a RCM		S
CAPITOLUL G. MODIFICĂRI PRIVIND SIGURANȚA, EFICACITATEA ȘI FARMACOVIGILENȚA		
G.I.1 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect pentru implementarea rezultatului unei proceduri de sesizare de interes național.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Medicamentul nu este acoperit de domeniul definit al procedurii, dar modificarea (ile) implementează rezultatul procedurii și nu este necesară prezentarea unor date suplimentare noi de către deținătorul certificatului de înregistrare	1, 2	R
b) Medicamentul nu este acoperit de domeniul definit al procedurii, dar modificarea (ile) implementează rezultatul procedurii cu date suplimentare noi prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare	1	S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
Documentele		
1. Atașat scrisorii de însoțire a cererii de variație: referință la Decizia Comisiei în cauză, împreună cu RCM-ul, etichetarea sau prospectul anexat.		
2. Declarație că RCM-ul, etichetarea și prospectul propuse sunt identice, pentru secțiunile relevante, cu cele anexate Deciziei Comisiei.		
G.I.2 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect ale unui medicament generic/hibrid în urma evaluării aceleiași modificări pentru produsul de referință	Documentele care trebuie furnizate	Termen

a) Implementarea unor modificări care necesită susținere suplimentară prin noi date prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare (de ex. comparabilitate)		S
b) Armonizarea produsului generic/hibrid după armonizarea RCM a produsului de referință		S
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
G.I.3 Modificare(i) în RCM, etichetare sau prospect pentru implementarea rezultatului unei proceduri sau recomandări ale autorității competente ori ale Agenției privind măsurile de gestionare a riscurilor în farmacovigilență referitoare la medicamentele veterinare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Implementarea unor modificări care necesită susținere suplimentară prin noi date prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare	1	S
b) Implementarea unui text convenit de autoritatea competentă care necesită o evaluare minoră suplimentară, de exemplu traducerea nu au fost încă convenite	1	R
Documentele		
1. Atașat la scrisoarea de intenție a cererii de variație: referință la acordul/evaluarea autorității competente.		
G.I.4 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect ca urmare a unor noi date de calitate, preclinice, clinice sau de farmacovigilență	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
Notă: Această variație nu se aplică atunci când noile date au fost prezentate în cadrul variației G.I.9. În astfel de cazuri, modificările în RCM, etichetare și/sau prospect sunt acoperite de domeniul variației G.I.9.		
G.I.5 Actualizarea informațiilor despre produs pentru un medicament care conține mai mult de o substanță activă, pentru a include modificări semnificative	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Aceste modificări au fost deja evaluate de o autoritate competentă din UE pentru un medicament care conține una dintre substanțele active și va fi utilizată aceeași formulare pentru produsul combinat	1	S
Documentele		
1. Atașat scrisorii de însoțire a cererii de variație: referință la procedura în care a fost aprobat textul pentru una dintre substanțele active.		
G.I.6 Modificarea statutului juridic al unui medicament pentru produsele autorizate centralizat EMA	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Pentru medicamente generice/hibrid/biosimilare după aprobarea modificării statutului juridic al produsului de referință	1	R
b) Toate celelalte modificări ale statutului juridic		S
Documentele		
1. Atașat scrisorii de însoțire a cererii de variație: dovada autorizării modificării statutului juridic (de ex. referință la Decizia Comisiei în cauză).		
G.I.7 Modificare(i) ale indicației/indicațiilor terapeutice	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Adăugarea unei noi indicații terapeutice sau modificarea uneia aprobate		E
b) Eliminarea unei indicații terapeutice		R
Notă: În cazul în care modificarea are loc în contextul implementării rezultatului unei proceduri de sesizare sau, pentru un produs generic/hibrid, atunci când aceeași modificare a fost efectuată pentru produsul de referință, se aplică variațiile G.I.1 și, respectiv, G.I.2.		
G.I.8 I Introducerea sau modificarea obligațiilor și condițiilor unui certificat de înregistrare, inclusiv planul de management al riscurilor	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Implementarea unor modificări care necesită susținere suplimentară prin noi date prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare și pentru care este necesară o evaluare semnificativă		S

de către autoritatea competentă*		
b) Introducerea unui plan de management al riscurilor		S
*Notă: Această variație acoperă situația în care singura modificare introdusă privește condițiile și/sau obligațiile certificatului de înregistrare, inclusiv planul de management al riscurilor și condițiile și/sau obligațiile certificatelor acordate în circumstanțe excepționale.		
G.I.9 Alte variații care nu sunt acoperite în mod specific în altă parte a capitolului G și care implică prezentarea de studii autorității competente, inclusiv studii clinice și non-clinice suplimentare, inclusiv studii de bioechivalență.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		E
Notă: În cazurile în care evaluarea datelor prezentate de către autoritatea competentă conduce la modificarea RCM, etichetării sau prospectului, modificările respective sunt acoperite de această variație. Această variație nu se aplică variațiilor care pot fi considerate variații de tip „z” în altă parte a capitolului G.		
G.I.10 Variații privind modificarea sau adăugarea unei specii țintă de la care se obțin produse alimentare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		E
G.I.11 Eliminarea unei specii țintă de la care se obțin produse alimentare și de la care nu se obțin produse alimentare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Eliminarea ca urmare a unei probleme de siguranță		S
b) Eliminarea care nu rezultă dintr-o problemă de siguranță	1	R
Documentele		
1. Justificarea eliminării speciei țintă.		
G.I.12 Modificări ale timpului de așteptare pentru un medicament de uz veterinar	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
G.I.13 Variații privind înlocuirea sau adăugarea unui serotip, tulpini, antigen sau combinații de serotipuri, tulpini ori antigene pentru un vaccin veterinar bazat pe un dosar multistrain	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		E
G.I.14 Variații privind înlocuirea unei tulpini pentru un vaccin veterinar împotriva gripei ecvine	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		E
G.I.15 Modificări ale etichetării sau prospectului care nu sunt legate de Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar	Documentele care trebuie furnizate	Termen
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
G.I.16 Clarificarea temperaturii de utilizare în secțiunea 3.9 a RCM și secțiunea 9 a prospectului pentru a asigura manipularea corectă a medicamentului de uz veterinar	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		R
G.I.17 Modificări în legătură cu procedurile MR/SR	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
G.I.18 Alinierea unică a informațiilor despre produs în conformitate cu modelele standardizate aprobate ale Rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetei și prospectului de utilizare a medicamentului de uz veterinar, conform Ordinului Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor.	Documentele care trebuie furnizate	Termen
		S
G.I.19 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect pentru implementarea rezultatului procesului de management al semnalelor al deținătorului certificatului de înregistrare, care identifică o modificare a balanței beneficiu-risc sau un nou risc.	Documentele care trebuie furnizate	Termen

	1,2	R
Documentele		
1. Confirmare că semnalul aferent a fost transmis în baza de date a ANSA privind farmacovigilența.		
2. Raportul de evaluare a semnalului veterinar pentru deținătorii certificatelor de înregistrare, în conformitate cu modelul relevant disponibil, precum și orice referințe sau documentație justificativă.		
CAPITOLUL H. MODIFICĂRI VAMF/PTMF – ETAPA 1		
Codurile pentru variațiile specifice VAMF/PTMF din etapa 1 vor fi adăugate la una din modificările ulterioare.		
CAPITOLUL I. MODIFICĂRI ALE SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE, CONCENTRAȚIEI, FORMEI FARMACEUTICE, CĂII DE ADMINISTRARE SAU SPECILOR ȚINTĂ DE LA CARE SE OBTÎN PRODUSE ALIMENTARE		
I.I.1 Modificări ale substanței(lor) active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Înlocuirea unei substanțe active chimice cu un alt complex sare/ester/derivat, având aceeași fracțiune terapeutică, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E
b) Înlocuirea cu un alt izomer, un alt amestec de izomeri, sau înlocuirea unui amestec cu un izomer izolat (de exemplu, racemat cu un singur enantiomer), atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E
c) Înlocuirea unei substanțe active biologice cu una având o structură moleculară ușor diferită, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ, cu excepția modificărilor menționate la G.I.13 și G.I.14		E
d) Modificarea vectorului utilizat pentru producerea antigenului sau a materialului sursă, inclusiv o nouă bancă celulară principală provenită dintr-o sursă diferită, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E
e) Un nou ligand sau un nou mecanism de cuplare pentru un radiofarmaceutic, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E
f) Modificarea solventului de extracție sau a raportului dintre medicamentul pe bază de plante și preparatul medicamentului pe bază de plante, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E
I.II.1 Modificări ale concentrației, formei farmaceutice și căii de administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificarea biodisponibilității		E
b) Modificarea farmacocineticii, de exemplu modificarea vitezei de eliberare		E
c) Modificarea sau adăugarea unei noi concentrații/potențe (1)		E
d) Modificarea sau adăugarea unei noi forme farmaceutice		E
e) Modificarea sau adăugarea unei noi căi de administrare (2)		E
Note:		
1. Include reducerea dimensiunii flaconului pentru un vaccin multidoză. Modificările consecutive care trebuie incluse în domeniul variației: reducerea volumului diluantului, reducerea volumului dozei, creșterea concentrației antigenului și excipienților per 1 ml, modificarea specificațiilor pentru controlul în proces și controlul final (număr diferit de UFC/ml (Unități Formatoare de Colonii pe mililitru)).		
2. Pentru administrarea parenterală, este necesară diferențierea între administrarea intraarterială, intravenoasă, intramusculară, subcutanată și alte căi. Pentru administrarea la păsări, căile respiratorie, orală și oculară (prin nebulizare) utilizate pentru vaccinare sunt considerate căi echivalente de administrare.		
I.III.1 Alte modificări specifice medicamentelor de uz veterinar administrate animalelor de la care nu se obțin produse alimentare	Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Modificarea sau adăugarea unei specii țintă		E

Explicații privind Anexa 3:

Codurile de clasificare prevăzute în Anexa 3 încep cu litera „E” și reprezintă o continuare a codurilor de clasificare utilizate în Anexa 2.

Anexa 3 la prezentul regulament este alcătuită din cinci capitole care clasifică variațiile referitoare la:

- E. Modificări administrative;

- F. Modificări privind calitatea;
- G. Modificări privind siguranța, eficacitatea și farmacovigilența;
- H. Modificări ale VAMF sau PTMF;
- I. Modificări ale substanței(lor) active, concentrației, formei farmaceutice, căii de administrare sau speciilor ținută producătoare de alimente (variații care modifică în mod fundamental termenii certificatului de înregistrare și care pot fie să primească un certificat de înregistrare separat, fie să fie incluse în certificatul de înregistrare inițial la care se referă).
- Atunci când se face trimitere la o variație specifică în această Anexă, variația în cauză trebuie identificată utilizând următoarea structură: X.N.x.n.x.n („cod de clasificare al variației”):
 - X reprezintă litera mare a capitolului din această Anexă, astfel cum este descris mai sus (de exemplu „E”);
 - N reprezintă cifra romană a subcapitolului din cadrul capitolului în care este inclusă variația (de exemplu I, II, III...);
 - x reprezintă litera tematicii din cadrul capitolului în care este inclusă variația (de exemplu a, b, c...);
 - n reprezintă numărul atribuit unui subiect din această Anexă pentru o variație specifică (de exemplu 1, 2, 3...);
 - Pentru anumite variații sunt necesare niveluri suplimentare: categorie (de exemplu a, b, c...) și subcategorie (de exemplu 1, 2, 3...).
 - La nivelul corespunzător din cadrul unui capitol a fost inclusă o variație de tip „z” pentru a acoperi următoarele situații:
 - a) variații care sunt enumerate în Anexa 2, dar pentru care cel puțin una dintre cerințele prevăzute în Anexa 2 nu este îndeplinită;
 - b) variații care nu sunt enumerate nici în Anexa 2 și nici în Anexa 3.

Cerere pentru introducerea variațiilor post înregistrare la termenii înregistrării de stat a medicamentelor de uz veterinar

1. Date generale despre medicamentul de uz veterinar:

(Denumire comercială, concentrație și forma farmaceutică, nr unic și data de înregistrare a medicamentului de uz veterinar)

2. Deținătorul certificatului de înregistrare

Numele companiei: _____
Adresa: _____
Țara: _____ Telefon: _____
E-mail: _____
Persoana de contact la această adresă: _____

3. Producătorul responsabil pentru eliberarea seriilor medicamentului de uz veterinar, dacă sunt diferite de deținător:

Numele companiei: _____
Adresa: _____
Țara: _____ Telefon: _____
E-mail: _____
Numărul autorizației de fabricație: _____

4. Compania împuternicită în Republica Moldova de către deținătorul certificatului de înregistrare:

Nume: _____
(Compania) Nume: _____
Adresa: _____
Țara: _____ Telefon: _____
E-mail: _____
Persoana de contact la această adresă: _____

5. Descrierea variației (-lor)

5. Documentație justificativă anexată

1. Scrisoare de acces din partea deținătorului certificatului;
- 2.
- 3.

Data

Semnătura

TABEL DE CONCORDANȚĂ
la Proiectul de Ordin al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor cu privire la aprobarea Regula-
mentului privind introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar

1	Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2021/17 al Comisiei din 8 ianuarie 2021 de stabilire a unei liste cu variațiile care nu necesită evaluare în conformitate cu Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului, astfel cum a fost modificat prin Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2025/163 al Comisiei din 30 ianuarie 2025, CELEX: 02021R0017, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, Seria L 7, din 11 ianuarie 2021.			
2	Proiectul Ordinului directorului general al ANSA cu privire la aprobarea Regulamentului privind introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar			
3	Gradul general de compatibilitate: compatibil			
4	Autoritatea/persoana responsabilă: Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor / Ludmila Kovaliov			
5	Data întocmirii/actualizării: - 2026			
Actul Uniunii Europene		Proiectul de act normativ național	Gradul de compati-bilitate	Observațiile
6		7	8	9
Articolul 1 Variațiile enumerate în anexă, care îndeplinesc cerințele aplicabile, astfel cum sunt prevăzute în aceasta, nu necesită evaluare.		1. Se aprobă: 1.1 Regulamentul cu privire la introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, conform anexei nr. 1 la prezentul ordin; 1.2 Lista cu variații care nu necesită evaluare, conform anexei nr. 2 la prezentul ordin; 1.3 Lista cu variații care necesită evaluare, conform anexei nr. 3 la prezentul ordin; 1.4 Modelul standardizat ale formularului cererii pentru introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, conform anexei nr. 3 la prezentul ordin. 2. Depunerea de către solicitanți a cererilor pentru introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar va avea loc la Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor prin Sistemul informațional automatizat de gestionare și eliberare a actelor permissive – SIA GEAP (link: https://actpermisiv.gov.md/#/home). 3. Evaluarea primară și științifică a cererii și materialelor de suport pentru realizarea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar, va fi realizată de către Direcția control medicamente de uz veterinar și hrană pentru animale și corespunzător de către Comisia medicamentelor de uz veterinar. 4. Achitarea de către solicitanți a tarifelor pentru serviciile prestate de către Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor va fi efectuată în	Compatibil	

	conformitate cu tarifele stabilite conform anexei nr. 2 din Hotărârea Guvernului nr. 90/2019 privind Metodologia de calculare a tarifelor la serviciile prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor, precum și a Nomenclatorului serviciilor prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor și a tarifelor la acestea. 5. Se pune în sarcina Direcției control medicamente de uz veterinar și hrană pentru animale aducerea la cunoștință a prezentului ordin către operatorii cu activități în domeniul înregistrării medicamentelor de uz veterinar. 6. Se abrogă Ordinul directorului general al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor nr.197 din 14.05.2019 ”cu privire la aprobarea Regulamentului cu privire la gestionarea variațiilor și extinderilor medicamentelor de uz veterinar”. 7. Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al Republicii Moldova și intră în vigoare la data intrării în vigoare a Legii nr.196/2024 privind sănătatea animală. 8. Prezentul ordin se abrogă la data aderării Republicii Moldova la Uniunea Europeană.		
Articolul 2 Prezentul regulament intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene. Se aplică de la 28 ianuarie 2022. Prezentul regulament este obligatoriu în toate elementele sale și se aplică direct în toate statele membre.		Nerelevant	
	Anexa nr. 1 la Ordinul directorului general al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor nr. / 2026 Regulamentul cu privire la introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar Secțiunea 1 Obiect și domeniu de aplicare 1. Regulamentul cu privire la introducerea variațiilor post înregistrare a medicamentelor de uz veterinar (în continuare - Regulament), stabilește norme detaliate privind procedura de evaluare a variațiilor a medicamentelor de uz veterinar care au fost înregistrate în Republica Moldova în conformitate cu prevederile art. 5-11 din Legea nr.119/2018 cu privire la medicamentele de uz veterinar.	Compatibil	

	2. În sensul prezentului Regulament, se aplică noțiunile din Legea nr.119/2018 cu privire la medicamentele de uz veterinar, precum și următoarele: <i>variație</i> - o modificare a condițiilor certificatului de înregistrare pentru un medicament de uz veterinar, astfel cum se menționează la art. 4. alin. (2) din Legea nr. 119/2018; <i>variație care nu necesită evaluare (VNRA)</i> - o modificare, clasificată ca VNRA care se regăsește în lista din anexa nr.2; <i>variație care necesită evaluare (VRA)</i> - o modificare clasificată ca VRA care nu se regăsește în lista din anexa nr.3. Secțiunea 2 Abrevieri <i>VNRA</i> - variație care nu necesită evaluare (eng. variations not requiring assessment); <i>VRA</i> - variație care necesită evaluare (eng. variations requiring assessment); <i>CEP</i> – certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană; <i>ASMF</i> - Dosarul standard al substanței active (eng. Active Substance Master File); <i>DSSF</i> - Dosarul standard al sistemului de farmacovigilență; <i>VAMF</i> - Dosarul standard al antigenului vaccinal (eng. Vaccine Antigen Master File); <i>PTMF</i> - Dosarul standard al tehnologiei de platformă (eng. Platform Technology Master File); <i>VICH</i> - Cooperarea internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (eng. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products); <i>EST</i> - encefalopatia spongiformă transmisibilă; <i>PC</i> - persoana calificată; <i>PGM</i> - protocol aprobat de gestionare a modificărilor; <i>Marcaj CE</i> - Conformitate europeană; <i>RCM</i> - Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar; <i>GMP</i> - Bunele Practici de Fabricație (eng. Good Manufacturing Practice); <i>EMA</i> - Agenția Europeană pentru Medicamente (eng. European Medicines Agency). Secțiunea 3 Procedura de depunere a cererilor pentru variații		
--	--	--	--

	3. Pentru orice variație post înregistrare a medicamentului de uz veterinar, deținătorul certificatului de înregistrare a medicamentului de uz veterinar sau o persoană împuternicită de acesta, depune în format electronic o cerere la Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor (în continuare - Agenția). 4. Depunerea cererilor pentru introducerea modificărilor post înregistrare la termenii înregistrării de stat a medicamentelor de uz veterinar are loc la Agenție prin Sistemul informațional automatizat de gestionare și eliberare a actelor permissive – SIA GEAP (link: https://actpermisiv.gov.md/#/home). 5. Cererea menționată la pct. 3, conform modelului din anexa nr. 4, trebuie să fie însoțită de: (a) datele menționate la art. 9 din Legea nr. 119/2018 care sunt relevante pentru variație; (b) datele certificatelor de înregistrare a medicamentului de uz veterinar afectate de cerere, după caz; (c) în cazul în care variația conduce la variații subsecvente ale condițiilor aceluiași certificat de înregistrare, o descriere a acestor variații subsecvente. (d) scrisoare de acces din partea deținătorului certificatului. Secțiunea 4 Procedura de clasificare a variațiilor 6. În procesul de evaluare a cererii, Agenția stabilește dacă variația din cerere se regăsește în: - listă de modificări care vor fi considerate ca variații care nu necesită evaluare (VNRA) (Lista cu variații care nu necesită evaluare, conform anexei nr.2.) sau - listă de modificări care vor fi considerate ca variații care necesită evaluare (VRA), respectiv acele variații care nu sunt enumerate în anexa nr. 2 (Lista cu variații care necesită evaluare, conform anexei nr.3.) și verifică toate detaliile precum: condiții, cerințe documentație și coduri de clasificare pentru aceste variații. 7. Dacă, în urma evaluării primare, Agenția stabilește că variația propusă se încadrează la anexa nr.2, atunci aceasta înregistrează și arhivează materialele de suport la dosarul normativ tehnic al medicamentului de uz veterinar înregistrat. Modificările enumerate în anexa nr.2, care îndeplinesc cerințele aplicabile acestora, așa cum sunt prevăzute în aceasta, nu necesită evaluare. Agenția informează solicitantul despre înregistrarea variației și soluționează cererea în interval de 30 zile.		
--	---	--	--

	8. Pentru VNRA Agenția nu poate solicita de la deținătorul certificatului de înregistrare/persoana împuternicita clarificări, informații suplimentare sau altă documentație, respectiv nu poate declanșa “stop cronometru” sau de a suspenda procesul. De asemenea, nu există posibilitatea ca deținătorul certificatului de înregistrare/persoana împuternicita să retragă variația. VNRA poate fi doar aprobată sau respinsă. 9. Dacă, în urma evaluării primare, Agenția stabilește că variația propusă nu se încadrează la anexa nr.2, atunci variația respectivă este calificată ca VRA, respectiv trebuie evaluată de către Comisia Medicamentelor de uz Veterinar în conformitate cu procedura descrisă la pct. 16. 10. În cazul în care, urmare a evaluării variației se stabilește că, aceasta se regăsește în <i>Lista cu variații care nu necesită evaluare</i>, dar totuși cel puțin una dintre cerințele relevante prevăzute în acesta nu este îndeplinită, variația respectivă trebuie examinată ca o variație care necesită evaluare. Secțiunea 5 Procedura evaluare a variațiilor 11. În cazul în care o variație implică modificări subsecvente ale rezultatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetei sau prospectului, modificările respective se consideră ca făcând parte din variație în scopul analizării cererii de variație. 12. Atunci când deținătorul certificatului de înregistrare solicită mai multe variații care nu figurează în <i>Lista cu variații care nu necesită evaluare</i> (indicată în anexa nr.2) cu privire la același certificat de înregistrare sau o variație care nu figurează în această listă, cu privire la mai multe certificate de înregistrare diferite, deținătorul certificatului de înregistrare sau reprezentantul legal al acestuia, poate depune o singură cerere pentru toate variațiile. 13. Evaluarea primară a cererii și materialelor de suport pentru realizarea modificării post înregistrare la termenii înregistrării de stat a medicamentelor de uz veterinar, va fi realizată de către Direcția control medicamente de uz veterinar și hrană pentru animale. 14. În cazul în care cererea este incompletă, Agenția solicită deținătorului certificatului de înregistrare să furnizeze informațiile și documentele care lipsesc într-un termen care nu va depăși 60 zile calendaristice. 15. Pentru fiecare serviciu de evaluare a variației unui medicament de uz veterinar, se aplică câte un tarif conform anexei nr. 2 din Hotărârea Guvernului nr. 90/2019 privind Metodologia de calculare a tarifelor la serviciile prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor,		
--	--	--	--

	precum și a Nomenclatorului serviciilor prestate de Agenția Națională pentru Siguranța Alimentelor și a tarifelor la acestea. 16. Evaluarea a cererii și materialelor de suport, este realizată de către Comisia medicamentelor de uz veterinar, care respectiv, întocmește un raport de evaluare care este întocmit în cadrul procedurii de înregistrare, cu privire la modificare. Acest raport de evaluare se întocmește în termen de 60 zile calendaristice de la primirea unei cereri valide. În cazul în care evaluarea unei cereri necesită mai mult timp din cauza complexității sale, Agenția poate prelungi acest termen până la 90 zile calendaristice. Într-un astfel de caz, Agenția informează deținătorul certificatului de înregistrare/persoana împuternicită în consecință. Recunoscând faptul că variațiile care necesită evaluare pot avea niveluri diferite de complexitate și ținând cont de termenele în care acestea trebuie finalizate, prezentul regulament prevede un al treilea termen, mai scurt, pentru procedurile mai puțin complexe. Termenele relevante pentru fiecare categorie de variații sunt incluse în Anexa nr. 3 într-o coloană separată. În coloana „termen” din Anexa nr. 3 sunt utilizate următoarele abrevieri pentru a indica termenul de examinare: • „R” - termen redus: 30 zile calendaristice; • „S” - termen standard: 60 zile calendaristice; • „E” - termen extins: 90 zile calendaristice. 17. În termenul menționat la pct.14, Agenția poate solicita deținătorului certificatului de înregistrare să transmită informații suplimentare într-un termen stabilit. Procedura se suspendă până la transmiterea informațiilor suplimentare. 18. Procedura de examinare a variațiilor de la depunerea la Agenție a solicitării până la finalizarea evaluării nu depășește termenul de 90 zile. 19. Raportul de evaluare menționat la pct.16 pregătit de către Agenție, este transmis deținătorului certificatului de înregistrare/persoanei împuternicite. 20. În termen de 15 de zile de la primirea raportului de evaluare, deținătorul certificatului de înregistrare poate depune o cerere scrisă la Agenție, solicitând reexaminarea raportului de evaluare. Motivele detaliate pentru solicitarea reexaminării se depun la Agenție, în termen de 60 de zile de la primirea raportului de evaluare. 21. În termen de 60 de zile de la primirea motivelor cererii de reexaminare, Agenția, reexaminează punctele din raportul de evaluare identificate în cererea de reexaminare prezentată de deținătorul certificatului de înregistrare și adoptă un raport de evaluare reexaminat. Motivarea concluziilor se anexează la raportul de evaluare reexaminat.		
--	--	--	--

