



UE

GUVERNUL REPUBLICII MOLDOVA

HOTĂRÂRE nr. _____

din _____ 2026

Chișinău

Cu privire la procedura de autorizare de punere pe piață a medicamentelor de uz uman

În temeiul art. 48 alin. (1), art. 62 alin. (2) lit. a), art. 64 alin. (5) și art. 65 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 cu privire la medicamente (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2025, nr. 372-374, art. 476), cu modificările ulterioare, Guvernul HOTĂRĂȘTE:

1. Se aprobă:

1.1. Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman, conform anexei nr. 1;

1.2. Regulamentul cu privire la aprobarea variațiilor postautorizare, conform anexei nr. 2;

1.3. Regulamentul cu privire la transferul unei autorizații de punere pe piață, conform anexei nr. 3.

2. Controlul asupra executării prezentei hotărâri se pune în sarcina Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

3. Prezenta hotărâre intră în vigoare peste o lună de la data publicării în Monitorul Oficial al Republicii Moldova.

4. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor aflate sub monitorizare suplimentară vor include triunghiul negru inversat în rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect, conform anexei nr. 4 la Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman, în termen de 12 luni de la intrarea în vigoare a prezentei hotărâri.

5. Prin derogare de la punctul 4, deținătorii autorizației de punere pe piață pot solicita Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale prelungirea

termenului, cu prezentarea unei justificări în cazul în care termenul stabilit afectează continuitatea și suficiența aprovizionării cu medicamentul respectiv.

6. Medicamentele produse, ambalate și etichetate anterior intrării în vigoare a prezentei hotărâri, care nu conțin triunghiul negru inversat în prospect și în rezumatul caracteristicilor produsului, sunt introduse pe piață, distribuite și eliberate până la epuizarea stocurilor existente.

7. La data aderării Republicii Moldova la Uniunea Europeană, se abrogă:

7.1. subpunctele