	Secțiunea 6 Finalizarea procedurii evaluare a variațiilor 22. În termen de 30 de zile de la finalizarea procedurii de evaluare a variațiilor din pct. 9-15 și de la primirea din partea deținătorului certificatului de înregistrare a traducerilor complete în limba română ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetei și prospectului, după caz, Agenția modifică certificatul de înregistrare a medicamentului de uz veterinar. 23. Agenția notifică deținătorul certificatului de înregistrare despre certificatul modificat, precum și actualizează în consecință baza de date a medicamentelor de uz veterinar. 24. În caz că după finalizarea procedurii, Agenția respinge variația, aceasta informează deținătorul certificatului de înregistrare cu privire la motivele respingerii. Secțiunea 7 Punerea în aplicare a variațiilor care necesită evaluare 25. Deținătorul certificatului de înregistrare poate pune în aplicare o variație care necesită evaluare, numai după ce Agenția a modificat decizia de acordare a certificatului de înregistrare în conformitate cu variația respectivă, a stabilit un termen pentru punerea în aplicare și a notificat deținătorul certificatului de înregistrare în acest sens, în conformitate cu pct. 23. 26. Toate materialele/documentele acumulate sunt arhivate de către Agenție la dosarul normativ tehnic al medicamentului de uz veterinar acceptat a fi modificat.																													
ANEXĂ	Variații care nu necesită evaluare <table><tr><td>Variație</td><td colspan="2">Cerințe</td><td></td></tr><tr><td></td><td colspan="2">Cerințele indicate în rândul aferent secțiunii principale sunt valabile pentru fiecare subsecțiune a secțiunii respective. Orice cerință suplimentară specificată în subsecțiune ar trebui interpretată împreună cu cerințele indicate în secțiunea principală.</td><td></td></tr><tr><td>Număr</td><td></td><td>Condiții</td><td>Documentele care trebuie furnizate</td></tr><tr><td>A</td><td>Modificări administrative</td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="4">▼M3</td></tr></table>	Variație	Cerințe				Cerințele indicate în rândul aferent secțiunii principale sunt valabile pentru fiecare subsecțiune a secțiunii respective. Orice cerință suplimentară specificată în subsecțiune ar trebui interpretată împreună cu cerințele indicate în secțiunea principală.			Număr		Condiții	Documentele care trebuie furnizate	A	Modificări administrative			▼M3				Anexa nr. 2 la Ordinul directorului general al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor nr. / 2026 Lista cu variații care nu necesită evaluare <table><tr><td></td><td>Variație</td><td>Cerințele indicate în rândul aferent secțiunii principale sunt valabile pentru fiecare subsecțiune a secțiunii respective. Orice cerință suplimentară specificată în subsecțiune ar trebui interpretată împreună cu cerințele indicate în secțiunea principală.</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>		Variație	Cerințele indicate în rândul aferent secțiunii principale sunt valabile pentru fiecare subsecțiune a secțiunii respective. Orice cerință suplimentară specificată în subsecțiune ar trebui interpretată împreună cu cerințele indicate în secțiunea principală.				Compatibil	
Variație	Cerințe																													
	Cerințele indicate în rândul aferent secțiunii principale sunt valabile pentru fiecare subsecțiune a secțiunii respective. Orice cerință suplimentară specificată în subsecțiune ar trebui interpretată împreună cu cerințele indicate în secțiunea principală.																													
Număr		Condiții	Documentele care trebuie furnizate																											
A	Modificări administrative																													
▼M3																														
	Variație	Cerințele indicate în rândul aferent secțiunii principale sunt valabile pentru fiecare subsecțiune a secțiunii respective. Orice cerință suplimentară specificată în subsecțiune ar trebui interpretată împreună cu cerințele indicate în secțiunea principală.																												

1	Modificarea denumirii sau a adresei:			Nr.		Condiții	Documentele care trebuie furnizate		
(a)	— deținătorului autorizației de comercializare	Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să rămână aceeași entitate juridică. Deținătorul autorizației de comercializare trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.		CAPITOLUL A. Modificări administrative					
				1	Modificarea denumirii sau a adresei:				
				a)	— deținătorului certificatului de înregistrare (deținătorul autorizației de comercializare)	Deținătorul certificatului de înregistrare trebuie să rămână aceeași entitate juridică. Deținătorul certificatului de înregistrare /persoana împuternicită trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale.			
(b)	— unui producător sau furnizor al substanței active, al materialului de start, al reactivului sau al substanței intermediare utilizate în fabricarea substanței active, sau al unui loc de control al calității (în cazul în care este specificat în dosar) dacă dosarul aprobat nu conține un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană (CEP).	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate. Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale (nu în care este specificat în dosar) dacă producătorii/furnizorii de materiale de start și de reactivi).		b)	— unui producător sau furnizor al substanței active, al materialului de start, al reactivului sau al substanței intermediare utilizate în fabricarea substanței active, sau a unui loc de control al calității (în cazul în care este specificat în dosar) dacă dosarul aprobat nu conține un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană (CEP).	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână nemodificate. Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start și de reactivi).			
(c)	— deținătorului dosarului standard al substanței active (ASMF)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași. Deținătorul ASMF trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.	„Scrisoare de acces” actualizată la dosarul standard al substanței active.						

(d)	— unui producător al unui excipient [nou] (în cazul în care este specificat în dosarul tehnic)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași.		c)	— deținătorului dosarului standard al substanței active (ASMF)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași.	„Scrisoare de acces” actualizată la dosarul standard al substanței active.		
(e)	— unui producător sau importator al produsului finit (incluzând locul de eliberare a seriilor sau de control al calității)	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână neschimbate. Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.		d)	— unui producător al unui excipient [nou] (în cazul în care este specificat în dosarul tehnic)	Locul de fabricație și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână aceleași.			
				e)	— unui producător sau importator al produsului finit (incluzând locul de eliberare a seriilor sau de control al calității)	Locul de fabricație sau de control al calității și toate operațiunile de fabricație trebuie să rămână neschimbate. Producătorul sau furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale.			
▼B									
2	Modificarea denumirii (inventate) a produsului medicinal veterinar	Revizuirea acceptabilității noii denumiri de către Agenție sau de către autoritatea națională competentă, după caz, trebuie să fie finalizată și este pozitivă.		2	Modificarea denumirii (inventate) a medicamentului de uz veterinar	Revizuirea acceptabilității noii denumiri de către Agenție, după caz, trebuie să fie finalizată și este pozitivă.			
3	Modificarea denumirii substanței active sau unui excipient	Substanța rămâne aceeași. În ceea ce privește produsele medicinale veterinare pentru speciile de la care se obțin produse alimentare, intrarea din Regulamentul (CE) nr. 470/2009 pentru această substanță se modifică înainte de punerea în aplicare a acestei modificări.		3	Modificarea denumirii substanței active sau a unui excipient	Substanța rămâne aceeași. În ceea ce privește medicamentele de uz veterinar pentru speciile de la care se obțin produse alimentare, intrarea din Hotărârea de Guvern nr. 195/2011 pentru această substanță se modifică înainte de punerea în aplicare a acestei modificări.			

4	Modificarea codului ATC vet	Modificarea se introduce numai după schimbarea indicelui codului ATC vet.		4	Modificarea codului ATC vet	Modificarea se introduce numai după schimbarea indicelui codului ATC vet.			
B	Modificări ale părții referitoare la calitate din dosar			CAPITOLUL B. Modificări ale părții referitoare la calitate din dosar					
▼ M3				1	Modificarea denumirii sau a adresei unui furnizor al unei componente a ambalajului sau al unui dispozitiv al produsului finit (dacă este menționat în dosar):	Furnizorul trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Locul de fabricație trebuie să rămână același.			
▼ B				2	Modificarea nomenclurii materialului pentru ambalajul primar al produsului finit	Modificarea se introduce doar în urma modificării denumirii recipientului în baza de date cu termeni standard de pe site-ul Directoratului European pentru Calitatea Medicamentelor și a Asistenței Medicale (EDQM).			
3	Eliminarea:		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	3	Eliminarea:		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		
▼ M3				a)	— unui loc de fabricație pentru o substanță activă, o substanță intermediară sau un produs finit, unui producător responsabil de import, unui producător responsabil de eliberarea unei serii,	Eliminarea trebuie să nu fie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau un producător autorizat anterior care să îndeplinească aceeași funcție ca cel eliminat sau cei eliminați. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau			

	unui loc de ambalare, unui producător responsabil de import, unui producător responsabil de eliberarea unei serii, unui loc de control al seriilor sau unui furnizor al unui: 1. material de start pentru o substanță activă; 2. reactiv; sau 3. excipient (dacă se menționează în dosar)	Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau un producător autorizat anterior care să îndeplinească aceeași funcție ca cel eliminat sau cei eliminați. Trebuie să rămână cel puțin un loc de fabricație sau un producător responsabil pentru eliberarea seriei în Uniunea Europeană sau în Spațiul Economic European.					
▼B							
(b)	— unui proces de fabricație pentru substanța activă sau produsul finit, inclusiv o substanță intermediară utilizată în fabricarea produsului finit atunci când există o alternativă deja autorizată	Produsul finit, substanța activă, substanțele intermediare sau materialele de control intermediar utilizate în fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conforme cu specificațiile autorizate. Eliminarea nu trebuie să fie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație.		b)	— unui proces de fabricație pentru substanța activă sau produsul finit, inclusiv o substanță intermediară utilizată în fabricarea produsului finit atunci când există o alternativă deja aprobată	Produsul finit, substanța activă, substanțele intermediare sau materialele de control intermediar utilizate în fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conforme cu specificațiile aprobate. Eliminarea nu trebuie să fie rezultatul unor deficiențe grave ale procesului de fabricație.	
(c)	— unui test de control intermediar nesemnificativ în cursul fabricării substanței active (de exemplu, eliminarea unui test de control intermediar perimat)	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un test de control intermediar critic și nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice	Tabel comparativ cu testele de control intermediar anterioare și noi.	c)	— unui test de control intermediar nesemnificativ în cursul fabricării substanței active (de exemplu, eliminarea unui test de control intermediar perimat)	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un test de control intermediar critic și nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active, ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active.	Tabel comparativ cu testele de control intermediar anterioare și noi.

		ale substanței active, ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active.								
(d)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) al — unei substanțe active; — unui material de start; — unei substanțe intermediare sau a unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru de specificație critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active, ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.		d)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) al — unei substanțe active; — unui material de start; — unei substanțe intermediare sau a unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru de specificație critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active, ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.		
(e)	— unei proceduri de testare — pentru substanța activă sau pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară a substanței active; — pentru ambalajul primar al substanței active; — pentru un excipient sau pentru produsul finit;	Trebuie să existe o procedură de testare alternativă deja autorizată de către autoritatea națională competentă sau de către agenție, iar această procedură de testare nu a fost adăugată printr-o procedură de modificare în temeiul articolului 61 din Regulamentul (UE) 2019/6.			e)	— unei proceduri de testare — pentru substanța activă sau pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară a substanței active; — pentru ambalajul primar al substanței active; — pentru un excipient sau pentru produsul finit; — pentru ambalajul primar al produsului finit.	Trebuie să existe o procedură de testare alternativă deja autorizată de către autoritatea națională competentă sau de către agenție, iar această procedură de testare nu a fost adăugată printr-o procedură de modificare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar.			
					f)	— una dintre recipientele finale	Dacă este cazul, prezentările produsului după modificare trebuie să fie			

	— pentru ambalajul primar al produsului finit				sau în vrac autorizate (inclusiv a ambalajului unei substanțe active) sau a ambalajului primar al produsului finit care nu conduce la eliminarea completă a unei concentrații sau forme farmaceutice	adecvate pentru instrucțiunile de dozaj și pentru durata tratamentului definite în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar.		
(f)	— unuia dintre recipientele finale sau în vrac autorizate (inclusiv a ambalajului unei substanțe active) sau a ambalajului primar al produsului finit care nu conduce la eliminarea completă a unei concentrații sau forme farmaceutice	Dacă este cazul, prezentările produsului trebuie să fie adecvate pentru construcțiile de dozaj și pentru duratele tratamentei definite în rezumatul caracteristicilor produsului.						
(g)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat din parametrii de specificație sau limitele ambalajului primar al substanței active sau al produsului finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației materialului ambalajului primar și în timpul depozitării substanței active sau a produsului finit. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea sau calitatea ambalajului primar.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.		g) — unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) din parametrii de specificație sau limitele ambalajului primar al substanței active sau al produsului finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației materialului ambalajului primar și în timpul depozitării substanței active sau a produsului finit. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea sau calitatea ambalajului primar.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.	
(h)	— unui protocol autorizat de gestionare a modificărilor în legătură cu substanța activă sau cu produsul finit	Modificarea nu trebuie să fie rezultatul unui eveniment neașteptat sau al abaterii de la specificații în timpul punerii în aplicare a modficării (modificărilor) descrise în protocol.			h) — unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor în legătură cu substanța activă sau cu produsul finit i) — unei componente sau unor componente ale sistemului	Modificarea nu trebuie să fie rezultatul unui eveniment neașteptat sau al abaterii de la specificații în timpul punerii în aplicare a modficării (modificărilor) descrise în protocol. Modificarea trebuie să nu aibă potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea,		
M3								

(i)	— unei componente sau unor componente a/sistemului de aromatizare sau de colorare	Modificarea trebuie să nu aibă potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența, siguranța sau eficacitatea produsului finit. Pentru produsele medicinale veterinare cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă. Nu există modificări ale caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, cum ar fi timpul de dezintegrare sau profilul de dizolvare. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutateii totale trebuie realizată prin intermediul unui excipient care constituie o parte majoră din formularea produsului finit curent. Studii de stabilitate au fost inițiate în conformitate cu condițiile stabilite în orientările relevante, Cooperarea internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (ICH/VICH), Ph. Eur. etc., (cu in-			de aromatizare sau de colorare	potența, siguranța sau eficacitatea produsului finit. Pentru medicamentele de uz veterinar cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă. Nu există modificări ale caracteristicilor funcționale ale formei farmaceutice, cum ar fi timpul de dezintegrare sau profilul de dizolvare. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutateii totale trebuie realizată prin intermediul unui excipient care constituie o parte majoră din formularea produsului finit curent. Studii de stabilitate au fost inițiate în conformitate cu condițiile stabilite în orientările relevante, Cooperarea internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (ICH/VICH), Farmacopeea europeană etc., (cu indicarea numerelor seriilor),parametrii de stabilitate relevanți au fost evaluați în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, la dispoziția solicitantului există date satisfăcătoare			
-----	---	---	--	--	--------------------------------	--	--	--	--

		dicarea numerelor seriilor), parametrii de stabilitate relevanți au fost evaluați în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, la dispoziția solicitantului există date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin 3 luni, iar profilul de stabilitate este similar cu situația înregistrată în prezent. Se oferă garanții 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 autorizate (împreună cu acțiunile propuse). În plus, trebuie efectuate teste de fotostabilitate, dacă sunt relevante.								
▼B										
(j)	— unui recipient al solventului sau diluantului din ambalaj	Forma farmaceutică rămâne nemodificată. Trebuie să existe metode alternative adecvate de obținere a solventului sau a diluantului necesar pentru utilizarea sigură și eficientă.			j)	— unui recipient al solventului sau diluantului din ambalaj	Forma farmaceutică rămâne nemodificată. Trebuie să existe metode alternative adecvate de obținere a solventului sau a diluantului necesar pentru utilizarea sigură și eficientă.			
					k)	— unui test de control intermediar nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui test perimat) în cursul fabricării produsului finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit sau ale materialului de start, ale substanței inter-	Tabel comparativ cu testele de control intermediar și limitele anterioare și noi.		

(k)	— unui test de control intermediar nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui test perimat) în cursul fabricării produsului finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit sau ale materialului de start, ale substanței intermediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a produsului finit.	Tabel comparativ cu testele de control intermediar și limitele anterioare și noi.			mediare sau ale reactivului utilizat(e) în procesul de fabricație a produsului finit.			
	(l)	— detaliilor privind frecvența de testare de către producătorul produsului finit pentru un excipient sau o substanță activă sau un material de ambalare pentru ambalajul primar al unei substanțe active sau al produsului finit, atunci când se menționează în dosar			l)	— detaliilor privind frecvența de testare de către producătorul produsului finit pentru un excipient sau o substanță activă sau un material de ambalare pentru ambalajul primar al unei substanțe active sau al produsului finit, atunci când se menționează în dosar			
	(m)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) din parametrii de specificație sau limitele pentru un excipient	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale excipientului.	Tabel comparativ cu parametrii de specificație sau limitele anterioare și noi.	m)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) din parametrii de specificație sau limitele pentru un excipient	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale excipientului.	Tabel comparativ cu parametrii de specificație sau limitele anterioare și noi.	
					n)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat, cum ar fi mirosul și gustul sau a testului	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, concentrația, calitatea,	Tabel comparativ cu parametrii de specificație sau limitele anterioare și noi.	

		tatea, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale excipientului.			de identificare pentru un material colorant sau aromatizant) din parametrii de specificație sau limitele pentru produsul finit	puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit.			
(n)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat, cum ar fi mirosul și gustul sau a testului de identificare pentru un material colorant sau aromatizant) din parametrii de specificație sau limitele pentru produsul finit	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit.	Tabel comparativ cu parametrii de specificație sau limitele anterioare și noi.						
(o)	— unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea sau siguranța produsului finit.		o)	— unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea sau siguranța produsului finit.			
(p)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) al unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea sau calitatea dispozitivului de măsurare sau de administrare.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.	p)	— unui parametru de specificație nesemnificativ (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat) al unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu vizează un parametru critic sau nu poate afecta identitatea sau calitatea dispozitivului de măsurare sau de administrare.	Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi.		
(q)	— unei proceduri de testare a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Trebuie să existe o procedură de testare alternativă deja autorizată de către autoritatea națională competentă sau de către Agenție.		q)	— unei proceduri de testare a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Trebuie să existe o procedură de testare alternativă deja autorizată de către Agenție.			
				r)	— unei (unor) dimensiuni a (ale) ambalajului produsului finit	Dimensiunile rămase ale ambalajelor trebuie să corespundă posologiei și duratei tratamentului aprobate în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar.			
				s)	— unui furnizor al componentelor sau dispozitivelor ambalajului (dacă este menționat în dosar)	Modificarea nu include eliminarea unei (unor) componente sau a unui (unor) dispozitiv(e) al (ale) ambalajului.			

(r)	— unei (unor) dimensiuni a (ale) ambalajului produsului finit	Dimensiunile rămase ale ambalajelor trebuie să corespundă posologiei și duratei tratamentului autorizate în rezumatul caracteristicilor produsului.		(t)	— unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană — pentru o substanță activă; — pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară utilizat(ă) în procesul de fabricație a substanței active; — pentru un excipient.	În dosar rămâne cel puțin un producător al aceleiași substanțe.			
(s)	— unui furnizor al componentelor sau dispozitivelor ambalajului (dacă este menționat în dosar)	Modificarea nu include eliminarea unei (unor) componente sau a unui (unor) dispozitiv(e) al (ale) ambalajului.							
(t)	— unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană — pentru o substanță activă; — pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară utilizat(ă) în procesul de fabricație a substanței active; — pentru un excipient	În dosar rămâne cel puțin un producător al aceleiași substanțe.		u)	— unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană privind encefalopatia spongiformă transmisibilă (EST) — pentru o substanță activă; — pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară a (al) unei substanțe active; — pentru un excipient.	În dosar rămâne cel puțin un producător al aceleiași substanțe.			
(u)	— unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană privind encefalopatia spongiformă transmisibilă (EST) — pentru o substanță activă; — pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară a (al)	În dosar rămâne cel puțin un producător al aceleiași substanțe.		v)	— unei forme farmaceutice sau a concentrației	Forma (formele) sau concentrația (concentrațiile) rămasă (rămase) este (sunt) adecvată (adecvate) pentru a permite dozarea			

[illegible]

	același grup farma- ceutic ca și producătorul autori- zat în prezent	Noul producător trebuie să fie deja inclus în sis- temele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organ- izaționale. Specificațiile materiale- lor de start și ale reactiv- ilor (inclusiv controalele producției, metodele de analizare a tuturor mate- rialelor) trebuie să fie identice cu cele deja au- torizate. Specificațiile substanței (substanțelor) intermediare și active (inclusiv controalele producției, metodele de analizare a tuturor mate- rialelor), metoda de preparare (inclusiv mări- mea seriei) și calea de sinteză detaliată trebuie să fie identice cu cele deja autorizate. Dacă în procesul de fab- ricație se utilizează ma- teriale de origine umană sau animală, producătorul nu folo- sește un furnizor nou pentru care este obliga- torie evaluarea sig- uranței virale sau re- spectarea actualei Note de orientare privind re- ducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților etiologici ai encefalopatiilor spongi-	puțin două se- rii (minim la scară pilot). Declarația persoanei calificate (PC).			(inclusiv controalele pro- ducției, metodele de ana- lizare a tuturor materiale- lor) trebuie să fie identice cu cele deja aprobate. Specificațiile substanței (substanțelor) intermedi- are și active (inclusiv con- troalele producției, meto- dele de analizare a tuturor materialelor), metoda de preparare (inclusiv mări- mea seriei) și calea de sin- teză detaliată trebuie să fie identice cu cele deja aprobate. Dacă în procesul de fabri- cație se utilizează materi- ale de origine umană sau animală, producătorul nu folosește un furnizor nou pentru care este obligato- rie evaluarea siguranței virale sau respectarea ac- tualiei Note de orientare privind reducerea la mini- mum a riscului de tran- smitere a agenților etiolo- gici ai encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamen- telor de uz uman și al me- dicamentelor de uz veteri- nar		
			b)	— modificări ale procedurilor de testare pentru controlul calită- ții substanței ac- tive: înlocuirea sau adăugarea		Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei sub- stanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja inclus		

		forme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale de uz veterinar.			unui loc în care se efectuează controlul seriilor sau testarea substanței active	în sistemul informatic al Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Transferul metodelor de la locul precedent la cel nou trebuie să fi fost efectuat cu succes.			
(b)	— modificări ale procedurilor de testare pentru controlul calității substanței active: înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul seriilor sau testarea substanței active	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja inclus în sistemul informatic al Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale. Transferul metodelor de la locul precedent la cel nou trebuie să fi fost efectuat cu succes.			c)	— introducerea unui nou loc de micronizare pentru substanța activă	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a proprietăților fizico-chimice. Specificațiile privind dimensiunea particulelor pentru substanța activă și metoda analitică corespunzătoare trebuie să rămână aceleași.	Date de analiză a seriilor pentru cel puțin două serii comparative (minim la scară pilot). Declarația persoanei calificate (PC).	
(c)	— introducerea unui nou loc de micronizare pentru substanța activă	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active sterile sau unei substanțe biologice sau imunologice. Noul producător sau loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a proprietăților fizico-chimice. Specificațiile privind dimensiunea particulelor pentru substanța activă și metoda analitică corespunzătoare trebuie să rămână aceleași.	Date de analiză a seriilor pentru cel puțin două serii comparative (minim la scară pilot). Declarația persoanei calificate (PC).		d)	— nou loc de stocare al băncii de celule master și/sau al băncilor de celule de lucru	Condițiile de stocare, termenul de valabilitate și specificațiile trebuie să nu fie modificate. Noul loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale.		

(d)	— nou loc de stocare al băncii de celule master și/sau al băncilor de celule de lucru	Condițiile de stocare, termenul de valabilitate și specificațiile trebuie să nu fie modificate. Noul loc trebuie să fie deja inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale.		5	Reducerea perioadei de retestare sau a perioadei de depozitare, în lipsa unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană care să vizeze perioada de retestare în dosarul aprobat	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv specificațiile și confirmarea stabilității, după caz.		
▼B				5	Reducerea perioadei de retestare sau a perioadei de depozitare, în lipsa unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană care să vizeze perioada de retestare în dosarul autorizat	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv specificațiile și confirmarea stabilității, după caz.		
6	Trecerea la condiții mai stricte de depozitare:	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv specificațiile și confirmarea stabilității, după caz.	6	Trecerea la condiții mai stricte de depozitare:	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv specificațiile și confirmarea stabilității, după caz.		
(a)	— a standardului de referință (dacă se menționează în dosar)			a)	— a standardului de referință (dacă se menționează în dosar)				
(b)	— a substanței active			b)	— a substanței active				
7	Modificarea unui protocol de stabilitate autorizat pentru o substanță activă (inclusiv material de start, reactiv sau substanță intermediară)	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv rezultatele	7	Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat pentru o substanță activă (inclusiv material de start, reactiv sau substanță intermediară)	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate. Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv rezultatele studiilor privind stabilitatea efectuate în timp real.		
				8	Punerea în aplicare a modificărilor pre-	Modificarea este conformă cu PGM aprobat, iar rezultatele studiilor	Modificarea secțiunii (sec-		

		Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale substanței active.	studiilor privind stabilitatea efectuată în timp real.		văzute într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor (PGM) pentru substanța activă	efectuate indică faptul că sunt îndeplinite criteriile predefinite de acceptare specificate în protocol. Punerea în aplicare a modificării nu necesită date justificative suplimentare în PGM.	țiunilor) relevante din dosar.		
8	Punerea în aplicare a modificărilor prevăzute într-un protocol autorizat de gestionare a modificărilor (PGM) pentru substanța activă	Modificarea este conformă cu PGM autorizat, iar rezultatele studiilor efectuate indică faptul că sunt îndeplinite criteriile predefinite de acceptare specificate în protocol. Punerea în aplicare a modificării nu necesită date justificative suplimentare în PGM.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		9	Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active:	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe biologice sau imunologice. Modificarea trebuie să nu influențeze în mod negativ reproductibilitatea procesului. Modificările metodelor de fabricație trebuie să fie numai cele necesare în scopul creșterii sau micșorării producției, de exemplu utilizarea unor echipamente de dimensiuni diferite.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Rezultatele testării a cel puțin două serii în conformitate cu specificațiile pentru dimensiunea propusă a seriei.	
▼ M3									
9	Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active:	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe biologice sau imunologice. Modificarea trebuie să nu influențeze în mod negativ reproductibilitatea procesului. Modificările metodelor de fabricație trebuie să fie numai cele necesare în scopul creșterii sau micșorării producției, de exemplu utilizarea unor echipamente de dimensiuni diferite.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Rezultatele testării a cel puțin două serii în conformitate cu specificațiile pentru dimensiunea propusă a seriei.		a)	— o creștere de până la de 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate.		
(a)	— o creștere de până la de 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile.			b)	— o scădere de până la de 10 ori	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate.		

		Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate.							
(b)	— o scădere de până la de 10 ori	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate.							
(c)	— o creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile. Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice ale substanței active. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.							
▼B									
10	Modificarea testelor de control intermediar sau a	Modificarea nu este consecința unui angajament	Modificarea secțiunii (secțiunilor)						
				c)	— o creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobata inițial	Modificarea trebuie să nu se aplice unei substanțe active sterile. Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice ale substanței active. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.			
				10	Modificarea testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, cum ar fi o impuritate nouă neclasificată; sau modificarea limitelor impurităților totale.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru noua metodă de testare, validare și datele seriilor, după caz. Tabel comparativ cu testele de control intermediar și limitele anterioare și noi.		

	limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active	asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, cum ar fi o impuritate nouă neclasificată; sau modificarea limitelor impurităților totale.	relevante din dosar pentru noua metodă de testare, validare și datele inseriilor, după caz. Tabel comparativ cu testele de control intermediar și limitele anterioare și noi.
(a)	— limite mai stricte ale controlului intermediar	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	
(b)	— adăugarea unor limite și teste de control intermediar noi	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.	

a)	— limite mai stricte ale controlului intermediar	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	
b)	— adăugarea unor limite și teste de control intermediar noi	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.	
11	Modificarea parametrilor sau a limitelor specificațiilor unei substanțe active, ale unui material de start, ale unei substanțe intermediare sau ale unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active sau a ambalajului primar al substanței active:	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau stocării (de exemplu, o impuritate nouă neclasificată sau modificarea cantității totale de impurități). Modificarea trebuie să nu fie o consecință a vreunui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii și limitele specificațiilor anterioare și noi.

▼ M3

11	Modificarea parametrilor sau a limitelor specificațiilor unei substanțe active, ale unui material de start, ale unei substanțe intermediare sau ale unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active sau a ambalajului primar al substanței active:	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau stocării (de exemplu, o impuritate nouă neclasificată sau modificarea cantității totale de impurități). Modificarea trebuie să nu fie o consecință a vreunui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a autorizăției de comercializare sau al unei proceduri de modificare în conformitate cu articolul 62 din Regulamentul (UE) 2019/6], dacă nu a fost evaluată și convenită anterior ca parte a unei măsuri subsecvente în cadrul unei proceduri anterioare desfășurate în temeiul Regulamentului (UE) 2019/6.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii și limitele specificațiilor anterioare și noi.			certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în conformitate cu Legea nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar, dacă nu a fost evaluată și convenită anterior ca parte a unei măsuri subsecvente în cadrul unei proceduri anterioare desfășurate în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar.		
	(a) — înăsprirea limitelor specificațiilor unei substanțe active, unui material de start, unei substanțe intermediare sau unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active pentru	Trebuie ca procedura de testare să rămână aceeași sau modificările procedurii de testare să fie minore. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor autorizate în prezent.		a) — înăsprirea limitelor specificațiilor unei substanțe active, unui material de start, unei substanțe intermediare sau unui reactiv utilizat(e) în procesul de fabricație a substanței active pentru toate medicamentele de uz veterinar.		Trebuie ca procedura de testare să rămână aceeași sau modificările procedurii de testare să fie minore. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent.		
				c) — înăsprirea limitelor specificațiilor ambalajului primar al substanței active		Trebuie ca procedura de testare să rămână aceeași sau modificările procedurii de testare să fie minore. Modificarea trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent.		
				d) — adăugarea unui nou parametru de specificare la		Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau	Detalii privind orice metodă analitică nouă și	

		În cazul în care ea implică substanța activă finală, excluzând solvenții reziduali care trebuie să fie în conformitate cu limitele ICH/VICH, orice control al unei noi impurități trebuie să fie în conformitate cu Farmacopeea Europeană sau cu farmacopeea națională a unui stat membru.	toți parametrii de specificare. Dacă este cazul, date comparative ale profilului de dizolvare al produsului finit pentru cel puțin o serie conținând substanța activă care respectă specificația curentă și specificația propusă. Pentru produsele medicinale veterinare de origine vegetală, pot fi acceptate date comparative privind dezin-tegrarea. Justificare de către titularul autorizației de comercializare (MAH) sau, după caz, de către titularul ASMF pentru noul parametru de specificare și noile limite.			tală, pot fi acceptate date comparative privind de-zintegrarea. Justificare de către titularul certificatului de înregis-trare sau, după caz, de către titularul ASMF pentru noul parametru de specifi-care și noile limite.		
			e) — adăugarea unui nou parametru de specificare la specificații, împreună cu metoda aferentă de testare corespun-zătoare pentru un ambalaj primar al substanței active	Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt rele-vante. Datele analizei unei serii privind două serii ale am-balajului pri-mar pentru toți parametri de specifi-care. Justificare de către titularul certificatului de înregis-trare sau, după caz, de către titularul			

▼ M3

(e)	— adăugarea unui nou parametru de specificare la tehnica nouă nestandardizată sau o tehnică nouă și preună cu metoda standard utilizată într-o manieră nouă. corespunzătoare pentru un ambalaj primar al substanței active	Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică nouă și preună cu metoda standard utilizată într-o manieră nouă.	Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare noi, dacă sunt relevante. Datele analizei unei serii privind două serii ale ambalajului primar pentru toți parametri de specificare. Justificare de către titularul autorizației de comercializare sau, după caz, de către titularul ASMF pentru noul parametru de specificare și noile limite.				ASMF pentru noul parametru de specificare și noile limite.		
				12	Modificări minore:				
				a)	— ale unei proceduri de testare aprobate; — pentru o substanță activă sau pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară utilizate în procesul de fabricație a substanței active; — pentru produsul finit; — pentru un excipient	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard). Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare și specificății revizuite pentru impurități (dacă este cazul). Rezultate comparative ale validării sau, dacă este justificat, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.		
▼M3									
12	Modificări minore:								
(a)	— ale unei proceduri de testare autorizate; — pentru o substanță activă sau pentru un material de start, un reactiv sau o substanță intermediară utilizate în procesul de fabricație a substanței active; — pentru produsul finit;	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic (nu include metode microbiologice farmaceutice standard). Trebuie să fi fost efectuate studii de validare	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodei analitice, un rezumat al datelor de validare și						
				b)	— ale unei proceduri de testare aprobate; — pentru ambalajul primar al	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o		

	— pentru un excipient	adequate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	specificății re-vizuite pentru impurități (dacă este cazul). Rezultate comparative ale validării sau, dacă este justificat, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.		substanței active sau al produsului finit	că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă). Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare. Rezultate comparative ale validării sau, dacă se justifică, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.		
(b)	— ale unei proceduri de testare autorizate; — pentru ambalajul primar al substanței active sau al produsului finit	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă). Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un rezumat al datelor de validare. Rezultate comparative ale validării sau, dacă se justifică, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul	c)	— ale unei proceduri de testare aprobate pentru un test de control al producției; — pentru substanța activă; — pentru produsul finit	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică. Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		

		tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	curent și cel propus sunt echivalente.			Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).				
(c)	— ale unei proceduri de testare autorizate pentru un test de control al producției; — pentru substanța activă; — pentru produsul finit	Metoda de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică. Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Trebuie să nu existe modificări ale limitelor cantităților totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		d)	— ale procesului de fabricație a unei substanțe active	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active biologice sau imunologice. Modificarea trebuie să nu fie o modificare a sursei geografice, a succesiunii etapelor de fabricație sau a producției pentru o substanță medicamentoasă veterinară de origine vegetală. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Calea de sinteză rămâne aceeași, adică substanțele intermediare rămân aceleași, iar în proces nu se utilizează reactivi, catalizatori sau solvenți noi. Specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare sunt nemodificate. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Datele de analiză a unei serii (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) fabricate în conformitate cu procesul curent aprobat și cu procesul propus.		
(d)	— ale procesului de fabricație a unei substanțe active	Modificarea trebuie să nu fie aplicabilă unei substanțe active biologice sau imunologice.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		e)	— ale procedurii de sinteză sau de recuperare a	Excipienții și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii,	Modificarea secțiunii (sec		

		Modificarea trebuie să nu fie o modificare a sursei geografice, a succesiunii etapelor de fabricație sau a producției pentru o substanță medicamentoasă veterinară de origine vegetală. Modificarea trebuie să nu provoace o modificare adversă a profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Calea de sinteză rămâne aceeași, adică substanțele intermediare rămân aceleași, iar în proces nu se utilizează reactivi, catalizatori sau solvenți noi. Specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare sunt nemodificate. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF.	Datele de analiză a unei serii (sub formă de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) fabricate în conformitate cu procesul curent autorizat și cu procesul propus.		unui excipient nefarmacopeic (dacă este descris în dosar) sau a unui excipient nou	solvenții sau controalele producției trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate (de exemplu, profilul calitativ și cantitativ al impurităților). Adjuvanții și conservanții trebuie să fie excluși din sfera de cuprindere a prezentei rubrici. Căile de sinteză și specificațiile trebuie să fie identice și trebuie să nu existe modificări ale proprietăților fizico-chimice.	țiunilor) relevante din dosar pentru datele seriilor, datele comparative și specificații, după caz.		
				f)	— ale unui interval al limitelor controlului producției produsului finit	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate. Modificarea trebuie să vizeze un test de control al producției care face parte și din specificațiile produsului finit la eliberare, iar noul interval al limitelor controlului producției trebuie să se încadreze în limita aprobată pentru eliberare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu limitele anterioare și noi ale controlului producției.		
(e)	— ale procedurii de sinteză sau de recuperare a unui excipient nefarmacopeic (dacă este descris în dosar) sau aspecte în continuare ale unui excipient nou	Excipienții și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii, solvenții sau controalele producției trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate (de exemplu, profilul calitativ și cantitativ al impurităților). Adjuvanții și conservanții	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru datele seriilor, datele comparative și specificații, după caz.	g)	— ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor aferent substanței active care nu modifică strategia definită în protocol	Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile aprobate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		

		trebuie să fie excluși din sfera de cuprindere a prezentei rubrici. Căile de sinteză și specificațiile trebuie să fie identice și trebuie să nu existe modificări ale proprietăților fizico-chimice.		
(f)	— ale unui interval al limitelor controlului producției produsului finit	Modificarea trebuie să nu fie consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau a unor probleme de stabilitate. Modificarea trebuie să vizeze un test de control al producției care face parte și din specificațiile produsului finit la eliberare, iar noul interval al limitelor controlului producției trebuie să se încadreze în limita autorizată pentru eliberare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu limitele anterioare și noi ale controlului producției.	
(g)	— ale unui protocol autorizat de gestionare a modificărilor aferent substanțelor active care nu modifică strategia definită în protocol	Substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții utilizați în proces trebuie să rămână aceiași. Substanța activă și toate substanțele intermediare, reactivii, catalizatorii sau solvenții trebuie să respecte în continuare specificațiile autorizate. Trebuie să nu existe o modificare adversă a profilului calitativ sau cantitativ al impuri-	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	
		Trebuie să nu existe o modificare adversă a profilului calitativ sau cantitativ al impurităților sau a proprietăților fizico-chimice. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor aprobate în prezent. În cazul medicamentelor de uz veterinar biologice, această modificare trebuie să fie posibilă numai în cazul în care comparabilitatea nu este necesară. Se exclud modificările aduse sursei geografice, succesiunii etapelor de fabricație sau producției unei substanțe de origine vegetală sau a unui preparat de origine vegetală dintr-un medicament de uz veterinar de origine vegetală.		
	h)	— ale echipamentelor de producție (dacă sunt descrise în dosar), inclusiv ale proceselor aferente echipamentelor	Modificarea trebuie să nu conducă la vreo schimbare sau modificare a procesului de producție sau a calității produsului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.
	i)	— ale unei proceduri de testare aprobate;	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a

		tăților sau a proprietăților fizico-chimice. Modificarea trebuie să nu vizeze partea restricționată a unui ASMF. Modificările trebuie să se situeze în intervalul limitelor autorizate în prezent. În cazul produselor medicinale veterinare biologice, această modificare trebuie să fie posibilă numai în cazul în care comparabilitatea nu este necesară. Se exclud modificările aduse sursei geografice, succesiunii etapelor de fabricație sau producției unei substanțe de origine vegetală sau a unui preparat de origine vegetală dintr-un produs medicinal veterinar de origine vegetală.								
(h)	— ale echipamentelor de producție (dacă sunt descrise în dosar), inclusiv ale proceselor aferente echipamentelor	Modificarea trebuie să nu conducă la vreo schimbare sau modificare a procesului de producție sau a calității produsului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.							
(i)	— ale unei proceduri de testare autorizate; — ale unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Trebuie să fi fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate să arate că procedura de testare actualizată este	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o descriere a metodologiei analitice și un							

		cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda de analiză trebuie să rămână aceeași.	rezumat al datelor de validare. Rezultate comparative ale validării sau, dacă se justifică, rezultate ale analizei comparative care să arate că testul curent și cel propus sunt echivalente.			rităților sau a proprietăților fizico-chimice. Procesul nou trebuie să aibă ca rezultat un produs identic în ceea ce privește toate aspectele în materie de calitate, siguranță și eficiență. Trebuie să fi fost inițiate studii relevante privind stabilitatea, în conformitate cu orientările relevante, implicând cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, iar solicitantul trebuie să aibă la dispoziție date privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin 3 luni.	serii complete de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau să fie raportate dacă nu respectă specificațiile (împreună cu acțiunile propuse). Justificare pentru ne-transmiterea unui nou studiu de bioechivalență în conformitate cu orientările relevante privind biodisponibilitatea/bioechivalența. Date de analiză a unei serii (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin o serie fabricată în conformitate atât cu procesul curent aprobat, cât și cu cel propus.		
(j)	— ale procesului de fabricație a produsului finit, inclusiv a unei substanțe intermediare utilizate în fabricarea produsului finit	Modificarea se referă numai la o formă farmaceutică solidă (sectiunilor) orală/soluție orală cu eliberare imediată, iar dosarul produsului medicinal veterinar în cauză nu este un produs medicinal veterinar biologic/imunologic sau de origine vegetală. Etapele de fabricație rămân aceleași. Produsul finit/substanțele intermediare/materialele din procesul de producție care sunt utilizate la fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conform formelor cu specificațiile autorizate. Nu există modificări adverse adouă serii profilului calitativ sau cantitativ al impuri-	Modificarea secțiunii (sectiunilor) relevante din dosar. Pentru formele farmaceutice solide: date privind profilul de dizolvare pentru o serie reprezentativă de producție și date comparative pentru ultimele trei sezoane produse anterior; date privind următoarele complete de producție trebuie să fie						

		tăților sau a proprie- tăților fizico-chimice. Procesul nou trebuie să aibă ca rezultat un pro- dus identic în ceea ce privește toate aspectele în materie de calitate, siguranță și eficiență. Trebuie să fi fost inițiate studii relevante privind stabilitatea, în conformi- tate cu orientările rele- vante, implicând cel puțin o serie la scară pi- lot sau industrială, iar solicitantul trebuie să aibă la dispoziție date privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin 3 luni.	disponibile la cerere sau să fie raportate dacă nu re- duce speci- ficațiile (în- preună cu acțiunile pro- puse). Justificare pentru netransmit- erea unui nou studiu de bi- oechivalență în conformi- tate cu ori- entările rele- vante privind biodisponibil- itatea/bioe- chivalența. Date de ana- liză a unei se- rii (sub forma unui tabel comparativ) pentru cel puțin o serie fabricată în conformitate atât cu pro- cesul curent autorizat, cât și cu cel pro- pus.	13	Modificări ale unei proceduri de tes- tare (inclusiv înlo- cuire sau adău- gare):	Substanța activă/produsul finit trebuie să nu fie bio- logic sau imunologic. Au fost efectuate studii de validare adecvate în con- formitate cu orientările relevante, ale căror rezul- tate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metoda nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utili- zată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (sec- țiunilor) rele- vante din dos- sar și date de validare com- parative, după caz. În absența unor date de validare com- parative, dacă este justificat, rezultatele analizei com- parative care arată că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această ce- rință nu se aplică în ca- zul adăugării unei noi pro- ceduri de tes- tare.		
13	Modificări ale unei pro- ceduri de testare (inclu- siv înlocuire sau adău- gare):	Substanța activă/pro- dusul finit trebuie să nu fie biologic sau imuno- logic.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar și date	a)	— pentru un reac- tiv utilizat în procesul de fa- bricație a sub- stanței active, dar care nu are un efect semni- ficativ asupra calității gene- rale a substanței active	Trebuie să nu existe mo- dificări ale limitelor canti- tăților totale de impurități; trebuie să nu existe impu- rități neclasificate noi. Metoda de analizare tre- buie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturi- rii, dar nu un alt tip de co- loană sau de metodă).			
				b)	— pentru ambala- jul primar al				

		Au fost efectuate studii de validare de validare adecvate în comparative, conformitate cu ori-după caz. entările relevante, ale în absența căror rezultate arată că unor date de procedura de testare ac-validare com-tualizată este cel puțin parative, dacă echivalentă cu cea anter-este justificat, ioară. rezultatele an-Metoda nouă de testarealizei compar-trebuie să nu fie oative care tehnică nouă nestand-arată că testul ardizată sau o tehnicăactual și cel standard utilizată într-opropus sunt manieră nouă. echivalente. Această cer-ință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.		substanței ac-tive				
			14	Modificarea compoziției calitative sau cantitative a ambalajului primar pentru substanța activă	Se exclud substanțele active sterile, lichide, biologice sau imunologice. Proprietățile relevante ale noului material de ambalare trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului aprobat. Au fost inițiate studii relevante privind stabilitatea în condiții VICH și au fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului, la data punerii în aplicare, există date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin trei luni. Totuși, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea timp de trei luni nu mai trebuie să fie disponibile. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele trebuie să fie furnizate imediat autorităților competente dacă nu corespund sau dacă există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate/de retestare (împreună cu acțiunile propuse).	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea, de exemplu la O ₂ , CO ₂ , umiditate), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice relevante sau legislația Republicii Moldova privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente. După caz, se furnizează dovezi că nu există nicio interacțiune între conținut și materialul		
(a)	— pentru un reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active, dar care nu are un efect semnificativ asupra calității generale al substanței active	Trebuie să nu existe modificări ale limitelor de fabricație a substanțelor totale de impurități; trebuie să nu existe impurități neclasificate noi. Metoda de analizare trebuie să rămână aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau de metodă).						
(b)	— pentru ambalajul primar al substanței active							
14	Modificarea compoziției calitative sau cantitative a ambalajului primar pentru substanța activă	Se exclud substanțele active sterile, lichide, biologice sau imunologice.	Modificarea secțiunii (secțiunilor)					

		Proprietățile relevante ale noului material de ambalare trebuie să fie cel puțin echivalente cu cele ale materialului autorizat. Au fost inițiate studii comparative relevante privind stabilitatea în condiții VICH și au fost evaluați parametri de stabilitate relevanți (de exemplu, O_2, CO_2, în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului, la data punerii în aplicare, există date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin trei luni. Totuși, dacă ambalajul propus este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea timp de trei luni nu mai trebuie să fie disponibile. Aceste studii trebuie să fie finalizate, iar datele trebuie să fie furnizate imediat dacă nu corespund sau dacă există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate/de retestare (împreună cu acțiunile propuse).	relevante din dosar. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea, de exemplu la O_2, CO_2, umiditate), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice relevante sau legislația Uniunii privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente. După caz, se furnizează dovezi că nu există nicio interacțiune între conținut și materialul ambalajului (de exemplu, nu există nicio migrare a componentelor materialului propus în conținut și nici pierdere de componente ale produsului în ambalaj). Tabel comparativ conținând specificațiile anterioare și noi ale ambalajului primar, date privind permeabilitatea și date privind interacțiunea, după caz.		
	15	Adăugarea sau modificarea unui ambalaj tip calendar pentru o dimensiune a ambalajului deja înregistrată în dosar	Materialul ambalajului primar rămâne neschimbat.		
	16	Modificarea sau adăugarea de imprimări, inscripții în relief sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea unor cerneuri utilizate pentru	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea sau siguranța produsului finit. Specificațiile privind eliberarea și perioada de valabilitate a produsului fi-	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	

[illegible]

17	Modificarea formei sau dimensiunilor formei farmaceutice pentru tablete, capsule, supozitoare și ovule vaginale cu eliberare imediată	Profilul de dizolvare al produsului rămâne neschimbat. În cazul medicamentelor pe bază de plante a căror testare a dizolvării nu este fezabilă, noua perioadă de dezintegrare a produsului trebuie să fie comparabilă cu cea anterioară. Specificațiile produsului privind eliberarea și perioada de valabilitate nu trebuie să se fi modificat. Compoziția calitativă sau cantitativă și masa medie rămân nemodificate. Modificarea nu se referă la o tabletă încrestată pentru divizarea în doze egale.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.			potența, caracteristicile fizice, siguranța sau eficacitatea produsului finit. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutateii totale trebuie realizată prin intermediul unui excipient care constituie o parte majoră din formularea produsului finit curent. Modificarea trebuie să nu afecteze caracteristicile funcționale ale formei farmaceutice (de exemplu, timpul de dezintegrare sau profilul de dizolvare). Trebuie să fi fost inițiate studii privind stabilitatea în temeiul Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (VICH); trebuie să fi fost evaluați parametrii relevanți privind stabilitatea în cazul a cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului trebuie să existe date satisfăcătoare privind stabilitatea care să vizeze o perioadă de cel puțin trei luni. Profilul de stabilitate trebuie să fie similar situației înregistrate în pre-			
▼ M3									
18	Modificări ale compoziției (excipienților) produsului finit:	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal veterinar biologic sau imunologic. Modificarea trebuie să nu aibă potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența, caracteristicile fizice, siguranța sau eficacitatea produsului finit. Orice modificare minoră a formulării în scopul menținerii greutateii totale trebuie realizată prin	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv confirmarea stabilității.						

[illegible]

(a)	— creșterea sau reducerea unei componente sau a unor componente aromatizante sau colorante	Modificarea (modificările) cantitativă(e) trebuie să nu depășească +/- 10 % din concentrația existentă a componentei. Specificațiile produsului finit trebuie să fi fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul, mirosul sau gustul și, dacă este relevant, eliminarea unui test de identificare. Pentru produsele medicinale veterinare cu administrare orală, modificarea trebuie să nu afecteze în mod negativ acceptarea ingerării de către animale din specia-țintă.				rea dizolvării nu este fezabilă, timpul de dezintegrare al produsului modificat trebuie să fie comparabil cu cel anterior. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță, de exemplu, diferențierea între concentrații.			
(b)	— orice modificare minoră a compoziției cantitative a produsului finit în ceea ce privește excipienții	Modificarea (modificările) cantitativă(e) trebuie să nu depășească +/- 10 % din concentrația existentă a componentei. Dacă este relevant, profilul de dizolvare al produsului modificat se determină pe cel puțin două serii la scară pilot și trebuie să fie comparabil cu cel anterior. Trebuie să nu existe diferențe semnificative în ceea ce privește comparabilitatea. În cazul produselor medicinale veterinare de origine			c) — adăugarea sau înlocuirea unei componente sau a unor componente aromatizante sau colorante	Specificațiile produsului finit au fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul/mirosul/gustul și, dacă este relevant, eliminarea unui test de identificare. Orice componente noi propuse trebuie să fie conforme cu reglementările aplicabile relevante. O componentă nouă trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală. Dacă este cazul, modificarea trebuie să nu afecteze diferențierea între concentrații și să nu aibă un impact negativ asupra acceptabilității gustului. Pentru medicamentele de uz veterinar cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă.	Un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru orice componentă nouă de origine animală susceptibilă de risc de EST sau, dacă este cazul, documente justificative din care să rezulte că sursa specifică a materialului cu risc de EST a fost evaluată anterior de autoritatea competentă și s-a constatat că		

		vegetală, în cazul căror testarea dizolvării nu este fezabilă, timpul de dezintegrare al produsului modificat trebuie să fie comparabil cu cel anterior. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță, de exemplu, diferențierea între concentrații.			Pentru medicamentele de uz veterinar destinate speciilor de la care se obțin alimente, componenta sau componentele sistemului aromatizant sau colorant trebuie să fie permise în conformitate cu HG nr. 195/2011. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță (de exemplu, diferențierea între concentrații).	respectă recomandările actualei Note de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al medicamentelor de uz veterinar. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Date care demonstrează că noul excipient nu interferează cu metodele de
(c)	— adăugarea sau încorporarea unei componente sau a unor componente aromatzante sau colorante	Specificațiile produsului finit au fost actualizate doar în ceea ce privește aspectul/mirosul/gustul și, dacă este relevant, eliminarea unui test de identificare. Orice componente noi propuse trebuie să fie conforme cu regulamentele aplicabile relevante. O componentă nouă trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală. Dacă este cazul, modificarea trebuie să nu afecteze diferențierea între concentrații și să nu aibă un impact negativ asupra acceptabilității gustului.	Un certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru orice componentă nouă de origine animală susceptibilă de risc de EST sau, dacă este cazul, documente justificative din care să rezulte că sursa specifică a materialului cu risc de EST a fost evaluată anterior de autoritatea competentă și s-a constatat că			

		Pentru produsele medicinale veterinare cu administrare orală, modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către animalele din specia-țintă. Pentru produsele medicinale de uz veterinar destinate speciilor de la care se obțin alimente, componenta sau componentele sistemului aromatizant sau colorant trebuie să fie permise în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 470/2009 și cu actele adoptate în temeiul acestuia înainte de punerea în aplicare a acestei modificări. Modificarea trebuie să nu fie consecința unor probleme de stabilitate și să nu determine apariția unor probleme potențiale de siguranță (de exemplu, diferențierea între concentrații).	respectă recomandările actualei Note de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale de uz veterinar. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea producătorului, speciile și tesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Date care demonstrează că noul excipient nu interferează cu metodele de				testare ale specificațiilor produsului finit, dacă este cazul.		
	19	Modificarea masei învelișului în cazul formelor farmaceutice orale sau modificarea masei învelișului capsulelor pentru o formă farmaceutică solidă cu administrare orală	Modificarea nu este consecința unor probleme de stabilitate și nu contribuie la apariția unor probleme de siguranță (de exemplu, diferențierea concentrațiilor). Pentru medicamentele de uz veterinar cu administrare orală, învelișul nu reprezintă un factor esențial pentru mecanismul de eliberare, iar modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către specia-țintă de animale. Specificațiile produsului finit se actualizează doar în ceea ce privește masa și dimensiunile, dacă este cazul. Profilul de dizolvare al produsului modificat se determină pe cel puțin două serii la scară pilot și este comparabil cu cel anterior. În cazul medicamentelor pe bază de plante, a căror dizolvare nu este fezabilă a fi testată, perioada de dezintegrare a produsului modificat trebuie să fie comparabilă cu cea anterioară. Trebuie să se fi inițiat studii relevante de stabilitate	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv confirmarea stabilității.					

			testare ale specificațiilor produsului finit, dacă este cazul.			în condiții VICH și trebuie să se fi evaluat parametrii relevanți de stabilitate pentru cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului trebuie să existe date adecvate privind stabilitatea la cel puțin trei luni la momentul punerii în aplicare.			
▼B									
19	Modificarea masei învelișului în cazul formelor farmaceutice orale sau modificarea masei învelișului capsulelor pentru o formă farmaceutică solidă cu administrare orală	Modificarea nu este consecința unor probleme de stabilitate și nu contribuie la apariția unor probleme de siguranță (de exemplu, diferențierea concentrațiilor). Pentru produsele medicinale veterinare cu administrare orală, învelișul nu reprezintă un factor esențial pentru mecanismul de eliberare, iar modificarea nu afectează acceptarea ingerării de către specia-tintă de animale. Specificațiile produsului finit se actualizează doar în ceea ce privește masa și dimensiunile, dacă este cazul. Profilul de dizolvare al produsului modificat se determină pe cel puțin două serii la scară pilot și este comparabil cu cel anterior. În cazul medicamentelor pe bază de plante, a căror dizolvare nu este fezabil a fi testată, perioada de dezintegrare a produsului modificat	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv confirmarea stabilității.						
				20	Înlocuirea sau adăugarea unui loc principal de ambalare pentru un produs nesteril	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Locul principal de ambalare este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător pentru fabricarea formei farmaceutice sau a produsului în cauză și inspectat în mod satisfăcător. Schema de validare sau validarea procesului de fabricației la noul loc s-a efectuat cu succes în conformitate cu protocolul actual cel puțin pe trei serii la scara de producție, după caz. Dacă locul de fabricație și locul principal de ambalare sunt diferite, se specifică și se validează condițiile de transport și stocare în vrac.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		

		trebuie să fie comparabilă cu cea anterioară. Trebuie să se fi inițiat studii relevante de stabilitate în condiții VICH și trebuie să se fi evaluat parametri relevanți de stabilitate pentru cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului trebuie să existe date adecvate privind stabilitatea la cel puțin trei luni la momentul punerii în aplicare.							
20	Înlocuirea sau adăugarea unui loc principal de ambalare pentru un produs nesteril	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Locul principal de ambalare este deja introdus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător pentru fabricarea formei farmaceutice sau a produsului în cauză și inspectat în mod satisfăcător. Schema de validare sau validarea procesului de fabricației la noul loc s-a efectuat cu succes în conformitate cu protocolul actual cel puțin pe trei serii la scara de producție, după caz.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	21	Înlocuirea sau adăugarea unui loc secundar de ambalare pentru un produs finit	Locul secundar de ambalare este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător pentru fabricarea formei farmaceutice sau a produsului în cauză și inspectat în mod satisfăcător.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		
				22	Modificarea importatorului, a modalităților de control al seriilor și a procesului de testare a calității (înlocuirea sau adăugarea unui loc) pentru un produs finit	Locul este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător. Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă a fost efectuat cu succes.			
				23	Înlocuirea sau adăugarea unui producător al unui produs finit responsabil cu importul	Locul este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător.			
				24	Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil cu:	Producătorul sau locul este deja introdus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv a informațiilor		

		Dacă locul de fabricație și locul principal de ambalare sunt diferite, se specifică și se validează condițiile de transport și stocare în vrac.				Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător.	revizuite referitoare la produs, după caz. Declarația persoanei calificate (PC).		
21	Înlocuirea sau adăugarea unui loc secundar de ambalare pentru un produs finit	Locul secundar de ambalare este deja introdus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizatoriale. Acest loc este autorizat corespunzător pentru fabricarea formei farmaceutice sau a produsului în cauză și inspectat în mod satisfăcător.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	a)	— eliberarea seriilor, inclusiv controlul seriilor sau testarea unui produs finit steril sau nesteril	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă a fost efectuat cu succes.			
				b)	— eliberarea seriilor, exclusiv controlul seriilor sau testarea unui produs finit steril sau nesteril	Cel puțin o locație de control/testare a seriilor, care este capabilă să desfășoare testarea produselor în scopul eliberării seriilor.			
22	Modificarea importatorului, a modalităților de control al seriilor și aale procesului de testare a calității (înlocuirea sau adăugarea unui loc) pentru un produs finit	Locul este deja introdus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizatoriale. Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător. Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă a fost efectuat cu succes.		25	Modificarea materialului de ambalare a produsului în vrac (produs intermediar) care nu intră în contact cu formula produsului în vrac (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)	Etapele de fabricație rămân nemodificate. Produsul finit, substanțele intermediare sau controalele intermediare utilizate pentru fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conforme cu specificațiile aprobate. Ambalajul secundar nu trebuie să joace un rol funcțional pentru stabilitatea produsului în vrac sau, dacă joacă un rol funcțional, nu are o protecție mai redusă decât a celui. aprobat.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		
23	Înlocuirea sau adăugarea unui producător al unui produs finit responsabil cu importul	Locul este deja introdus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizatoriale. Acest loc este autorizat corespunzător și inspectat în mod satisfăcător.		26	Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic.	Modificarea secțiunii (sec		

▼M1					mărime a seriei) produsului finit:	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate. Modificarea nu afectează reproductibilitatea sau conformitatea constantă a produsului. Modificările metodei de fabricație sau ale testelor de control intermediar sunt doar cele impuse de modificarea mărimii seriei, de exemplu în urma utilizării unui echipament de dimensiuni diferite. Trebuie să existe un sistem de validare sau trebuie să fi avut loc o validare încheiată cu succes a producției, în conformitate cu protocolul curent, pentru cel puțin trei serii cu mărimea nouă, în conformitate cu orientările relevante.	țiunilor) relevante din dosar. Dacă este cazul, se furnizează numerele seriilor, mărimea corespunzătoare a seriilor, data de fabricație a seriilor utilizate în studiul de validare, precum și datele de validare sau protocolul (sistemul) de validare.		
24	Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil cu:	Producătorul sau locul este deja introdus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale. Acest loc este autorizat, corespunzător și inspectat în mod satisfăcător.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv a informațiilor revizuite referitoare la produs, după caz. Declarația persoanei calificate (PC).						
(a)	— eliberarea seriilor, inclusiv controlul seriilor sau testarea unui produs finit steril sau nesteril	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Transferul metodelor de la vechea locație la cea nouă a fost efectuat cu succes.							
(b)	— eliberarea seriilor, exclusiv controlul seriilor sau testarea unui produs finit steril sau nesteril	Cel puțin o locație de control/testare a seriilor, care este capabilă să desfășoare testarea produselor în scopul eliberării seriilor în cadrul SEE, rămâne pe teritoriul SEE sau într-o țară care a încheiat un acord operațional cu domeniul de aplicare adaptat de recunoaștere reciprocă (ARR) a bunelor practici de fabricație (BPF) cu UE.							
▼B						Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.			
25	Modificarea materialului de ambalare a produsului	Etapele de fabricație rămân nemodificate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor)						
				a)	— o creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru o formă farmaceutică orală cu eliberare imediată sau o formă farmaceutică lichidă nesterilă				
				b)	— o creștere de până la 10 ori	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau			

	în vrac (produs intermediar) care nu intră în contact cu formula produsului în vrac (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)	Produsul finit, substanțele intermediare sau controalele intermediare utilizate pentru fabricarea produsului finit trebuie să fie în continuare conforme cu specificațiile autorizate. Ambalajul secundar nu trebuie să joace un rol funcțional pentru stabilitatea produsului în vrac sau, dacă joacă un rol funcțional, nu are o protecție mai redusă decât a celui autorizat.	relevante din dosar.		comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru forma farmaceutică gaz medicinal	mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.			
				c)	— o scădere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru o formă farmaceutică orală cu eliberare imediată sau o formă farmaceutică lichidă nesterilă	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.			
26	Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) produsului finit:	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau cazul, se urmărește a unor probleme de stabilitate. Modificarea nu afectează reproductibilitatea sau conformitatea constantă a produsului. Modificările metodei de fabricație sau ale testelor de control intermediar sunt doar cele impuse de modificarea mărimii seriei, de exemplu în urma utilizării unui echipament de dimensiuni diferite. Trebuie să existe un sistem de validare sau trebuie să fi avut loc o validare	Modificarea secțiunii (secțiunilor) (secțiunilor) relevante din dosar. Dacă este cazul, se furnizează nomenclatura, mărimea corespunzătoare a seriilor, data de fabricație a seriilor ⁽³⁾ utilizate în studiul de validare, precum și datele de validare sau protocolul (sistemul) de validare.		d)	— o scădere de până la 10 ori (pentru forma farmaceutică gaz medicinal)	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării certificatului de înregistrare.		
				e)	— o creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată inițial pentru o formă farmaceutică solidă orală cu eliberare imediată		Date privind stabilitatea la trei luni pentru cel puțin o serie pilot în condiții VICH.		
				27	Modificarea testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației produsului finit:	Modificarea nu vizează un angajament sau un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu are potențialul de a afecta identita-	Tabel comparativ cu testele de control intermediar sau limitele anterioare și noi.		

		încheiată cu succes a producției, în conformitate cu protocolul curent, pentru cel puțin trei serii cu mărimea nouă, în conformitate cu orientările relevante.				tea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit, ale substanțelor intermediare sau ale materialelor de control intermediar.			
(a)	— o creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial pentru o formă farmaceutică orală cu eliberare imediată sau o formă farmaceutică lichidă nestabilă	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării autorizației de comercializare.		a)	— limite mai stricte ale controlului intermediar	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		
(b)	— o creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial pentru forma farmaceutică gaz medicinal	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării autorizației de comercializare.		b)	— adăugarea unor teste și limite noi pentru controlul producției	Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare trebuie să nu fie o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și date de validare, dacă este relevant, date referitoare la serii și date comparative relevante.		
(c)	— o scădere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial pentru o formă farmaceutică orală cu eliberare imediată sau o formă farmaceutică lichidă nestabilă	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării autorizației de comercializare.		28	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor pentru un excipient	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legii nr.			
(d)	— o scădere de până la 10 ori (pentru forme farmaceutice gaz medicinale)	Mărimea seriei nu este de peste 10 ori mai mică sau mai mare comparativ cu mărimea seriei prevăzută în momentul acordării autorizației de comercializare.							

(e)	— o creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei autorizată inițial pentru o formă farmaceutică solidă orală cu eliberare imediată		Date privind stabilitatea la trei luni pentru cel puțin o serie pilot în condiții VICH.			119/2018 privind medicamentele de uz veterinar]. Modificarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurităților totale.			
27	Modificarea testelor de control intermediar sau a unor angajamente sau limitelor aplicate în timpul fabricației produsului finit:	Modificarea nu vizează un eveniment neașteptat apărut în timpul fabricației. Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit, ale substanțelor intermediare sau ale materialelor de control intermediar.	Tabel comparativ cu testele de control intermediar sau limitele anterioare și noi.	a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.			
(a)	— limite mai stricte ale controlului intermediar	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard. Modificarea nu se referă la o impuritate genotoxică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare, datele seriilor și datele comparative relevante.		
▼ M3									
(b)	— adăugarea unor teste și limite noi pentru controlul producției	Orice metodă nouă de testare trebuie să nu fie o tehnică nouă nestandardizată sau o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare trebuie să nu fie o	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și date de validare, dacă este rele-	29	Modificarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de	Specificațiile privind excipientul, eliberarea și termenul de valabilitate ale	Modificarea secțiunii (sec-		

		metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.	avant, date referitoare la secerări și date comparative relevante.		EST din materiale cu risc de EST în materiale de origine vegetală sau sintetică	produsului finit rămân aceleași. Modificarea nu vizează un excipient sau un reactiv utilizat în fabricația unei substanțe active biologice sau imunologice sau într-un produs medicinal biologic sau imunologic.	țiunilor) relevante din dosar. Declarație din partea producătorului sau a deținătorului certificatului de înregistrare a materialului din care să reiasă că acesta este de origine strict vegetală sau sintetică.		
▼B									
28	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor pentru un excipient	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a autorizației de comercializare sau al unei proceduri de modificare în temeiul articolului 62 din Regulamentul (UE) 2019/6]. Modificarea nu trebuie să fie rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, de exemplu o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurităților totale.			30	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor produsului finit:	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar], cu excepția cazului în care documentele justificative au fost deja evaluate și aprobate în cadrul altei proceduri în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, de	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.	
(a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul							

		procedurii de testare sunt minore.				exemplu, o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurităților totale.			
(b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Noua metodă de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard. Modificarea nu se referă la o impuritate genotoxică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare, datele seriilor și datele comparative relevante.		a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.		
					b)	— limite de specificație mai stricte pentru produsele finite care fac obiectul procedurii de eliberare a seriilor de către autoritatea oficială de control	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.		
29	Modificarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de EST din materiale cu risc de EST în materiale de origine vegetală sau sintetică	Specificațiile privind excipientul, eliberarea și termenul de valabilitate al produsului finit rămân aceleași. Modificarea nu vizează un excipient sau un reactiv utilizat în fabricația unei substanțe active biologice sau imunologice sau într-un produs medicinal biologic sau imunologic.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Declarație din partea producătorului și a deținătorului autorizației de comercializare a materialului din care să reiasă că acesta este de origine strict		c)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Metoda de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard. Modificarea nu se referă la eventuale impurități	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare, datele seriilor și datele comparative relevante.	

			vegetală sau sintetică.			(inclusiv genotoxice) sau la dizolvare.			
30	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor produsului finit:	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a autorizăției de comercializare sau al unei proceduri de modificare în temeiul articolului 62 din Regulamentul (UE) 2019/6], cu excepția cazului în care documentele justificative au fost deja evaluate și aprobate în cadrul altei proceduri în temeiul Regulamentului (UE) 2019/6. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației, de exemplu, o impuritate nouă neclasificată sau modificarea limitelor impurităților totale.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.	d)	— actualizarea dosarului în conformitate cu dispozițiile unei monografii generale actualizate din Farmacopeea europeană pentru produsul finit	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore. Modificarea nu se referă la eventuale impurități (inclusiv genotoxice) sau la dizolvare.			
				31	Uniformitatea unităților de dozare este introdusă pentru a înlocui metoda înregistrată în prezent	Modificarea respectă modificările la Farmacopeea europeană 2.9.5. Uniformitatea masei sau la Farmacopeea europeană 2.9.6 Uniformitatea conținutului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.		
(a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.		32	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor produsului finit pentru a descrie mai exact aspectul produsului	Modificarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau al testării produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.		
(b)	— limite de specificație mai stricte pentru produsele fi-	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent.		33	Modificarea procedurii de testare a produsului finit pentru a se asigura conformitatea cu	Modificarea nu vizează modificări ale limitelor impurităților totale; nu se detectează impurități neclasificate noi.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		

	nite care fac obiectul procedurii de eliberare a seriilor de către autoritatea oficială de control	Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.			Farmacopeea europeană:	Metoda de analizare rămâne aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă).			
(c)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă. Metoda de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard. Modificarea nu se referă la eventuale impurități (inclusiv genotoxice) sau la dizolvare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metoda și datele de validare, datele seriilor și datele comparative relevante.			Metoda de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.			
				a)	— actualizarea procedurii de testare pentru a se asigura conformitatea cu monografia generală actualizată din Farmacopeea europeană				
(d)	— actualizarea dosarului în conformitate cu pozițiile unei monografii generale actualizate din Farmacopeea europeană pentru produsul finit	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore. Modificarea nu se referă la eventuale impurități (inclusiv genotoxice) sau la dizolvare.		b)	— actualizarea procedurii de testare pentru a se asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană și a elimina trimiterea la metoda de testare internă perimată și la numărul metodei de testare				

31	Uniformitatea unităților de dozare este introdusă pentru a înlocui metoda înregistrată în prezent	Modificarea respectă modificările la Farmacopeea Europeană 2.9.5. Uniformitatea masei sau la Farmacopeea Europeană 2.9.6 Uniformitatea conținutului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.	34	Modificarea compoziției calitative și cantitative a ambalajului primar pentru o formă farmaceutică solidă pentru un produs finit	Pentru formele farmaceutice solide, modificarea se referă doar la același tip de ambalaj sau recipient (de exemplu, de la blistere la blistere). Produsul finit nu este steril. Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Trebuie să se fi inițiat studii relevante de stabilitate în condiții VICH și trebuie să se fi evaluat parametrii relevanți de stabilitate pentru cel puțin două serii la scară pilot sau la scară industrială, iar la dispoziția solicitantului trebuie să existe date adecvate privind stabilitatea la cel puțin trei luni la momentul punerii în aplicare. Totuși, dacă noul ambalaj este mai rezistent decât ambalajul existent, datele privind stabilitatea la trei luni nu mai sunt necesare. Proprietățile relevante ale noului material de ambalare sunt cel puțin echivalente cu cele ale materialului aprobat.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi ale ambalajului primar, cu datele privind permeabilitatea și datele privind interacțiunea, după caz.		
32	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor produsului finit pentru a descrie mai exact aspectul produsului	Modificarea nu este rezultatul unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației sau al testării produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.						
33	Modificarea procedurii de testare a produsului finit pentru a se asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană:	Modificarea nu vizează modificări ale limitelor impurităților totale; nu se detectează impurități neclasificate noi. Metoda de analizare rămâne aceeași (de exemplu, este permisă o modificare a lungimii coloanei sau a temperaturii, dar nu un alt tip de coloană sau metodă). Metoda de testare nu este o metodă biologică, imunologică sau imunochimică ori o metodă care utilizează un reactiv biologic în locul unei	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.						
				35	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor ambalajului primar al produsului finit:	Modificările nu sunt consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele	Tabel comparativ cu specificațiile sau limitele anterioare și noi.		

		substanțe active biologice, cu excepția cazului în care această metodă este o metodă microbiologică farmaceutică standard.					specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar], cu excepția cazului în care documentele justificative au fost deja evaluate și aprobate în cadrul altei proceduri în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.			
(a)	— actualizarea procedurii de testare pentru a se asigura conformitatea cu monografia generală actualizată din Farmacopeea europeană									
(b)	— actualizarea procedurii de testare pentru a se asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană și a elimina trimiterea la metoda de testare internă perimată și la numărul metodei de testare									
34	Modificarea compoziției calitative și cantitative a ambalajului primar pentru o formă farmaceutică solidă pentru un produs finit	Pentru formele farmaceutice solide, modificarea se referă doar la același tip de ambalaj sau recipient (de exemplu, de la blistere la blistere). Produsul finit nu este steril. Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Trebuie să se fi inițiat studii relevante de stabilitate în condiții VICH	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi ale ambalajului primar, cu datele privind permiabilitatea și datele privind			a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.		
						b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare și ale seriilor, după caz.	
						36	Modificarea procedurii de testare pentru ambalajul	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) rele-	

[illegible]

		Regulamentului (UE) 2019/6. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.			unităților, de exemplu, tablete, fiole etc., dintr-un ambalaj) se încadrează în dimensiunile aprobate pentru ambalaje	logiei și duratei tratamentului prevăzute în rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar. Materialul ambalajului primar rămâne neschimbat.		
(a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.		39	Modificarea oricărei părți a materialului ambalajului primar care nu se află în contact cu formularea produsului finit (cum ar fi modificarea culorii ca urmare a utilizării unui tip diferit de plastic pentru capacele flip-off, inelele reprezentând codul de culoare ale fiolelor sau modificarea capacului de protecție al acului de seringă)	Modificarea nu se referă la o parte a materialului ambalajului care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	
(b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metoda și datele de validare și ale seriilor, după caz.					
36	Modificarea procedurii de testare pentru ambalajul primar al produsului finit (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)	Modificarea nu se aplică unui produs medicinal biologic sau imunologic. Au fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metoda și datele de validare și ale seriilor, după caz.	40	Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor al componentelor sau dispozitivelor ambalajului (dacă este menționat în dosar)	Compoziția calitativă și cantitativă a componentelor sau dispozitivelor ambalajului și specificațiile designului rămân neschimbate. Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, calitatea sau puritatea componentelor sau dispozitivelor ambalajului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	
				41	Modificarea termenului de valabilități	Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în	Modificarea secțiunii (sec	

		tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.			tate sau a protocolului de stabilitate aprobat al produsului finit:	timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	țiunilor) relevante din dosar.		
37	Modificarea formei sau dimensiunilor recipientului sau a sistemului de închidere (ambalajul primar) pentru un produs finit nesteril	Modificarea nu se referă la o parte a materialului ambalajului, care afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Modificarea nu vizează compoziția calitativă sau cantitativă a recipientului. În cazul unei modificări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, trebuie să fi fost inițiate studii privind stabilitatea în conformitate cu orientările relevante, trebuie să fi fost evaluați parametrii de stabilitate relevanți pentru cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, iar solicitantul are la dispoziție date privind stabilitatea la cel puțin trei luni.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	a)	— reducerea termenului de valabilitate a produsului finit ambalat pentru vânzare, după prima deschidere sau după diluare sau reconstituire				
				b)	— modificarea unui protocol de stabilitate aprobat	Modificarea nu are potențialul de a afecta identitatea, concentrația, calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit. Modificarea nu se referă la o extindere a criteriilor de acceptare a parametrilor testați, la o eliminare a parametrilor care indică stabilitatea sau la reducerea frecvenței de testare.			
38	Modificarea dimensiunii ambalajului (a numărului unităților, de exemplu, tablete, fiole etc., dintr-un ambalaj) se încadrează în dimensiunile autorizate pentru ambalaje ⁽³⁾	Noua dimensiune a ambalajului corespunde posologiei și duratei tratamentului prevăzute în rezumatul caracteristicilor produsului. Materialul ambalajului primar rămâne neschimbat.		42	Punerea în aplicare în practică a modificărilor prevăzute deja într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor (PGM) pentru produsul finit	Modificarea este conformă cu PGM aprobat, iar rezultatele studiilor efectuate indică faptul că sunt îndeplinite criteriile predefinite de acceptare specificate în protocol. Punerea în aplicare a modificării nu necesită date justificative suplimentare în PGM.			
39	Modificarea oricărei părți a materialului ambalajului primar care nu	Modificarea nu se referă la o parte a materialului ambalajului care	Modificarea secțiunii (secțiunilor)	43	Modificări de redactare ale părții 2 din dosar dacă nu		Tabel comparativ al modificărilor		

	se află în contact cu for- mularea produsului finit (cum ar fi modificarea culorii ca urmare a uti- lizării unui tip diferit de plastic pentru capacele flip-off, inelele re- prezentând codul de cu- loare ale fiolelor sau modificarea capacului de protecție al acului de seringă)	afectează livrarea, utiliz- area, siguranța sau sta- bilitatea produsului finit.	relevante din dosar.		este posibilă inclu- derea într-o proce- dură viitoare referi- toare la partea 2		aduse dosaru- lui.		
40	Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor al compo- nentelor sau dispozitive- lor ambalajului (dacă este menționat în dosar)	Compoziția calitativă și cantitativă a componen- telor sau dispozitivelor ambalajului și specifi- cațiile designului rămân nemodificate. Modifi- carea nu are potențialul de a afecta identitatea, calitatea sau puritatea componentelor sau dis- pozitivelor ambalajului.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		44	Transmiterea unui certificat de con- formitate cu Far- macopeea euro- peană pentru: — substanța ac- tivă; — materialul de start, reactivul sau substanța intermediară utilizate în pro- cesul de fabri- cație a substan- ței active; — excipient.	Specificațiile privind eli- berarea și termenul de va- labilitate referitoare la produsul finit trebuie să rămână aceleași. Specificații suplimentare (în raport cu Farmacopeea europeană) nemodificate (excluzând pe cele mai stricte) referitoare la im- purități (excluzând sol- venții reziduali, dacă res- pectă ICH/VICH) și ce- rințe specifice produsului (de exemplu, profilurile dimensiunii particulelor, forma polimorfă), dacă este cazul. În ceea ce privește exclu- siv substanța activă, aceasta va fi testată ime- diat înainte de utilizare dacă certificatul de con- formitate cu Farmacopeea europeană nu prevede o perioadă de retestare sau dacă în dosar nu există date privind o perioadă de retestare. Pentru o substanță de ori- gine vegetală sau un pre- parat de origine vegetală, succesiunea etapelor de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și raportul medicament/ex- tract (<i>drug extract ratio</i> –	Modificarea secțiunii (sec- țiunilor) rele- vante din do- sar, inclusiv o copie a certi- ficatului actu- alizat de con- formitate cu Farmacopeea europeană și declarația PC, după caz.	
41	Modificarea termenului de valabilitate sau a pro- tocolului de stabilitate autorizat al produsului fi- nit:	Modificarea nu este con- secința unor evenimente neasteptate apărute în timpul fabricației sau ca urmare a unor probleme de stabilitate.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.						
(a)	— reducerea termenului de vala- bilitate a produsului finit ambalat pentru vânzare, după prima deschidere sau după diluare sau reconsti- tuire								
(b)	— modificarea unui protocol de stabili- tate autorizat	Modificarea nu are po- tențialul de a afecta identitatea, concentrația,							

		calitatea, puritatea, potența sau caracteristicile fizice ale produsului finit. Modificarea nu se referă la o extindere a criteriilor de acceptare a parametrilor testați, la o eliminare a parametrilor care indică stabilitatea sau la reducerea frecvenței de testare.				DER) trebuie să rămână aceleași. Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).		
42	Punerea în aplicare în practică a modificărilor prevăzute deja într-un protocol autorizat de gestionare a modificărilor (PGM) pentru produsul finit	Modificarea este conformă cu PGM autorizat, iar rezultatele studiilor efectuate indică faptul că sunt îndeplinite criteriile predefinite de acceptare specificate în protocol. Punerea în aplicare a modificării nu necesită date justificative suplimentare în PGM.		a)	Certificat actualizat	Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală sau, dacă acestea sunt incluse, orice informație referitoare la materialul de origine umană sau animală trebuie să rămână neschimbată. În cazul în care substanța activă nu este o substanță sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un medicament de uz veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă aceasta este utilizată, calitatea apei utilizate în ultima etapă a sintezei trebuie să fie neschimbată în		
43	Modificări de redactare ale părții 2 din dosar dacă nu este posibilă includerea într-o procedură viitoare referitoare la partea 2		Tabel comparativ al modificărilor aduse dosarului.					
▼ M3								
44	Transmiterea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru: — substanța activă; — materialul de start, reactivul sau substanța intermediară utilizate în procesul	Specificățiile privind eliberarea și termenul de valabilitate referitoare la produsul finit trebuie să rămână aceleași. Specificății suplimentare (în raport cu Farmacopeea europeană) ne-modificate (excluzând	Modificarea (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o copie a certificatului actualizat de conformitate					

	de fabricație a substanței active; — excipient	pe cele mai stricte) referitoare la impurități (excluzând solvenții reziduali, dacă respectă ICH/VICH) și cerințe specifice produsului (de exemplu, profilurile dimensiunii particulelor, forma polimorfă), dacă este cazul. 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. Pentru o substanță de origine vegetală sau un preparat de origine vegetală, succesiunea etapelor de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și raportul medicament/extract (<i>drug extract ratio</i> – DER) trebuie să rămână aceleași. Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producători	cu Farmacopeea europeană și declarația PC, după caz.	b) Certificat nou	comparație cu versiunea anterioară a certificatului de conformitate transmis. Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă materiale de origine umană sau animală. Substanța activă/materialul de start/reactivul/substanța intermediară/excipientul nu este steril(ă). În cazul în care substanța activă nu este una sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un medicament de uz veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă apa este utilizată, substanța activă trebuie să nu fie contaminată cu endotoxine bacteriene.			
			46	Transmiterea unui certificat actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană privind EST al unui producător deja aprobat pentru: — substanța activă;	Nu a existat nicio modificare a sursei materialului. Evaluarea riscului viral rămâne neschimbată. În cazul în care gelatina fabricată din oase urmează să fie utilizată într-un medicament de uz veterinar pentru uz parenteral, ea se	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o copie a certificatului actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană și		

		rii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).			— materialul de start, reactivul și substanța intermediară utilizate în cadrul procesului de fabricație a substanței active; — excipient.	produce numai în conformitate cu cerințele relevante. Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Republicii Moldova care stochează și furnizează date organizaționale (nu se aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).	declarația PC, după caz. Dacă este cazul, un document care să indice materialele care intră sub incidența Notei de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților etiologici ai encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al medicamentelor de uz veterinar, inclusiv cele utilizate în fabricarea substanței active/excipientului. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea producătorului, speciile și		
(a)	Certificat actualizat	Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă utilizarea unor materiale de origine umană sau animală sau, dacă acestea sunt incluse, orice informație referitoare la materialul de origine umană sau animală trebuie să rămână neschimbată. În cazul în care substanța activă nu este o substanță sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un produs medicinal veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă aceasta este utilizată, calitatea apei utilizate în ultima etapă a sintezei trebuie să fie neschimbată în comparație cu versiunea anterioară a certificatului de conformitate transmis.							

(b)	Certificat nou	Procesul de fabricație a substanței active, a materialului de start, a reactivului, a substanței intermediare sau a excipientului trebuie să nu includă materiale de origine umană sau animală. Substanța activă/materialul de start/reactivul/substanța intermediară/excipientul nu este steril(ă). În cazul în care substanța activă nu este una sterilă, dar urmează să fie utilizată într-un produs medicinal veterinar steril, în conformitate cu certificatul de conformitate, procesul de fabricație trebuie să nu includă utilizarea apei în ultimele etape ale sintezei sau, dacă apa este utilizată, substanța activă trebuie să nu fie contaminată cu endotoxine bacteriene.				țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Aceste informații se includ într-un tabel A actualizat referitor la EST (și B, dacă este cazul).		
		47	Modificare pentru a asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană:	Modificarea se efectuează exclusiv în scopul respectării farmacopeii. Toate testele incluse în specificație sunt conforme cu standardele farmaceutice după realizarea modificării, cu excepția oricăror alte teste suplimentare. Nu trebuie să fie necesară validarea suplimentară a unei metode farmaceutice noi sau modificate. Pentru o substanță din plante sau un preparat din plante, etapele de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și proporția medicament/extract (<i>drug extract ratio</i> – DER) rămân aceleași.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi, dacă este cazul.			
		a)	— modificarea specificației (specificațiilor) unei substanțe	Specificațiile suplimentare față de cele din farmacopee privind proprietățile	Datele seriilor și datele care să de-			
▼M3								
▼M3								
46	Transmiterea unui certificat actualizat de conformitate cu Farmacopeea europeană privind EST al unui producător deja autorizat pentru: — substanța activă;	Nu a existat nicio modificare a sursei materialului. Evaluarea riscului viral rămâne neschimbată. În cazul în care gelatina fabricată din oase urmează să fie utilizată într-un produs medicinal veterinar pentru	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv o copie a certificatului actualizat de conformitate					

	— materialul de start, reactivul și substanța intermediară utilizate în cadrul procesului de fabricație a substanței active; — excipient	uz parenteral, ea se produce numai în conformitate cu cerințele relevante. Producătorul trebuie să fie deja aprobat și inclus în sistemele informatice ale Uniunii care stochează și furnizează date organizaționale (nu aplică pentru producătorii/furnizorii de materiale de start, reactivi și excipienți).	cu Farmacopeea europeană și declarația PC, după caz. Dacă este cazul, un document care să indice materiile care intră sub incidența Notei de orientare privind reducerea la minimum a riscului de transmitere a agenților etiologici ai encefalopatiilor spongiforme animale prin intermediul medicamentelor de uz uman și al produselor medicinale de uz veterinar, inclusiv cele utilizate în fabricarea substanței active/excipientului. Următoarele informații se includ pentru fiecare astfel de material: denumirea		active, a unui excipient sau a unui material de start al unei substanțe active care nu figura înainte în Farmacopeea europeană, pentru realizarea unei conformități depline cu Farmacopeea europeană	tățile specifice ale produsului (cum ar fi profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă, biotestele sau agregatele) rămân nemodificate. Modificarea nu se referă la modificări semnificative din punct de vedere calitativ și cantitativ ale profilului impurităților, cu excepția cazului în care specificațiile devin mai stricte.	monstreze capacitatea monografiei de a controla substanța.		
				b)	— modificare pentru realizarea conformității cu actualizarea monografiei relevante din Farmacopeea europeană	Specificațiile suplimentare față de cele din farmacopee privind proprietățile specifice ale produsului (cum ar fi profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă, biotestele sau agregatele) rămân nemodificate.			
				c)	— modificarea specificațiilor în vederea trecerii de la farmacopeea națională la Farmacopeea europeană		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv datele seriilor și date care să demonstreze capacitatea monografiei de a controla substanța.		
				d)	— pentru a reflecta conformitatea cu Farmacopeea europeană prin eliminarea trimiterii la metoda de				

			producătorului i, speciile și țesuturile din care este derivat materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea lui. Aceste informații se includ într-un tabel A actualizat referitor la EST (și B, dacă este cazul).		testare internă și la numărul metodei de testare				
				48	Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv de măsurare sau de administrare care nu este parte integrantă din ambalajul primar	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Modificarea se aplică numai unui dispozitiv cu marcaj CE. Noul dispozitiv de măsurare sau de administrare livrează cu precizie doza necesară pentru produsul în cauză, în conformitate cu posologia aprobată, iar rezultatele acestor studii sunt puse la dispoziție. Noul dispozitiv este compatibil cu produsul medicinal veterinar. Modificarea nu conduce la modificări substanțiale ale informațiilor referitoare la produs.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		
▼ B									
47	Modificare pentru a asigura conformitatea cu Farmacopeea europeană sau cu o farmacopee națională a unui stat membru:	Modificarea se efectuează exclusiv în scopul respectării farmacopeii. Toate testele incluse în specificație sunt conforme cu standardele farmaceutice după reanalizarea modificării, cu excepția oricăror alte teste suplimentare. Nu trebuie să fie necesară validarea suplimentară a unei metode farmaceutice noi sau modificate. Pentru o substanță din plante sau un preparat din plante, etapele de fabricație, forma fizică, solventul de extracție și proporția medica-	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar ⁽⁴⁾ . Tabel comparativ cu specificațiile anterioare și noi, dacă este cazul.						
				49	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor unui dispozitiv de măsurare sau administrare:	Modificarea nu este consecința unui angajament asumat în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de exemplu, în timpul procedurii de cerere a certificatului de înregistrare sau al unei proceduri de modificare în temeiul Legea nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar], dacă nu a fost evaluată și acceptată în prealabil ca parte a unei măsuri subsecvente în cadrul unei	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar. Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.		

		ment/extract (drug extract ratio – DER) rămân aceleași.				proceduri anterioare în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.			
(a)	— modificarea specificației (specificațiilor) unei substanțe active, a unui excipient sau a unui material de start al unei substanțe active care nu figurează în Farmacopeea europeană, pentru realizarea unei conformități deplină cu Farmacopeea europeană sau națională a unui stat membru	Specificațiile suplimentare față de cele din farmacopee privind proprietățile specifice ale produsului (cum ar fi profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă, biotestele sau agregatele) rămân ne-modificate. Modificarea nu se referă la modificări semnificative din punct de vedere calitativ și cantitativ ale profilului impurităților, cu excepția cazului în care specificațiile devin mai stricte.	Datele seriilor și date care să demonstreze capacitatea monografiei de a controla substanța.	a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor aprobate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.			
				b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare și ale seriilor.		
(b)	— modificare pentru realizarea conformității cu actualizarea monografiei relevante din Farmacopeea europeană sau națională a unui stat membru	Specificațiile suplimentare față de cele din farmacopee privind proprietățile specifice ale produsului (cum ar fi profilurile dimensiunilor particulelor, forma polimorfă, biotestele sau agregatele) rămân ne-modificate.		50	Modificarea procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Au fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metodele noi de testare nu trebuie să constea într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metodă și datele de validare și ale seriilor.		
(c)	— modificarea specificațiilor în vederea trecerii de la farmacopeea națională a unui stat membru la Farmacopeea europeană		Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, inclusiv datele seriilor și date care să demonstreze capacitatea monografiei	51	Actualizarea dosarului privind calitatea	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi	Modificarea secțiunii (sec-		

			de a controla substanța.		tea în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de sesizare în interesul Republicii Moldova în temeiul Legii nr. 119/2018 privind medicamentele de uz veterinar:	sau suplimentare pentru o evaluare.	țiunilor) relevante din dosar.		
(d)	— pentru a reflecta conformitatea cu Farmacopeea europeană prin eliminarea trimiterii la metoda de testare internă și la numărul metodei de testare								
48	Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv de măsurare sau de administrare care nu este parte integrantă din ambalajul primar	Modificarea nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea produsului finit. Modificarea se aplică numai unui dispozitiv cu marcat CE. Noul dispozitiv de măsurare sau de administrare livrează cu precizie doza necesară pentru produsul în cauză, în conformitate cu posologia autorizată, iar rezultatele acestor studii sunt puse la dispoziție. Noul dispozitiv este compatibil cu produsul medicinal veterinar. Modificarea nu conduce la modificări substanțiale ale informațiilor referitoare la produs.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		a) — produsul finit este cuprins în domeniul de aplicare definit al procedurii				
					b) — produsul finit nu este cuprins în domeniul de aplicare definit al procedurii, dar modificarea sau modificările pun(e) în aplicare rezultatul procedurii				
CAPITOLUL C. Modificări ale părții din dosar referitoare la siguranță, eficacitate și farmacovigilență									
					1	Modificarea sau modificările denumirii sau a (ale) adresei sau a (ale) datelor de contact a (ale) unei persoane calificate în materie de farmacovigilență			
49	Modificarea parametrilor de specificație sau a limitelor unui dispozitiv de măsurare sau administrare:	Modificarea nu este conținută în evaluările anterioare de a revizui limitele specificațiilor [de	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		2	Modificarea sau modificările rezumatului caracteris-	Medicamentul de uz veterinar este cuprins în domeniul de aplicare definit al sesizării.		

		exemplu, în timpul procedurii de cerere a autorizăției de comercializare sau al unei proceduri de modificare în temeiul articolului 62 din Regulamentul (UE) 2019/6], dacă nu a fost evaluată și acceptată în prealabil ca parte a unei măsuri subsecvente în cadrul unei proceduri anterioare în temeiul Regulamentului (UE) 2019/6. Modificarea nu este consecința unor evenimente neașteptate apărute în timpul fabricației.	Tabel comparativ cu parametrii de specificație și limitele anterioare și noi.			ticilor medicamentului de uz veterinar, a (ale) etichetării sau prospectului în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de sesizare în interesul Republicii Moldova în temeiul Legii nr.119/2018 privind medicamentele de uz veterinar	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Rezumatul caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, 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 uz veterinar de referință.			
(a)	— limite de specificație mai stricte	Modificarea se situează în intervalul limitelor autorizate în prezent. Procedura de testare rămâne aceeași sau modificările în cadrul procedurii de testare sunt minore.			3	Modificarea sau modificările rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, a (ale) etichetei sau a (ale) prospectului unui medicament de uz veterinar generic sau hibrid în urma evaluării aceleiași (aceleorași) modificări pentru produsul de referință	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările propuse ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, ale etichetei și ale prospectului sunt identice cu cele aprobate pentru medicamentul de uz veterinar de referință. Produsul de referință este aprobat în țara în cauză.			
(b)	— adăugarea unui parametru de specificație nou, împreună cu metoda corespunzătoare de testare a acestuia	Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru metoda și datele de validare și ale seriilor.		4	Modificarea sau modificările rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, a (ale) etichetării sau a (ale) prospectului în vederea punerii în	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările propuse ale rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, ale etichetă-	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea		
50	Modificarea procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Au fost efectuate studii de validare adecvate, în conformitate cu orientările relevante, ale căror rezultate arată că	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar pentru							

		procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară. Metodele noi de testare nu trebuie să conste într-o tehnică nestandardizată nouă sau într-o tehnică standard utilizată într-o manieră nouă.	metodă și datele de validare și ale secțiilor.		aplicare a rezultatului unei proceduri sau recomandări din partea autorității competente sau a agenției privind măsurile de gestionare a riscurilor în scop de farmacovigență în ceea ce privește medicamentele de uz veterinar	rii și ale prospectului trebuie să fie identice cu formularea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.		
51	Actualizarea dosarului privind calitatea în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de sesizare în interesul Uniunii în temeiul articolului 83 din Regulamentul (UE) 2019/6:	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.	5	Modificarea locației dosarului standard al sistemului de farmacovigență (DSSF)			
(a)	— produsul finit este cuprins în domeniul de aplicare definit al procedurii			6	Introducerea unui rezumat al DSSF sau modificări ale rezumatului DSSF care nu sunt cuprinse deja în altă parte în prezenta anexă		Rezumatul dosarului standard al sistemului de farmacovigență în temeiul Legii nr.119/2018 privind medicamentele de uz veterinar.	
(b)	— produsul finit nu este cuprins în domeniul de aplicare definit al procedurii, dar modificarea sau modificările pun(e) în aplicare rezultatul procedurii			7	Introducerea unor obligații și condiții sau a unei/unor modificări a/ale lor într-o certificatului de înregistrare, inclusiv în planul de gestionare a riscurilor	Formularea trebuie să fie limitată la cea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea	
C	Modificări ale părții din dosar referitoare la siguranță, eficacitate și farmacovigență			8	Punerea în aplicare a unor modificări	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi		
1	Modificarea sau modificările denumirii sau a (ale) adresei sau a (ale) datelor de contact a (ale) unei persoane calificate							

[illegible]

4	Modificarea sau modificările rezumatului caracteristicilor produsului, a (ale) etichetării sau a (ale) prospectului în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri sau recomandări din partea autorității competente sau a agenției privind măsurile de gestionare a riscurilor în scop de farmacovigilență în ceea ce privește produsele medicinale veterinare	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările propuse ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale etichetării și ale prospectului trebuie să fie identificate cu formularea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea			Modificarea nu include introducerea unor noi locații de eliberare a seriilor. Modificările nu au un caracter promoțional și un impact negativ asupra lizibilității informațiilor referitoare la produs.		
▼B								
5	Modificarea locației dosarului standard al sistemului de farmacovigilență (DSSF)							
6	Introducerea unui rezumat al DSSF sau modificări ale rezumatului DSSF care nu sunt cuprinse deja în altă parte în prezenta anexă		Rezumatul dosarului standard al sistemului de farmacovigilență în temeiul articolului 8 alineatul (1) litera (c) din Regulamentul (UE) 2019/6.					
▼M3								
7	Introducerea unor obligații și condiții sau afișare limitată la cea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	Formularea trebuie să fie limitată la cea convenită de autoritatea competentă sau de agenție.	Trimitere la acordul autorității competente/agenției sau la evaluarea efectuată de acestea					
				c)	— includerea unor autocolante de trasabilitate în sau pe ambalajul de carton al produselor	Adăugarea nu are un impact negativ asupra lizibilității informațiilor referitoare la produs.		
				d)	— înlocuirea informațiilor de pe ambalajul primar sau exterior cu o abreviere sau pictogramă (inclusiv adăugarea inițială) — înlocuirea unei abrevieri sau pictograme existente pe ambalajul primar sau exterior cu o altă abreviere sau pictogramă	Noua abreviere sau noua pictogramă este inclusă. Adăugarea respectivă nu are un impact negativ asupra lizibilității etichetării.		
				e)	Alinierea etichetării ambalajului primar la cerințele prevăzute de Legea nr.119/2018 privind medicamentele de uz veterinar	Ambalajul se califică drept o unitate mică de ambalaj primar,		
				f)	Alinierea informațiilor referitoare la	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi		

▼B					produs cu cerințele prevăzute	sau suplimentare pentru o evaluare.			
8	Punerea în aplicare a unor modificări ale rezumatului caracteristicilor produsului care nu sunt cuprinse deja în altă parte în prezenta anexă	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare. Modificările nu afectează calitatea, siguranța sau eficacitatea produsului. Modificările sunt minore și conforme cu informațiile incluse în prezent în rezumatul caracteristicilor produsului.		CAPITOLUL D. Modificări ale părții din dosar referitoare la dosarul standard al antigenului vaccinal VAMF					
				1	Modificarea denumirii sau a adresei deținătorului certificatului VAMF pentru produse biologice	Titularul certificatului VAMF trebuie să rămână aceeași entitate juridică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, după caz.		
9	Modificări de redactare ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale prospectului sau ale etichetei dacă nu este posibilă includerea într-o procedură viitoare	Modificările nu afectează calitatea, siguranța sau eficacitatea produsului medicinal.		2	Includerea unui VAMF deja certificat în dosarul certificatului de înregistrare al unui medicament de uz veterinar (a doua etapă a procedurii VAMF)	Modificările nu afectează proprietățile produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar.		
10	Modificări ale etichetei sau ale prospectului care nu au legătură cu rezumatul caracteristicilor produsului:			Explicații privind Anexa 2: În Anexa 2 se utilizează codurile de clasificare a variațiilor „A”, „B”, „C” și „D”.					
(a)	— informații administrative privind reprezentantul deținătorului								
(b)	— alte modificări	Modificările sunt minore și conforme cu informațiile incluse în rezumatul caracteristicilor produsului. Modificarea nu include introducerea unor noi locații de eliberare a seriilor.							

		Modificările nu au un caracter promoțional și un impact negativ asupra lizibilității informațiilor referitoare la produs.				
(c)	— includerea unor autocolante de traseabilitate în sau pe ambalajul de carton al produselor	Adăugarea nu are un impact negativ asupra lizibilității informațiilor referitoare la produs.				
▼ M3						
(d)	— înlocuirea informațiilor de pe ambalajul primar sau exterior cu o abreviere sau pictogramă (inclusiv adăugarea inițială) — înlocuirea unei abrevieri sau pictograme existente pe ambalajul primar sau exterior care nu este conformă cu Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2024/875 al Comisiei ⁽⁵⁾ cu o altă abreviere sau pictogramă	Noua abreviere sau noua pictogramă este inclusă în anexa I sau în anexa II la Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2024/875. Adăugarea respectivă nu are un impact negativ asupra lizibilității etichetării.				
▼ M2						
(e)	Alinierea etichetării ambalajului primar la cerințele prevăzute la articolul 12 din Regulamentul (UE) 2019/6	Ambalajul se califică drept o unitate mică de ambalaj primar în temeiul Regulamentului de punere în aplicare (UE) 2024/878 de adoptare a unor norme				

		uniforme privind dimensiunea unităților mici de ambalaj primar ale produselor medicinale veterinare, astfel cum se menționează la articolul 12 din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L, 2024/878, 22.3.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/878/oj).				
▼M3						
(f)	Alinierea informațiilor referitoare la produs cu cerințele prevăzute la articolul 9 din Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 al Comisiei ⁽⁶⁾	Această modificare se aplică numai atunci când nu sunt necesare date noi sau suplimentare pentru o evaluare.				
▼B						
D	Modificările ale părții din dosar referitoare la dosarul standard al antigenului vaccinal (VAMF)					
▼M3						
1	Modificarea denumirii sau a adresei deținătorului certificatului VAMF pentru produse biologice	Titularul certificatului VAMF trebuie să rămână aceeași entitate juridică.	Modificarea secțiunii (secțiunilor) relevante din dosar, după caz.			
▼B						
2	Includerea unui VAMF deja certificat în dosarul autorizației de comercializare al unui produs	Modificările nu afectează proprietățile produsului finit.	Modificarea secțiunii (secțiunilor)			

	medicinal veterinar (a doua etapă a procedurii VAMF)	relevante din dosar.
--	--	----------------------

(¹) Conform termenilor standard EDQM, sistemul de denumiri și termeni publicați de EDQM pentru cererile de acordare a autorizației de comercializare.

(²) În cazurile în care o anumită formă farmaceutică sau concentrație a primit o autorizație de comercializare individuală care este separată de autorizația de comercializare pentru alte forme farmaceutice sau concentrații ale aceluiași produs, eliminarea celei dintâi nu constituie o variație, ci retragerea autorizatiei de comercializare.

(³) În cazurile în care o anumită dimensiune a ambalajului a primit o autorizație de comercializare individuală care este separată de autorizația de comercializare pentru alte dimensiuni ale ambalajului aceluiasi produs, modificDarea celei dintâi nu constituie o variație în temeiul articolului 61, ci o variație în temeiul articolului 62 din Regulamentul (UE) 2019/6.

(⁴) Nu este necesară informarea autorității competente cu privire la o monografie actualizată din Farmacopeea europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru, în cazul în care în dosarul produsului medicinal autorizat se face trimitere la „ediția curentă”. Candidaților li se reamintește faptul că respectarea monografiei actualizate ar trebui pusă în aplicare în termen de șase luni. În cazul în care punerea în aplicare nu are loc în termen de șase luni de la data publicării, se aplică această variație.

(⁵) Regulamentul de punere în aplicare (UE) 2024/875 al Comisiei din 21 martie 2024 de adoptare a unei liste de abrevieri și pictograme comune pe întreg teritoriul Uniunii care să fie utilizate pe ambalajele produselor medicinale veterinare în sensul articolului 10 alineatul (2) și al articolului 11 alineatul (3) din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L, 2024/875, 22.3.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2024/875/oj).

(⁶) Regulamentul delegat (UE) 2024/1159 al Comisiei din 7 februarie 2024 de completare a Regulamentului (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului prin stabilirea unor norme cu privire la măsurile adecvate pentru a asigura utilizarea eficace și în condiții de siguranță a produselor medicinale veterinare autorizate și prescrise pentru administrare orală pe alte căi decât furajele medicamentoase, care sunt administrate de către

deținătorul de animale unor animale de la care se obțin produse alimentare (JO L, 2024/1159, 19.4.2024, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2024/1159/oj).																														
	Anexa nr. 3 la Ordinul directorului general al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor nr..... / 2026 Lista cu variații care necesită evaluare <table><tr><th colspan="3">CAPITOLUL E. MODIFICĂRI ADMINISTRATIVE</th></tr><tr><td>E.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. - clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.</td><td>Documentele care trebuie furnizate</td><td>Termen</td></tr><tr><td></td><td></td><td>R</td></tr><tr><th colspan="3">CAPITOLUL F. MODIFICĂRI PRIVIND CALITATEA</th></tr><tr><th colspan="3">F.I SUBSTANȚA ACTIVĂ</th></tr><tr><th colspan="3">F.I a) Fabricație</th></tr><tr><td>F.I.a.1 Modificarea producătorului unui material de start/reactiv/substanțe intermediare utilizate în procesul de fabricație al substanței active sau modificarea producătorului (inclusiv, după caz, a locurilor de testare pentru controlul calității) al substanței active, atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană nu face parte din dosarul aprobat</td><td>Documentele care trebuie furnizate</td><td>Termen</td></tr><tr><td>a) Introducerea unui producător al substanței active susținut prin ASMF (Dosarul standard al substanței active).</td><td></td><td>S</td></tr><tr><td>b) Producătorul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație substanțial diferite, care pot avea potențialul de a modifica caracteristici importante de calitate ale substanței active, precum</td><td></td><td>S</td></tr></table>	CAPITOLUL E. MODIFICĂRI ADMINISTRATIVE			E.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. - clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen			R	CAPITOLUL F. MODIFICĂRI PRIVIND CALITATEA			F.I SUBSTANȚA ACTIVĂ			F.I a) Fabricație			F.I.a.1 Modificarea producătorului unui material de start/reactiv/substanțe intermediare utilizate în procesul de fabricație al substanței active sau modificarea producătorului (inclusiv, după caz, a locurilor de testare pentru controlul calității) al substanței active, atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană nu face parte din dosarul aprobat	Documentele care trebuie furnizate	Termen	a) Introducerea unui producător al substanței active susținut prin ASMF (Dosarul standard al substanței active).		S	b) Producătorul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație substanțial diferite, care pot avea potențialul de a modifica caracteristici importante de calitate ale substanței active, precum		S		Prevederi preluate din Ghidul privind detaliile clasificării modificărilor care necesită evaluare în conformitate cu articolul 62 din Regulamentul (UE) 2019/6 pentru medicamentele veterinare și privind documentația care trebuie depusă în temeiul acestor modificări (EMA/CMDv /7381/2021 Rev.4)
CAPITOLUL E. MODIFICĂRI ADMINISTRATIVE																														
E.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. - clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen																												
		R																												
CAPITOLUL F. MODIFICĂRI PRIVIND CALITATEA																														
F.I SUBSTANȚA ACTIVĂ																														
F.I a) Fabricație																														
F.I.a.1 Modificarea producătorului unui material de start/reactiv/substanțe intermediare utilizate în procesul de fabricație al substanței active sau modificarea producătorului (inclusiv, după caz, a locurilor de testare pentru controlul calității) al substanței active, atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană nu face parte din dosarul aprobat	Documentele care trebuie furnizate	Termen																												
a) Introducerea unui producător al substanței active susținut prin ASMF (Dosarul standard al substanței active).		S																												
b) Producătorul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație substanțial diferite, care pot avea potențialul de a modifica caracteristici importante de calitate ale substanței active, precum		S																												

	profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților care necesită calificare sau proprietățile fizico-chimice ce influențează biodisponibilitatea.				
	c) Un nou producător al unui material pentru care este necesară evaluarea siguranței virale și/sau a riscului de encefalopatie spongiformă transmisibilă (EST)		S		
	d) Modificarea se referă la o substanță activă biologică/imunologică sau la un material de start/reactiv/substanță intermediară utilizate în fabricația unui produs biologic/imunologic.		S		
	e) Introducerea unui nou producător al substanței active care nu este susținut prin ASMF și necesită actualizarea semnificativă a secțiunii relevante privind substanța activă din dosar.		S		
	f) Adăugarea unui loc alternativ de sterilizare pentru substanța activă utilizând o metodă din Farmacopeea europeană.	1, 2, 3, 4	R		
	g) Modificări ale modalităților de testare pentru controlul calității unei substanțe active biologice: înlocuirea sau adăugarea unui loc unde are loc controlul/testarea seriilor, inclusiv printr-o metodă biologică/imunologică/imunochimică.		S		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu variațiile: -rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Declarație din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, că calea de sinteză (sau, în cazul medicamentelor pe bază de plante, după caz, metoda de preparare, sursa geografică, producerea medicamentelor pe bază de plante și etapele de				

	fabricație), procedurile de control al calității și specificațiile substanței active și ale materialului de start/reactivului/substanței intermediare din procesul de fabricație al substanței active (dacă este cazul) sunt identice cu cele deja aprobate.			
	2. Date privind analiza seriilor (în format de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) ale substanței active provenite de la producătorul/locul actuale și cel propuse.			
	3. Formularul cererii de variație trebuie să indice clar producătorul „actual” și cel „propus”.			
	4. Dovada că locul propus este autorizat corespunzător pentru forma farmaceutică, produsul sau operațiunea de fabricație în cauză, și anume: • o copie a autorizației de fabricație în vigoare.			
	F.I.a.2 Modificări ale procesului de fabricație al substanței active		Documentele care trebuie furnizate	Termen
	a) Modificare substanțială a procesului de fabricație al substanței active care poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului.		S	
	b) Modificarea se referă la o substanță biologică/imunologică sau la utilizarea unei substanțe derivate chimic diferită în fabricația unei substanțe biologice/imunologice, care poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului și care nu are legătură cu un protocol.		S	
	c) Modificarea se referă la un medicament pe bază de plante și există o modificare privind una dintre următoarele: sursa geografică, etapele de fabricație sau producția.		S	
	d) Modificare minoră a părții restricționate a Dosarului standard al substanței active (ASMF).	1, 2, 3, 4	R	
	z) Alte modificări în cadrul acestui		R	

	nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.				
	Documentele				
	1. Modificarea Dosarului standard al substanței active (ASMF) aprobat, inclusiv o comparație directă între procesul actual și noul proces.				
	2. Date privind analiza seriilor (în format de tabel comparativ) pentru cel puțin două serii (minim la scară pilot) fabricate conform procesului aprobat în prezent și celui propus.				
	3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.				
	4. Declarație din partea deținătorului ASMF că nu există modificări ale profilului calitativ și cantitativ al impurităților sau ale proprietăților fizico-chimice, că calea de sinteză rămâne aceeași și că specificațiile substanței active sau ale substanțelor intermediare rămân nemodificate.				
	Notă: Pentru F.I.a.2.a: În cazul substanțelor active chimice, aceasta se referă la modificări substanțiale ale căii de sinteză sau ale condițiilor de fabricație care pot avea potențialul de a modifica caracteristici importante de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților care necesită calificare, sau proprietățile fizico-chimice care influențează biodisponibilitatea.				
	F.I.a.3 Modificarea mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau intermediară utilizată în procesul de fabricație a substanței active:	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificarea necesită evaluarea comparabilității unei substanțe active biologice/imunologice.		S		
	b) Scara pentru o substanță activă biologică/imunologică este mărită/redușă	1, 2, 3	R		

	fără modificarea procesului (de ex. dublarea liniei).					
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.					
	Documentele					
	1. Numerele seriilor ale seriilor testate având mărimea propusă a seriilor.					
	2. Date privind analiza seriilor (în format de tabel comparativ) pentru minim o serie de producție al substanței active sau al substanței intermediare, după caz, fabricat atât la mărimea aprobată în prezent, cât și la mărimea propusă. Datele privind următoarele două serii complete de producție trebuie puse la dispoziție la cerere și raportate de deținătorul certificatului de înregistrare dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu acțiunea propusă).					
	3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active (și ale substanței intermediare, dacă este cazul).					
	F.I.a.4 Modificarea testelor de control intermediar sau a limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen			
	a) Extinderea limitelor aprobate pentru testele de control intermediar, care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active.		S			
	b) Eliminarea unui test de control intermediar care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active.		S			
	c) Adăugarea sau înlocuirea unui test de control intermediar ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate.	1, 2, 3, 4	R			
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate		R				

	în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.				
	Documentele				
	1. Tabel comparativ al testelor de control intermediar actuale și propuse.				
	2. Detalii privind orice metodă analitică nouă, neprevăzută în farmacopee, și date de validare, dacă sunt relevante.				
	3. Date privind analiza seriilor pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru produse biologice, dacă nu se justifică altfel) ale substanței active pentru toți parametrii de specificație.				
	4. Justificare din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, pentru noul test de control intermediar și noile limite.				
	F.I.b) Controlul substanței active				
	F.I.b.1 Modificarea parametrilor și/sau a limitelor specificațiilor unei substanțe active, ale unui material de start/substanței intermediare/reactiv utilizate în procesul de fabricație a substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Eliminarea unui parametru de specificație care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active și/sau a produsului finit.		S		
	b) Modificare în afara intervalului limitelor specificațiilor aprobate pentru substanța activă.		S		
	c) Extinderea limitelor specificațiilor aprobate pentru materialele de start/substanțe intermediare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a substanței active și/sau a produsului finit.		S		
	d) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția substanțelor biologice sau imunolo-	1, 2, 3, 4, 5	R		

	gice) unui parametru de specificație împreună cu metoda de testare corespunzătoare, ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate.				
	e) În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea europeană sau în farmacopeea națională a unui stat pentru substanța activă, modificarea specificației de la una internă la o Farmacopee neoficială sau la Farmacopeea unei țări terțe.	1, 2, 3, 4, 5	R		
	f) Eliminarea din dosar a nivelului de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă (1)		R		
	g) Modificarea frecvenței de testare a unui parametru de specificație, de la testare de rutină la testare prin omiterea unor serii sau testare periodică.		R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.				
	2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.				
	3. Date privind analiza seriilor pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru produse biologice, dacă nu se justifică altfel) ale substanței relevante pentru toți parametrii de specificație.				
	4. Dacă este cazul, date comparative privind profilul de dizolvare al produsului finit pentru cel puțin o serie pilot care conține substanța activă conformă atât cu specificația actuală, cât și cu cea propusă. Pentru medicamentele pe bază de plante, pot fi acceptabile date comparative privind dezagregarea.				

	5. Justificare din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, pentru noul parametru de specificație și limitele.				
	(1) Dacă informațiile privind nivelul de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă sunt deja prezente în dosarul de înregistrare aprobat, solicitantului i se recomandă să depună o variație F.I.b.1.g pentru eliminarea acestei informații din dosar. Nivelul de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă este considerat o problemă GMP (bunele practici de fabricație) și, prin urmare, informațiile privind faptul dacă producătorul produsului finit efectuează toate testele enumerate în specificațiile aprobate sau acceptă unele rezultate pe baza certificatului de analiză furnizat de producătorul substanței active nu trebuie incluse în dosarul aprobat. Nivelul de testare efectuat de producătorul produsului finit la recepția seriilor de substanță activă va face obiectul verificării în timpul unei inspecții GMP. Totuși, specificațiile substanței active aplicate de producătorul produsului finit trebuie să continue să fie menționate în dosar.				
	F.I.b.2 Modificarea procedurii de testare pentru substanța activă sau pentru materialul de start/reactiv/substanța intermediară utilizate în procesul de fabricație al substanței active	Documentele care trebuie furnizate			Termen
	a) Modificare substanțială sau înlocuire a unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică.				S
	b) Alte modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuirea sau adăugarea) pentru substanța activă sau un material de start/substanță intermediară.	1, 2			R
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele		R		

	prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		
	Documentele		
	1. Descrierea metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).		
	2. Rezultate comparative de validare sau, dacă este justificat, rezultate comparative de analiză care demonstrează că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.		
	F.I.c) Sistemul de închidere al recipientului		
	F.I.c.1 Modificarea ambalajului primar al substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen
	a) Compoziția calitativă și/sau cantitativă pentru substanțe active biologice/imunologice sterile și necongelate		S
	b) Substanțe active lichide (nesterile)	1, 2, 3, 4	R
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R
	Documentele		
	1. Date adecvate privind noul ambalaj (de exemplu, date comparative privind permeabilitatea, de exemplu la O ₂ , CO ₂ , umiditate), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice relevante sau legislația Republicii Moldova privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente.		
	2. După caz, trebuie furnizată dovada că nu există nicio interacțiune între conținut și materialul ambalajului (de exemplu, nu există nicio migrare a componentelor materialului propus în conținut și nicio pierdere de componente ale produsului în ambalaj), inclusiv o confirmare a faptului că materialul respectă cerințele farmaceutice		

	relevante sau legislația Republicii Moldova privind materialele plastice și obiectele aflate în contact cu alimente.				
	3. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții Cooperării internaționale privind armonizarea cerințelor tehnice referitoare la înregistrarea produselor medicinale de uz veterinar (VICH), pentru parametrii relevanți de stabilitate, pe cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, care acoperă o perioadă minimă de 3 luni, precum și o garanție că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă nu corespund sau dacă există posibilitatea să nu corespundă specificațiilor la sfârșitul perioadei de retestare aprobate (împreună cu acțiunea propusă).				
	4. Comparația specificațiilor actuale și propuse pentru ambalajul primar, dacă este cazul.				
	F.I.c.2 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor ambalajului primar al substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau de calitate	1, 2, 3,4	R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.				
	2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.				
	3. Date privind analiza seriilor pentru două serii ale ambalajului primar pentru toți parametrii de specificație.				
4. Justificare din partea deținătorului certificatului de înregistrare sau a deținătorului ASMF, după caz, pentru noul parametru de specificație și noile limite.					

	F.I.c.3 Modificarea procedurii de testare pentru ambalajul primar al substanței active	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	F.I.d) Stabilitatea				
	F.I.d.1 Modificarea perioadei de retestare/perioadei de păstrare a substanței active, atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană care acoperă perioada de retestare nu face parte din dosarul aprobat	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Extinderea perioadei de retestare pe baza extrapolării datelor de stabilitate care nu sunt în conformitate cu ghidurile VICH*		S		
	b) Extinderea perioadei de păstrare a unei substanțe active biologice/imunologice care nu este în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat.		S		
	c) Extinderea sau introducerea unei perioade de retestare/perioade de păstrare susținute prin date în timp real	1, 2, 3	R		
	Documentele				
	1. Rezultatele studiilor adecvate de stabilitate în timp real, efectuate în conformitate cu ghidurile relevante de stabilitate, pe cel puțin două serii (trei pentru medicamente biologice) la scară pilot sau de producție ale substanței active, în materialul de ambalare autorizat și care acoperă durata perioadei de retestare sau condițiile de păstrare solicitate.				
	2. Confirmarea că studiile de stabilitate au fost efectuate conform protocolului aprobat în prezent. Studiile trebuie să demonstreze că specificațiile relevante convenite sunt încă respectate.				

	3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.		
	* Notă: perioada de retestare nu se aplică substanțelor active biologice/imunologice.		
	F.I.d.2 Modificarea condițiilor de păstrare ale substanței active atunci când un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană care acoperă perioada de retestare nu face parte din dosarul aprobat	Documentele care trebuie furnizate	Termen
	a) Modificarea condițiilor de păstrare pentru substanțe active biologice/imunologice/standarde de referință, atunci când studiile de stabilitate nu au fost efectuate în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat în prezent		S
	b) Modificarea condițiilor de păstrare pentru substanța activă/standardul de referință	1, 2, 3	R
	Documentele		
	1. Rezultatele studiilor adecvate de stabilitate în timp real, efectuate în conformitate cu ghidurile relevante de stabilitate, pe cel puțin două serii (trei pentru medicamente biologice) la scară pilot sau de producție ale substanței active, în materialul de ambalare autorizat și care acoperă durata perioadei de retestare solicitate sau condițiile de păstrare solicitate.		
	2. Confirmarea că studiile de stabilitate au fost efectuate conform protocolului aprobat în prezent. Studiile trebuie să demonstreze că specificațiile relevante convenite sunt în continuare îndeplinite.		
	3. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.		
	F.I.d.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: - variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen

			R		
	F.I.e) Spațiul de proiectare (Design Space) și protocoalele de gestionare a modificărilor post aprobare				
	F.I.e.1 Introducerea unui nou spațiu de proiectare (Design Space) sau extinderea unui spațiu de proiectare aprobat pentru substanța activă, referitor la:	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) O operațiune unitară în procesul de fabricație al substanței active, inclusiv controalele în proces și/sau procedurile de testare rezultate	1, 2	S		
	b) Proceduri de testare pentru materiale de start/reactivi/ substanțe intermediare și/sau substanțe active	1, 2	S		
	Documentele				
	1. Spațiul de proiectare (Design Space) a fost dezvoltat în conformitate cu ghidurile științifice europene și internaționale relevante. Rezultatele studiilor de dezvoltare a produsului, procesului și metodelor analitice (de exemplu interacțiunea diferiților parametri care formează spațiul de proiectare (Design Space) trebuie studiat, inclusiv evaluarea riscurilor și studii multivariate, după caz) trebuie să demonstreze, acolo unde este relevant, că s-a obținut o înțelegere mecanistică sistematică a atributelor materialelor și parametrilor procesului asupra atributelor critice de calitate ale substanței active.				
	2. Descrierea spațiului de proiectare (Design Space) în format unui tabel, incluzând variabilele (atributele materialelor și parametrii procesului, după caz) și intervalele propuse ale acestora.				
	F.I.e.2 Modificări ale unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare referitor la substanța activă	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Introducerea unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare referitor la substanța activă	1, 2	S		
	b) Modificări majore ale unui protocol autorizat de gestionare a modificărilor		S		

	c) Implementarea modificărilor prevăzute într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor				
	1. Implementarea modificării necesită date justificative suplimentare	3, 4, 5	R		
	2. Implementarea unei modificări pentru un medicament biologic/imunologic	3, 4, 5, 6	R		
	Documentele				
	1. Descriere detaliată a modificării propuse.				
	2. Protocolul de gestionare a modificărilor referitor la substanța activă.				
	3. Referire la protocolul aprobat de gestionare a modificărilor.				
	4. Declarație că modificarea este în conformitate cu gestionarea a modificărilor aprobate și că rezultatele studiilor îndeplinesc criteriile de acceptare specificate în protocol. În plus, pentru medicamentele biologice/imunologice, declarație că nu este necesară o evaluare a comparabilității.				
	5. Rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu protocolul aprobat de gestionare a modificărilor.				
	6. Copia specificațiilor aprobate ale substanței active.				
	F.I.e.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			R		
	F.I.f) Alte modificări ale substanței active				
	F.I.f.1 Modificări semnificative în versiunea actualizată a ASMF sau a părții privind substanța activă din dosar	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			S		

Notă: Actualizarea poate fi depusă ca o cerere grupată, care va fi procesată conform celui mai lung termen aplicabil variațiilor incluse. Totuși, în cazul modificărilor semnificative din versiunea actualizată a acestei părți a dosarului sau a ASMF, se recomandă depunerea unei singure variații în categoria F.I.f.1.				
F.II. PRODUSUL FINIT				
F.II.a) Descriere și compoziție				
F.II.a.1 Modificarea sau adăugarea de inscripții, embosări sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea de cerneluri utilizate pentru marcarea produsului	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
a) Modificări ale liniilor de divizare/scorare destinate împărțirii în doze egale	1, 2, 3	R		
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
Documentele				
1. Desen detaliat sau descriere scrisă a aspectului actual și nou.				
2. Mostre ale produsului finit, după caz.				
3 Rezultatele testelor corespunzătoare din Farmacopeea europeană care demonstrează echivalență caracteristicilor/dozării corecte.				
F.II.a.2 Modificarea formei sau dimensiunilor formei farmaceutice	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
a) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită și comprimate prevăzute cu linie de divizare destinate împărțirii în doze egale.	1,2,3,4,5	R		
b) Adăugarea unui nou kit pentru preparare radiofarmaceutică cu un alt volum de umplere*		S		

	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Desen detaliat al situației actuale și al celei propuse.				
	2. Date comparative privind dizolvarea pentru cel puțin un serie pilot cu dimensiunile actuale și propuse (fără diferențe semnificative privind comparabilitatea, conform ghidului relevant privin biodisponibilitatea/bioechivalența). Pentru medicamentele pe bază de plante, pot fi acceptabile date comparative privind dezagregarea.				
	3. Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență, în conformitate cu ghidul relevant privind biodisponibilitatea/bioechivalența.				
	4. Mostre ale produsului finit, după caz.				
	5. Rezultatele testelor corespunzătoare din Farmacopeea europeană care demonstrează echivalența caracteristicilor/dozării corecte.				
	*Notă: Deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare a „concentrației” medicamentului este clasificată ca variație în conformitate cu capitolul I din această anexă.				
	F.II.a.3 Modificări în compoziția (excipienții) produsului finit	Documentele care trebuie furnizate			
	a) Modificări ale componentelor sistemului de aromatizare sau colorare				
	1. Medicamente veterinare biologice/imunologice pentru administrare orală, pentru care agentul colorant sau aromatizant este important pentru acceptarea de către speciile țintă		S		
	b) Alți excipienți				
	1. Modificări calitative sau cantitative ale unuia sau mai multor excipienți		S		

	care pot avea un impact semnificativ asupra siguranței, calității sau eficacității medicamentului de uz veterinar				
	2. Modificare care se referă la un produs biologic/imunologic		S		
	3. Orice excipient nou care include utilizarea de materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea datelor privind siguranța virală sau riscul EST		S		
	4. Modificare susținută printr-un studiu de bioechivalență		S		
	5. Înlocuirea unui singur excipient cu un excipient comparabil, având aceleași caracteristici funcționale și la un nivel similar	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Metoda de identificare pentru orice nou colorant, dacă sunt relevante.				
	2. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții VICH, pentru parametri relevanți de stabilitate, pe cel puțin două serii la scară pilot sau industrială, care acoperă o perioadă minimă de 3 luni, precum și o garanție că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă rezultatele ies din specificații sau sunt susceptibile să iasă din specificații la sfârșitul termenului de valabilitate aprobat (împreună cu acțiunea propusă).				
	3. Mostră a noului produs, atunci când este cazul.				
	4. Fie un Certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană pentru orice nou component de origine animală susceptibil la risc EST, fie, după caz, dovezi documentare că sursa specifică a materialului cu risc EST a fost evaluată anterior de autoritatea competentă și s-a demonstrat că				

	respectă domeniul de aplicare al Listei cu variații care necesită evaluare, privind minimizarea riscului de transmitere a encefalopatiilor spongiforme animale prin medicamente de uz uman și veterinar. Pentru fiecare astfel de material trebuie incluse următoarele informații: denumirea producătorului, speciile și țesuturile din care derivă materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea acestuia.				
	5. Date care să demonstreze că noul excipient nu interferează cu metodele de testare ale specificațiilor produsului finit, dacă este cazul.				
	6. Justificarea modificării/alegerii excipienților etc. trebuie furnizată prin studii farmaceutice adecvate de dezvoltare (inclusiv aspecte de stabilitate și conservare antimicrobiană, după caz).				
	7. Pentru formele farmaceutice solide, date comparative privind profilul de dizolvare pentru cel puțin două serii la scară pilot ale produsului finit în compoziția nouă și veche. Pentru medicamentele pe bază de plante, pot fi acceptabile date comparative privind dezagregarea.				
	8. Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență, în conformitate cu Lista cu variații care necesită evaluare, privind biodisponibilitatea și bioechivalența.				
	9. Dacă produsul este destinat utilizării la specii producătoare de alimente, dovada că excipientul este clasificat în conformitate cu Hotărârea Guvernului 195/2011 pentru aprobarea Regulamentului privind măsurile și procedurile de stabilire a limitelor maxime admise de reziduuri ale substanțelor farmacologic active în produse alimentare de origine animală sau, în caz contrar, justificarea că excipientul nu are activitate farmacologică la doza administrată animalului țintă.				
	F.II.a.4 Modificarea greutății stratului de acoperire pentru forme farmaceutice orale sau modificarea greutății capsulelor				
a) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită, unde stratul de acoperire reprezintă			S		

	un factor critic pentru mecanismul de eliberare				
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	F.II.a.5 Modificarea concentrației unui produs parenteral unidoză, destinat utilizării totale, atunci când cantitatea de substanță activă per doză unitară (adică concentrația) rămâne aceeași	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			S		
	F.II.a.6 Modificarea concentrației unui produs parenteral multidoză biologic/imunologic, atunci când cantitatea de substanță activă per doză unitară (adică concentrația) rămâne aceeași	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			S		
	F.II.a.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			R		
	F.II.b) Fabricație				
	F.II.b.1 Înlocuirea sau adăugarea unui loc de fabricație pentru o parte sau pentru întregul proces de fabricație al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Loc unde se desfășoară orice operațiune de fabricație, cu excepția eliberării seriilor, controlului seriilor și ambalării secundare, pentru medicamente de uz veterinar biologice/imunologice sau pentru		S		

	forme farmaceutice fabricate prin procese complexe de fabricație				
	b) Loc care necesită o inspecție inițială sau specifică produsului		S		
	c) Loc unde se desfășoară orice operațiune de fabricație, cu excepția eliberării seriilor, controlului seriilor și ambalării primare și secundare, pentru medicamente nesterile	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	R		
	d) Loc unde se desfășoară orice operațiune de fabricație, cu excepția eliberării seriilor, controlului seriilor și ambalării secundare, pentru medicamente de uz veterinar sterile (inclusiv cele fabricate aseptice), excluzând medicamentele de uz veterinar biologice/imunologice	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	R		
	e) Modificarea furnizorului componentelor sterilizate ale recipientului primar, care urmează să fie utilizate în fabricația aseptice a medicamentelor de uz veterinar		R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Dovada că locul propus este autorizat corespunzător pentru forma farmaceutică sau produsul în cauză, și anume: —o copie a autorizației de fabricație valabile.				
	2. După caz, trebuie indicate numerele loturilor, dimensiunea corespunzătoare a loturilor și data fabricației loturilor (≥ 3) utilizate în studiul de validare, iar datele de validare trebuie prezentate sau protocolul (sistemul) de validare trebuie depus.				
	3. Formularul cererii de variație trebuie să indice clar producătorii „actuali” și „propuși” ai produsului finit, astfel cum sunt menționați.				

	4. Copie a specificațiilor aprobate pentru eliberare și pentru sfârșitul perioadei de valabilitate, dacă este relevant. 5. Date de analiză pentru o serie de producție și două serii la scară pilot care simulează procesul de producție (sau două serii de producție) și date comparative pentru ultimele trei serii provenite de la locul anterior; datele pentru următoarele două serii de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau raportate dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu măsurile propuse). 6. Pentru formulările semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă sub formă nedizolvată, date adecvate de validare, inclusiv imagini microscopice privind distribuția dimensiunii particulelor și morfologia acestora sau orice altă tehnică imagistică adecvată. 7. – o declarație a Persoanei Calificate (PC) de la locul responsabil pentru eliberarea seriei, prin care se confirmă că substanța activă este fabricată în conformitate cu legislație relevantă privind buna practică de fabricație pentru materiile prime. 8. Dacă locul de fabricație și locul de ambalare primară sunt diferite, condițiile de transport și depozitare în vrac trebuie specificate și validate. Note: <i>Declarațiile PC referitoare la substanțele active</i> Deținătorii autorizației de fabricație sunt obligați să utilizeze ca materii prime doar substanțe active fabricate în conformitate cu GMP (bunele practici de fabricație), o declarație scrisă fiind la fel solicitată din partea fiecărui deținător de autorizație de fabricație care utilizează substanța activă ca materie primă. În plus, deoarece PC responsabilă de certificarea seriei poartă responsabilitatea generală pentru fiecare serie, se așteaptă o declarație suplimentară din partea PC responsabilă de certificarea seriei atunci când locul de eliberare a seriei este diferit de situl menționat mai sus. În multe cazuri este implicat un singur deținător al autorizației de fabricație și, prin urmare, va fi necesară o singură declarație. Totuși, atunci când sunt implicați mai mulți deținători ai autorizației de fabricație, în locul mai multor			
--	--	--	--	--

	declarații poate fi acceptată o singură declarație semnată de un PC, cu condiția ca: – declarația să precizeze clar că este semnată în numele tuturor PC implicați; – aceste aranjamente să fie susținute printr-un acord tehnic, iar PC care furnizează declarația să fie identificat în acord ca având responsabilitate specifică pentru conformitatea GMP a producătorului/producătorilor substanței active. Notă: Aceste aranjamente pot fi supuse inspecției de către autoritatea competentă. Este necesară o autorizație de fabricație pentru desfășurarea oricăreia dintre următoarele activități: fabricarea medicamentelor de uz veterinar, chiar dacă acestea sunt destinate exclusiv exportului; efectuarea oricărei părți a procesului de fabricație a unui medicament de uz veterinar sau aducerea acestuia în starea sa finală, inclusiv prelucrarea, asamblarea, ambalarea și reambalarea, etichetarea și reetichetarea, depozitarea, sterilizarea, testarea sau eliberarea pentru furnizare ca parte a acestui proces; ori importul medicamentelor de uz veterinar.				
	F.II.b.2 Modificarea importatorului, a aranjamentelor privind eliberarea seriilor și a testării controlului calității produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Înlocuirea sau adăugarea unui loc unde are loc controlul/testarea seriilor				
	1. Înlocuirea sau adăugarea unui loc unde se efectuează controlul/testarea seriilor pentru un medicament de uz veterinar biologic/imunologic și una dintre metodele de testare efectuate la loc este o metodă biologică/imunologică		S		
	z. Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		

	b) Înlocuirea sau adăugarea unui producător responsabil pentru import și/sau eliberarea seriilor				
	1. Inclusiv controlul/testarea seriilor pentru un produs biologic/imunologic și una dintre metodele de testare efectuate la acel loc este o metodă biologică/imunologică/imunochimică		S		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	F.II.b.3 Modificarea procesului de fabricație al produsului finit, inclusiv al unei substanțe intermediare utilizate la fabricarea produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificare minoră a procesului de fabricație	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	R		
	b) Modificări substanțiale ale procesului de fabricație care pot avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului		S		
	c) Produsul este un medicament de uz veterinar biologic/imunologic și modificarea necesită o evaluare a comparabilității		S		
	d) Introducerea unei metode nestandard de sterilizare finală		S		
	e) Introducerea sau creșterea supra-dozării utilizate pentru substanța activă		S		
	f) Modificare minoră a procesului de fabricație al unei suspensii orale apoase	1, 2, 4, 6, 7, 8	R		
	g) Mutarea filtrării sterilizante din zona A/B în zona C		S		
	i) Modificare minoră a procesului de fabricație al unui produs finit steril după etapa de ambalare primară		R		

	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Comparație directă între procesul actual și procesul nou.				
	2. Pentru produse semisolide și lichide în care substanța activă este prezentă sub formă nedizolvată: validare adecvată a modificării, inclusiv imagini microscopice ale particulelor pentru verificarea modificărilor vizibile de morfologie; date comparative privind distribuția dimensiunii particulelor printr-o metodă adecvată.				
	3. Pentru forme farmaceutice solide: date privind profilul de dizolvare pentru o serie reprezentativă de producție și date comparative pentru ultimele trei serii fabricate prin procesul anterior; datele pentru următoarele două serii complete de producție trebuie să fie disponibile la cerere sau raportate dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu măsurile propuse). Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.				
	4. Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență conform legislației relevante privind biodisponibilitatea/bioechivalența.				
	5. Pentru modificările parametrilor de proces considerați fără impact asupra calității produsului finit: declarație în acest sens, rezultată din evaluarea de risc aprobată anterior.				
	6. Copie a specificațiilor aprobate pentru eliberare și sfârșitul perioadei de valabilitate.				
	7. Date de analiză a seriilor (în format de tabel comparativ) pentru minimum o serie fabricată conform procesului aprobat actual și conform procesului propus. Datele pentru următoarele două serii complete de producție trebuie puse la dispoziție la cerere și raportate de deținătorul				

	certificatului de înregistrare dacă sunt în afara specificațiilor (împreună cu măsurile propuse).			
	8. Declarație că au fost inițiate studii relevante de stabilitate în condiții VICH, după caz (cu indicarea numerelor seriilor implicate), și că parametrii relevanți de stabilitate au fost evaluați pentru cel puțin o serie la scară pilot sau industrială și că solicitantul deține cel puțin trei luni de date satisfăcătoare de stabilitate la momentul notificării, iar profilul de stabilitate este similar cu situația înregistrată în prezent. Se oferă garanția că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă apar rezultate în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse).			
	F.II.b.4 Modificarea dimensiunii seriei (inclusiv intervalele dimensiunii seriei) pentru produsul finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) Modificarea necesită evaluarea comparabilității pentru un medicament de uz veterinar biologic/imunologic sau modificarea dimensiunii seriei necesită un nou studiu de bioechivalență		S	
	b) Modificarea se referă la toate celelalte forme farmaceutice fabricate prin procese complexe de fabricație		S	
	c) Creștere de peste 10 ori față de dimensiunea seriei aprobată inițial pentru forme farmaceutice orale cu eliberare imediată ale produselor biologice/immunologice	1, 2, 3, 4, 5	R	
	d) Dimensiunea pentru un produs biologic/imunologic este crescută/scăzută fără modificarea procesului (de ex. duplicarea liniei)	1, 2, 3, 4, 5	R	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R	

	Documentele				
	1. Date de analiză a seriilor (în format de tabel comparativ) pentru minimum un lot de producție fabricat atât la dimensiunea aprobată actual, cât și la dimensiunea propusă.				
	2. Copie a specificațiilor aprobate pentru eliberare și sfârșitul perioadei de valabilitate.				
	3. După caz, trebuie indicate numerele seriilor, dimensiunea corespunzătoare a seriilor și data fabricației seriilor (≥ 3) utilizate în studiul de validare sau trebuie depus protocolul (sistemul) de validare.				
	4. Rezultatele validării trebuie furnizate.				
	5. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții VICH asupra parametrilor relevanți de stabilitate, pe cel puțin o serie la scară pilot sau industrială, acoperind o perioadă minimă de 3 luni, precum și garanția că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă apar rezultate în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (împreună cu măsurile propuse). Pentru produse biologice/imunologice: o declarație că nu este necesară o evaluare a comparabilității.				
	F.II.b.5 Modificarea testelor sau limitelor interfazice aplicate în timpul fabricației produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Eliminarea unui test interfazic care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S		
	b) Extinderea limitelor interfazice aprobate, care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S		
	c) Adăugarea sau înlocuirea unui test interfazic ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate		R		
z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute.		R			

	-clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.				
	Documentele				
	1. Tabel comparativ al testelor și limitelor în proces actuale și propuse.				
	2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.				
	3. Date de analiză pentru două serii de producție (3 serii pentru produse biologice, dacă nu există altă justificare) pentru toți parametrii de specificație ai produsului finit.				
	4. După caz, date comparative privind profilul de dizolvare pentru produsul finit pe cel puțin o serie pilot fabricat utilizând testele în proces actuale și noi. Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.				
	5. Justificarea noului test în proces și a limitelor.				
	F.II.c) Controlul excipienților				
	F.II.c.1 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor unui excipient	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificare în afara intervalului limitelor de specificație aprobate		S		
	b) Eliminarea unui parametru de specificație care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S		
	c) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția produselor biologice sau imunologice) a unui parametru de specificație împreună cu metoda de testare corespunzătoare, ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate		R		
	d) În cazul în care nu există monografie în Farmacopeea Europeană pentru excipient, modificarea specificației din specificație internă către o farmacopee neoficială sau farmacopeea unei țări terțe		R		

	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.				
	2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.				
	3. Date de analiză pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru excipienți biologici) pentru toți parametrii de specificație ai excipientului.				
	4. Dacă este cazul, date comparative privind profilul de dizolvare pentru produsul finit pe cel puțin o serie pilot care conține excipientul conform specificațiilor actuale și propuse. Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.				
	5. Justificare pentru neprezentarea unui nou studiu de bioechivalență conform legislației relevante privind biodisponibilitatea/bioechivalența, după caz.				
	6. Justificarea noului parametru de specificație și a limitelor.				
	F.II.c.2 Modificarea procedurii de testare pentru un excipient	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificare substanțială sau înlocuirea unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic		S		
	b) Alte modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	1, 2	R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				

	1. Descrierea metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).			
	2. Rezultate comparative de validare sau, dacă este justificat, rezultate comparative de analiză care demonstrează că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.			
	F.II.c.3 Modificarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de encefalopatie spongiformă transmisibilă (EST)	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) De la material cu risc EST la origine vegetală sau sintetică pentru excipienți sau reactivi utilizați la fabricarea unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic	1, 2	R	
	b) Modificarea sau introducerea unui material cu risc EST ori înlocuirea unui material cu risc EST cu alt material cu risc EST, neacoperit de un certificat de conformitate EST		S	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R	
	Documentele			
	1. Declarație din partea producătorului sau a deținătorului autorizației de comercializare a materialului, care să ateste că acesta este exclusiv de origine vegetală sau sintetică.			
	2. Studiu privind echivalența materialelor și impactul asupra producerii materialului final, precum și impactul asupra comportamentului produsului finit (de exemplu, caracteristicile de dizolvare).			
	F.II.c.4 Modificarea sintezei sau recuperării unui excipient necuprins în farmacopee (atunci când este descris în dosar) sau a unui excipient nou	Documentele care trebuie furnizate	Termen	

	a) Specificațiile sunt afectate sau există o modificare a proprietăților fizico-chimice ale excipientului care poate afecta calitatea produsului finit		S		
	b) Excipientul este o substanță biologică/imunologică		S		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	F.II.d) Controlul produsului finit				
	F.II.d.1 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificare în afara intervalului limitelor de specificație aprobate		S		
	b) Eliminarea unui parametru de specificație care poate avea un efect semnificativ asupra calității generale a produsului finit		S		
	c) Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția produselor biologice sau imunologice) a unui parametru de specificație împreună cu metoda de testare corespunzătoare ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	1, 2, 3, 4, 5	R		
	d) Reducerea frecvenței de testare a unei analize, de la testare de rutină la testare periodică sau prin omitere (testare microbiologică a produsului finit)		R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				

	1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.			
	2. Detalii privind orice metodă analitică nouă și date de validare, dacă sunt relevante.			
	3. Date de analiză pentru două serii de producție (3 serii de producție pentru produse biologice, dacă nu există altă justificare) pentru toți parametrii de specificație ai produsului finit.			
	4. După caz, date comparative privind profilul de dizolvare pentru produsul finit pe cel puțin o serie pilot conform specificațiilor actuale și propuse. Pentru medicamentele pe bază de plante, date comparative privind dezagregarea pot fi acceptabile.			
	5. Justificarea noului parametru de specificație și a limitelor.			
	F.II.d.2 Modificarea procedurii de testare pentru produsul finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) Modificare substanțială sau înlocuirea unei metode de testare biologice/imunologice/imunochimice ori a unei metode care utilizează un reactiv biologic sau înlocuirea unui preparat biologic de referință care nu este acoperit de un protocol aprobat		S	
	b) Alte modificări ale unei proceduri de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	1, 2	R	
	c) Înlocuirea unui preparat biologic sau imunologic de referință (de ex. serie de vaccin de referință, serie de ser de referință) într-o metodă de testare imunologică/imunochimică, care poate avea un impact semnificativ asupra calității produsului (de ex. estimarea potenței)		S	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R	

	Documentele				
	1. Descrierea metodologiei analitice, un rezumat al datelor de validare, specificații revizuite pentru impurități (dacă este cazul).				
	2. Rezultate comparative de validare sau, dacă este justificat, rezultate comparative de analiză care demonstrează că testul actual și cel propus sunt echivalente. Această cerință nu se aplică în cazul adăugării unei noi proceduri de testare.				
	F.II.d.3 Variații legate de introducerea eliberării în timp real sau a eliberării parametrice în fabricația produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			S		
	F.II.e) Sistemul de închidere al recipientului				
	F.II.e.1 Modificarea ambalajului primar al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Compoziția calitativă și cantitativă				
	1. Forme farmaceutice semisolide și lichide nesterile	1, 2, 3, 4	R		
	2. Produse medicinale sterile și produse biologice/imunologice		S		
	3. Modificarea se referă la un ambalaj mai puțin protector, asociată cu modificări ale condițiilor de păstrare și/sau reducerea termenului de valabilitate		S		
	b) Modificarea tipului de recipient sau adăugarea unui nou recipient*				
	1. Forme farmaceutice solide, semisolide și lichide nesterile	1, 2, 3, 4, 5	R		
	2. Produse medicinale sterile și produse biologice/imunologice		S		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		

	Documentele			
	1. Date corespunzătoare privind noul ambalaj (date comparative privind permeabilitatea, de exemplu pentru O ₂ , CO ₂ , umiditate).			
	2. Dacă este cazul, trebuie furnizate dovezi că nu există interacțiuni între conținut și materialul ambalajului (de exemplu, lipsa migrării componentelor materialului propus în conținut și lipsa pierderii componentelor produsului în ambalaj), inclusiv confirmarea că materialul respectă cerințele relevante ale farmacopeei sau legislația națională privind materialele plastice și obiectele destinate contactului cu produsele alimentare.			
	3. Rezultatele studiilor de stabilitate efectuate în condiții VICH, asupra parametrilor relevanți de stabilitate, pe cel puțin două serii pilot sau industriale, care acoperă o perioadă minimă de 3 luni, precum și o declarație că aceste studii vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă rezultatele sunt în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul perioadei de valabilitate aprobate (cu acțiunea propusă).			
	4. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse pentru ambalajul primar, dacă este cazul.			
	5. Mostre ale noului recipient/sistem de închidere, dacă este cazul.			
	*Notă: Deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare care conduce la o „nouă formă farmaceutică” este clasificată ca variație conform capitolului I al prezentei anexe.			
	F.II.e.2 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor pentru ambalajul primar al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	1, 2, 3, 4	R	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute.		R	

	-clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.				
	Documentele				
	1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.				
	2. Detalii privind orice nouă metodă analitică și datele de validare, dacă sunt relevante.				
	3. Date de analiză pe două serii ale ambalajului primar pentru toți parametrii de specificație.				
	4. Justificarea noului parametru de specificație și a limitelor acestuia.				
	F.II.e.3 Modificarea metodei de testare pentru ambalajul primar al produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	F.II.e.4 Modificarea formei sau dimensiunilor recipientului ori sistemului de închidere (ambalaj primar)	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificarea formei sau dimensiunilor privește o parte esențială a materialului de ambalare, care poate avea un impact semnificativ asupra administrării, utilizării, siguranței sau stabilității produsului finit		S		
	b) Produse medicinale sterile	1, 2, 3, 4	R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Descrierea, desenul detaliat și compoziția materialului recipientului sau sistemului de închidere.				

	2. Mostre ale noului recipient/sistem de închidere, dacă este cazul.				
	3. Au fost efectuate studii de revalidare pentru produsele sterile sterilizate finală. Numerele seriilor utilizate în studiile de revalidare trebuie indicate, după caz.				
	4. În cazul unei modificări a spațiului liber sau a raportului suprafață/volum, o declarație că studiile de stabilitate necesare au fost inițiate în condiții VICH (cu indicarea numerelor seriilor relevante) și că, după caz, datele minime satisfăcătoare de stabilitate necesare erau disponibile solicitantului la momentul depunerii și că datele disponibile nu indicau probleme. De asemenea, trebuie oferită asigurarea că studiile vor fi finalizate și că datele vor fi furnizate imediat autorităților competente dacă rezultatele sunt în afara specificațiilor sau potențial în afara specificațiilor la sfârșitul termenului de valabilitate aprobat (cu acțiunea propusă).				
	F.II.e.5 Modificarea mărimii ambalajului produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificarea numărului de unități (de ex. comprimate, fiole etc.) din ambalaj, în afara intervalului dimensiunilor de ambalaj aprobate în prezent	1, 2	R		
	b) Modificarea masei/volumului de umplere pentru produse parenterale sterile multidoză (sau monodoză cu utilizare parțială), inclusiv produse biologice/imunologice		S		
	c) Modificarea masei/volumului de umplere pentru produse non-parenterale multidoză (sau monodoză cu utilizare parțială)	1, 2	R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
Documentele					

	1. Justificarea noii dimensiuni a ambalajului, demonstrând că aceasta este conformă cu schema de dozare și durata tratamentului aprobate în rezumatul caracteristicilor produsului.			
	2. Declarație că studiile de stabilitate vor fi efectuate în conformitate cu legislație relevantă pentru produsele la care parametrii de stabilitate ar putea fi afectați. Datele trebuie raportate doar dacă sunt în afara specificațiilor (cu acțiunea propusă).			
	Notă: Pentru F.II.e.5.b) și c), deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare a „concentrației” medicamentului de uz veterinar este clasificată ca variație conform capitolului I al prezentei anexe.			
	F.II.e.6 Modificarea oricărei părți a materialului de ambalare (primar) care nu intră în contact cu formula produsului finit (de exemplu culoarea capacelor flip-off, inele colorate pe fiole, schimbarea protecției acului – utilizarea unui alt tip de plastic)	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R	
	F.II.e.7 Modificarea furnizorului componentelor de ambalare sau al dispozitivelor (când sunt menționate în dosar)	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) Orice modificare a furnizorilor dispozitivelor distanțiere pentru inhalatoare cu doză măsurată		S	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R	
	F.II.f) Stabilitate			

	F.II.f.1 Modificarea termenului de valabilitate sau a condițiilor de păstrare ale produsului finit	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Extinderea termenului de valabilitate al produsului finit				
	1. În ambalajul destinat comercializării (susținută prin date în timp real)	1, 2	R		
	2. După prima deschidere (susținută prin date în timp real)	1, 2	R		
	3. După diluare sau reconstituire (susținută prin date în timp real)	1, 2	R		
	4. Extinderea termenului de valabilitate bazată pe extrapolarea datelor de stabilitate care nu respectă ghidurile VICH*		S		
	5. Extinderea termenului de valabilitate pentru un produs biologic/imunologic în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat	1, 2	R		
	b) Modificarea condițiilor de păstrare pentru produsele biologice, atunci când studiile de stabilitate nu au fost efectuate conform unui protocol de stabilitate aprobat		S		
	c) Modificarea condițiilor de păstrare ale produsului finit sau ale produsului diluat/reconstituit	1, 2	R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Rezultatele studiilor adecvate de stabilitate în timp real (care acoperă întregul termen de valabilitate), efectuate conform legislației relevante de stabilitate, pe cel puțin două serii la scară pilot ¹ ale produsului finit în materialul de ambalare autorizat și/sau după prima deschidere sau reconstituire, după caz; unde este relevant, trebuie incluse și rezultatele testelor microbiologice adecvate.				

	¹ Serii la scară pilot pot fi acceptate cu angajamentul de a verifica termenul de valabilitate pe serii de producție.		
	2. Copia specificațiilor aprobate pentru produsul finit la sfârșitul termenului de valabilitate și, după caz, specificațiile după diluare/reconstituire sau după prima deschidere.		
	*Notă: extrapolarea nu se aplică produselor biologice/imunologice.		
	F.II.g) Spațiul de proiectare (Design Space) și protocoale de gestionare a modificărilor post aprobare		
	F.II.g.1 Introducerea unui nou Spațiu de proiectare (Design Space) sau extinderea unui spațiu de proiectare aprobat pentru produsul finit, privind:	Documentele care trebuie furnizate	Termen
	a) Una sau mai multe operațiuni unitare din procesul de fabricație al produsului finit, inclusiv controalele în proces și/sau metodele de testare rezultate	1, 2	S
	b) Metode de testare pentru excipienți/substanțe intermediare și/sau produsul finit	1, 2	S
	Documentele		
	1. Rezultatele studiilor de dezvoltare a produsului și procesului (inclusiv evaluarea riscurilor și studii multivariate, după caz), demonstrând că s-a obținut o înțelegere mecanistică sistematică a atributelor materialelor și parametrilor procesului asupra atributelor critice de calitate ale produsului finit.		
	2. Descrierea Spațiului de proiectare (Design Space) în format unui tabel, inclusiv variabilele (attribute ale materialelor și parametri ai procesului, după caz) și intervalele propuse.		
F.II.g.2 Modificări sau introducerea unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare legat de produsul finit		Documentele care trebuie furnizate	Termen
a) Introducerea unui protocol de gestionare a modificărilor post aprobare pentru produsul finit		1, 2	S

	b) Modificări ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor				
	1. Modificări majore ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor.		S		
	2. Modificări minore ale unui protocol aprobat de gestionare a modificărilor, care nu schimbă strategia definită în protocol.	3	R		
	c) Implementarea modificărilor prevăzute într-un protocol aprobat de gestionare a modificărilor				
	1. Implementarea modificării necesită date suplimentare justificative.	4, 5, 6	R		
	2. Implementarea unei modificări pentru un produs biologic/imunologic.	4, 5, 6, 7	R		
	Documentele				
	1. Descriere detaliată a modificării propuse.				
	2. Protocolul de gestionare a modificărilor aferent produsului finit.				
	3. Declarație că orice modificare se încadrează în limitele aprobate în prezent. În plus, declarație că nu este necesară o evaluare a comparabilității pentru produsele biologice/imunologice.				
	4. Referință la protocolul aprobat de gestionare a modificărilor.				
	5. Declarație că modificarea este în conformitate cu gestionarea modificărilor aprobate și că rezultatele studiilor îndeplinesc criteriile de acceptare specificate în protocol. În plus, declarație că nu este necesară evaluarea comparabilității pentru produsele biologice/imunologice.				
	6. Rezultatele studiilor efectuate conform protocolului aprobat de gestionare a modificărilor.				
	7. Copia specificațiilor aprobate ale produsului finit.				
	F.II.g.z Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			R		

	F.III CEP/EST /MONOGRAFII				
	F.III.1 Depunerea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană (CEP) nou sau actualizat sau eliminarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană: Pentru o substanță activă; Pentru un material de start/reactiv/substanță intermediară utilizat în procesul de fabricație al substanței active; Pentru un excipient.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Certificat de conformitate cu monografia relevantă din Farmacopeea europeană				
	1. Certificat nou pentru o substanță activă nesterilă utilizată într-un produs steril, când apa este utilizată în ultimele etape ale sintezei și materialul nu este declarat ca fiind lipsit de endotoxine	1, 2, 3, 4, 5	R		
	z. Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	b) Certificat european EST de conformitate pentru o substanță activă/material de start/reactiv/substanță intermediară/excipient				
	1. Certificat nou/actualizat de la un producător deja aprobat sau nou, care utilizează materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară evaluarea riscului de contaminare cu agenți adventivi		S		
	z. Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute.		R		

	-clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.				
	Documentele				
	1. Copia certificatului actualizat de conformitate Farmacopeea europeană.				
	2. În cazul adăugării unui loc de fabricație, formula- rul cererii de variație trebuie să indice clar producătorii „actuali” și „propuși”, așa cum sunt enumerați în formula- rul cererii.				
	3. După caz, document care furnizează informații privind orice materiale care intră sub incidența Notei de ghidare privind minimizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale prin medica- mente de uz uman și veterinar, inclusiv cele utilizate la fa- bricarea substanței active/excipientului. Pentru fiecare as- tfel de material trebuie incluse următoarele informații: nu- mele producătorului, speciile și țesuturile din care derivă materialul, țara de origine a animalelor-sursă și utilizarea acestuia.				
	4. După caz, pentru substanța activă, declarație din partea Persoanei Calificate (PC) a fiecărui deținător de au- torizație de fabricație menționat în cerere, unde substanța activă este utilizată ca material de start, precum și declara- ție din partea PC a fiecărui deținător de autorizație respon- sabil pentru eliberarea seriilor. Aceste declarații trebuie să confirme că producătorul(ii) substanței active mențio- nat(ți) în cerere funcționează în conformitate cu legislație relevantă privind buna practică de fabricație pentru mate- rialele de start. O singură declarație poate fi acceptabilă în anumite circumstanțe – a se vedea nota de la variația nr. F.II.b.1. Fabricarea intermediarilor necesită, de asemenea, declarație PC, iar pentru actualizările certificatelor privind substanțele active și intermediarii, declarația PC este nece- sară doar dacă, față de versiunea anterioară a certificatu- lui, există modificări ale locurilor de fabricație enumerate.				
	5. Dovezi adecvate care să confirme conformitatea apei utilizate în ultimele etape ale sintezei substanței ac- tive cu cerințele corespunzătoare privind calitatea apei pentru utilizare farmaceutică.				

	F.III.2 Modificare pentru conformarea cu Farmacopeea europeană sau cu farmacopeea națională a unui stat membru	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	F.IV DISPOZITIVE				
	F.IV.1 Modificarea unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care nu este parte integrantă a ambalajului primar				
	1. Dispozitiv fără marcaj CE	1, 2, 3	R		
	2. Dispozitiv distanțier pentru inhalatoare dozatoare sau alt dispozitiv care poate avea un impact semnificativ asupra administrării substanței active din produs (de ex. nebulizator)		S		
	b) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care este parte integrantă a ambalajului primar*		S		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Descrierea, desenul detaliat și compoziția materialului dispozitivului și, după caz, a furnizorului.				
	2. Date care demonstrează exactitatea, precizia și compatibilitatea dispozitivului.				
	3. Mostre ale noului dispozitiv, după caz.				
	*Notă: Deținătorilor certificatelor de înregistrare li se reamintește că orice modificare care conduce la o „nouă				

	formă farmaceutică” este clasificată ca variație în conformitate cu capitolul I al prezentei anexe.				
	F.IV.2 Modificarea parametrilor de specificație și/sau a limitelor unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Extinderea limitelor aprobate ale specificațiilor, care are un efect semnificativ asupra calității generale a dispozitivului		S		
	b) Eliminarea unui parametru de specificație care are un efect semnificativ asupra calității generale a dispozitivului		S		
	c) Adăugarea unui parametru de specificație ca urmare a unei probleme de siguranță sau calitate	1, 2, 3, 4	R		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	Documentele				
	1. Tabel comparativ al specificațiilor actuale și propuse.				
	2. Detalii privind orice nouă metodă analitică și rezumatul datelor de validare.				
	3. Date privind analiza seriilor pentru două serii de producție pentru toate testele din noua specificație.				
	4. Justificarea pentru noul parametru de specificație și limitele aferente.				
	F.IV.3 Modificarea metodei de testare a unui dispozitiv de măsurare sau administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		

	F.V. MODIFICĂRI ALE CERTIFICATULUI DE ÎN-REGISTRARE REZULTATE DIN ALTE PROCEDURI DE REGLEMENTARE			
	F.V.a) VAMF/PTMF			
	F.V.a.1 Includerea unui nou, actualizat sau modificat Dosar standard al anti-genului vaccinal (Vaccine Antigen Mas-ter File) în dosarul certificatului de în-registrare al unui medicament. (Proce-dura VAMF – etapa a 2-a)	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) Prima includere a unui nou Dosar standard al antigenului vaccinal (VAMF).		S	
	b) Includerea unui Dosar standard al antigenului vaccinal (VAMF) actuali-zat/modificat, atunci când modificările afectează proprietățile produsului finit	1, 2, 3, 4	S	
	Documentele			
	1. Declarație că Certificatul VAMF și Raportul de evaluare sunt pe deplin aplicabile produsului autorizat, că deținătorul VAMF a transmis deținătorului certificatului de înregistrare Certificatul VAMF, Raportul de evaluare și dosarul VAMF (în cazul în care deținătorul certificatului de înregistrare este diferit de deținătorul VAMF) și că Certificatul VAMF și Raportul de evaluare înlocuiesc do-cumentația VAMF anterioară pentru această certificatului de înregistrare.			
	2. Certificatul VAMF și Raportul de evaluare.			
	3. O declarație de expert care descrie toate modifica-rile introduse prin VAMF certificat și evaluează impactul potențial al acestora asupra produselor finite, inclusiv eva-luări de risc specifice produsului.			
	4. Formularul cererii de variație trebuie să indice clar certificatele EMA VAMF „actual” și „propus” (numă-rul de cod) în dosarul deținătorului certificatului de înre-gistrare. După caz, formularul trebuie să enumere și toate celelalte VAMF-uri la care face referire medicamentul, chiar dacă acestea nu fac obiectul cererii.			
	F.V.a.2 Includerea unui nou, actualizat sau modificat Dosar standard al tehnolo-	Documentele care trebuie furnizate	Termen	

	logiei de platformă (Platform Technology Master File) în dosarul certificatului de înregistrare al unui medicament. (Procedura PTMF – etapa a 2-a)				
	a) Prima includere a unui nou PTMF		S		
	b) Includerea unui PTMF actualizat/modificat atunci când modificările afectează produsul finit		S		
	F.V.b) Armonizarea dosarului de calitate				
	F.V.b.1 Armonizarea dosarului de calitate	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Armonizarea dosarului de calitate după o procedură de sesizare de interes al Uniunii, atunci când dosarul de calitate nu a făcut parte din sesizare		S		
	b) Armonizarea dosarului de calitate după o procedură de armonizare a RCM (Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar)		S		
	c) Armonizarea dosarului de calitate pentru aceleași produse autorizate național, deținute de același deținător al certificatului de înregistrare care nu a participat la o procedură anterioară de sesizare sau la o procedură de armonizare a RCM		S		
	CAPITOLUL G. MODIFICĂRI PRIVIND SIGURANȚA, EFICACITATEA ȘI FARMACOVIGILENȚA				
	G.I.1 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect pentru implementarea rezultatului unei proceduri de sesizare de interes național.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Medicamentul nu este acoperit de domeniul definit al procedurii, dar modificarea (ile) implementează rezultatul procedurii și nu este necesară prezentarea unor date suplimentare noi de către deținătorul certificatului de înregistrare	1, 2	R		

	b) Medicamentul nu este acoperit de domeniul definit al procedurii, dar modificarea (ile) implementează rezultatul procedurii cu date suplimentare noi prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare	1	S	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R	
	Documentele			
	1. Atașat scrisorii de însoțire a cererii de variație: referință la Decizia Comisiei în cauză, împreună cu RCM-ul, etichetarea sau prospectul anexat.			
	2. Declarație că RCM-ul, etichetarea și prospectul propuse sunt identice, pentru secțiunile relevante, cu cele anexate Deciziei Comisiei.			
	G.I.2 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect ale unui medicament generic/hibrid în urma evaluării aceleiași modificări pentru produsul de referință	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) Implementarea unor modificări care necesită susținere suplimentară prin noi date prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare (de ex. comparabilitate)		S	
	b) Armonizarea produsului generic/hibrid după armonizarea RCM a produsului de referință		S	
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R	

	G.I.3 Modificare(i) în RCM, etichetare sau prospect pentru implementarea rezultatului unei proceduri sau recomandări ale autorității competente ori ale Agenției privind măsurile de gestionare a riscurilor în farmacovigilență referitoare la medicamentele veterinare	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Implementarea unor modificări care necesită susținere suplimentară prin noi date prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare	1	S		
	b) Implementarea unui text convenit de autoritatea competentă care necesită o evaluare minoră suplimentară, de exemplu traducerile nu au fost încă convenite	1	R		
	Documentele				
	1. Atașat la scrisoarea de intenție a cererii de variație: referință la acordul/evaluarea autorității competente.				
	G.I.4 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect ca urmare a unor noi date de calitate, preclinice, clinice sau de farmacovigilență	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			S		
	Notă: Această variație nu se aplică atunci când noile date au fost prezentate în cadrul variației G.I.9. În astfel de cazuri, modificările în RCM, etichetare și/sau prospect sunt acoperite de domeniul variației G.I.9.				
	G.I.5 Actualizarea informațiilor despre produs pentru un medicament care conține mai mult de o substanță activă, pentru a include modificări semnificative	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Aceste modificări au fost deja evaluate de o autoritate competentă din UE pentru un medicament care conține una dintre substanțele active și va fi utilizată aceeași formulare pentru produsul combinat	1	S		
	Documentele				

	1. Atașat scrisorii de însoțire a cererii de variație: referință la procedura în care a fost aprobat textul pentru una dintre substanțele active.		
	G.I.6 Modificarea statutului juridic al unui medicament pentru produsele autorizate centralizat EMA	Documentele care trebuie furnizate	Termen
	a) Pentru medicamente generice/hibrid/biosimilare după aprobarea modificării statutului juridic al produsului de referință	1	R
	b) Toate celelalte modificări ale statutului juridic		S
	Documentele		
	1. Atașat scrisorii de însoțire a cererii de variație: dovada autorizării modificării statutului juridic (de ex. referință la Decizia Comisiei în cauză).		
	G.I.7 Modificare(i) ale indicației/indicațiilor terapeutice	Documentele care trebuie furnizate	Termen
	a) Adăugarea unei noi indicații terapeutice sau modificarea uneia aprobate		E
	b) Eliminarea unei indicații terapeutice		R
	Notă: În cazul în care modificarea are loc în contextul implementării rezultatului unei proceduri de sesizare sau, pentru un produs generic/hibrid, atunci când aceeași modificare a fost efectuată pentru produsul de referință, se aplică variațiile G.I.1 și, respectiv, G.I.2.		
	G.I.8 I Introducerea sau modificarea obligațiilor și condițiilor unui certificat de înregistrare, inclusiv planul de management al riscurilor	Documentele care trebuie furnizate	Termen
	a) Implementarea unor modificări care necesită susținere suplimentară prin noi date prezentate de deținătorul certificatului de înregistrare și pentru care este necesară o evaluare semnificativă de către autoritatea competentă*		S

	b) Introducerea unui plan de management al riscurilor		S		
	*Notă: Această variație acoperă situația în care singura modificare introdusă privește condițiile și/sau obligațiile certificatului de înregistrare, inclusiv planul de management al riscurilor și condițiile și/sau obligațiile certificatelor acordate în circumstanțe excepționale.				
	G.I.9 Alte variații care nu sunt acoperite în mod specific în altă parte a capitolului G și care implică prezentarea de studii autorității competente, inclusiv studii clinice și non-clinice suplimentare, inclusiv studii de bioechivalență.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			E		
	Notă: În cazurile în care evaluarea datelor prezentate de către autoritatea competentă conduce la modificarea RCM, etichetării sau prospectului, modificările respective sunt acoperite de această variație. Această variație nu se aplică variațiilor care pot fi considerate variații de tip „z” în altă parte a capitolului G.				
	G.I.10 Variații privind modificarea sau adăugarea unei specii țintă de la care se obțin produse alimentare	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			E		
	G.I.11 Eliminarea unei specii țintă de la care se obțin produse alimentare și de la care nu se obțin produse alimentare	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Eliminare ca urmare a unei probleme de siguranță		S		
	b) Eliminare care nu rezultă dintr-o problemă de siguranță	1	R		
	Documentele				
	1. Justificarea eliminării speciei țintă.				
	G.I.12 Modificări ale timpului de așteptare pentru un medicament de uz veterinar	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			S		

	G.I.13 Variații privind înlocuirea sau adăugarea unui serotip, tulpini, antigen sau combinații de serotipuri, tulpini ori antigene pentru un vaccin veterinar bazat pe un dosar multistrain	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			E		
	G.I.14 Variații privind înlocuirea unei tulpini pentru un vaccin veterinar împotriva gripei ecvine	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			E		
	G.I.15 Modificări ale etichetării sau prospectului care nu sunt legate de Rezumatul Caracteristicilor Medicamentului de uz veterinar	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	z) Alte modificări în cadrul acestui nivel de cod, de exemplu: -variațiile rezultate din cele enumerate în anexa 2 care nu îndeplinesc cerințele prevăzute. -clasificarea variațiilor suplimentare, noi, care nu sunt deja enumerate.		R		
	G.I.16 Clarificarea temperaturii de utilizare în secțiunea 3.9 a RCM și secțiunea 9 a prospectului pentru a asigura manipularea corectă a medicamentului de uz veterinar	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			R		
	G.I.17 Modificări în legătură cu procedurile MR/SR	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
			S		
	G.I.18 Alinierea unică a informațiilor despre produs în conformitate cu modelele standardizate aprobate ale Rezumatului caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetei și prospectului de utilizare a medicamentului de uz veterinar, conform Ordinului Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		

			S		
	G.I.19 Modificare(i) în Rezumatul Caracteristicilor medicamentului de uz veterinar, etichetare sau prospect pentru implementarea rezultatului procesului de management al semnalelor al deținătorului certificatului de înregistrare, care identifică o modificare a balanței beneficiu-risc sau un nou risc.	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
		1,2	R		
	Documentele				
	1. Confirmare că semnalul aferent a fost transmis în baza de date a ANSA privind farmacovigilența.				
	2. Raportul de evaluare a semnalului veterinar pentru deținătorii certificatelor de înregistrare, în conformitate cu modelul relevant disponibil, precum și orice referințe sau documentație justificativă.				
	CAPITOLUL H. MODIFICĂRI VAMF/PTMF – ETAPA 1				
	Codurile pentru variațiile specifice VAMF/PTMF din etapa 1 vor fi adăugate la una din modificările ulterioare.				
	CAPITOLUL I. MODIFICĂRI ALE SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE, CONCENTRAȚIEI, FORMEI FARMACEUTICE, CĂII DE ADMINISTRARE SAU SPECIILOR ȚINTĂ DE LA CARE SE OBTÎN PRODUSE ALIMENTARE				
	I.I.1 Modificări ale substanței(lor) active	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Înlocuirea unei substanțe active chimice cu un alt complex sare/ester/derivat, având aceeași fracțiune terapeutică, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E		
b) Înlocuirea cu un alt izomer, un alt amestec de izomeri, sau înlocuirea unui amestec cu un izomer izolat (de exemplu, racemat cu un singur enantiomer), atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E			

	c) Înlocuirea unei substanțe active biologice cu una având o structură moleculară ușor diferită, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ, cu excepția modificărilor menționate la G.I.13 și G.I.14		E		
	d) Modificarea vectorului utilizat pentru producerea antigenului sau a materialului sursă, inclusiv o nouă bancă celulară principală provenită dintr-o sursă diferită, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E		
	e) Un nou ligand sau un nou mecanism de cuplare pentru un radiofarmaceutic, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E		
	f) Modificarea solventului de extracție sau a raportului dintre medicamentul pe bază de plante și preparatul medicamentului pe bază de plante, atunci când caracteristicile de eficacitate/siguranță nu diferă semnificativ		E		
	I.II.1 Modificări ale concentrației, formei farmaceutice și căii de administrare	Documentele care trebuie furnizate	Termen		
	a) Modificarea biodisponibilității		E		
	b) Modificarea farmacocineticii, de exemplu modificarea vitezei de eliberare		E		
	c) Modificarea sau adăugarea unei noi concentrații/potențe (1)		E		
	d) Modificarea sau adăugarea unei noi forme farmaceutice		E		
	e) Modificarea sau adăugarea unei noi căi de administrare (2)		E		
	Note:				
	1. Include reducerea dimensiunii flaconului pentru un vaccin multidoză. Modificările consecutive care trebuie incluse în domeniul variației: reducerea volumului diluantului, reducerea volumului dozei, creșterea concentrației antigenului și excipienților per 1 ml, modificarea				

	specificațiilor pentru controlul în proces și controlul final (număr diferit de UFC/ml (Unități Formatoare de Colonii pe mililitru)). 2. Pentru administrarea parenterală, este necesară diferențierea între administrarea intraarterială, intravenoasă, intramusculară, subcutanată și alte căi. Pentru administrarea la păsări, căile respiratorie, orală și oculară (prin nebulizare) utilizate pentru vaccinare sunt considerate căi echivalente de administrare.			
	I.III.1 Alte modificări specifice medicamentelor de uz veterinar administrate animalelor de la care nu se obțin produse alimentare	Documentele care trebuie furnizate	Termen	
	a) Modificarea sau adăugarea unei specii țintă		E	
	Explicații privind Anexa 3: Codurile de clasificare prevăzute în Anexa 3 încep cu litera „E” și reprezintă o continuare a codurilor de clasificare utilizate în Anexa 2. Anexa 3 la prezentul regulament este alcătuită din cinci capitole care clasifică variațiile referitoare la: • E. Modificări administrative; • F. Modificări privind calitatea; • G. Modificări privind siguranța, eficacitatea și farmacovigilența; • H. Modificări ale VAMF sau PTMF; • I. Modificări ale substanței(lor) active, concentrației, formei farmaceutice, căii de administrare sau speciilor țintă producătoare de alimente (variații care modifică în mod fundamental termenii certificatului de înregistrare și care pot fie să primească un certificat de înregistrare separat, fie să fie incluse în certificatul de înregistrare inițial la care se referă). • Atunci când se face trimitere la o variație specifică în această Anexă, variația în cauză trebuie identificată utilizând următoarea structură: X.N.x.n.x.n („cod de clasificare al variației”): • X reprezintă litera mare a capitolului din această Anexă, astfel cum este descris mai sus (de exemplu „E”); • N reprezintă cifra romană a subcapitolului din cadrul capitolului în care este inclusă variația (de exemplu I, II, III...);			

	• x reprezintă litera tematicii din cadrul capitolului în care este inclusă variația (de exemplu a, b, c...); • n reprezintă numărul atribuit unui subiect din această Anexă pentru o variație specifică (de exemplu 1, 2, 3...); • Pentru anumite variații sunt necesare niveluri suplimentare: categorie (de exemplu a, b, c...) și subcategorii (de exemplu 1, 2, 3...). • La nivelul corespunzător din cadrul unui capitol a fost inclusă o variație de tip „z” pentru a acoperi următoarele situații: a) variații care sunt enumerate în Anexa 2, dar pentru care cel puțin una dintre cerințele prevăzute în Anexa 2 nu este îndeplinită; b) variații care nu sunt enumerate nici în Anexa 2 și nici în Anexa 3.		
	Anexa nr. 4 la Ordinul directorului general al Agenției Naționale pentru Siguranța Alimentelor nr. / 2026 <i>Model</i> Cerere pentru introducerea variațiilor post înregistrare la termenii înregistrării de stat a medicamentelor de uz veterinar 1. Date generale despre medicamentul de uz veterinar: _____ _____ _____ (Denumire comercială, concentrație și forma farmaceutică, nr unic și data de înregistrare a medicamentului de uz veterinar) 2. Deținătorul certificatului de înregistrare Numele companiei: _____ Adresa: _____ Țara: _____ Telefon: _____ E-mail: _____ Persoana de contact la această adresă: _____	Prevederi naționale	

	3. Producătorul responsabil pentru eliberarea seriilor medicamentului de uz veterinar, dacă sunt diferite de deținător: Numele companiei: _____ _____ Adresa: _____ _____ Țara: _____ Telefon: _____ E-mail: _____ Numărul autorizației de fabricație: _____ _____ 4. Compania împuternicită în Republica Moldova de către deținătorul certificatului de înregistrare: Nume: _____ _____ (Compania) Nume: _____ _____ Adresa: _____ _____ Țara: _____ Telefon: _____ E-mail: _____ Persoana de contact la această adresă: _____ _____ 5. Descrierea variației (-lor) _____ _____ _____ _____ _____ 5. Documentație justificativă anexată 1. Scrisoare de acces din partea deținătorului certificatului; 2. _____		
--	---	--	--

	3.		
	Data nătura	Sem-	

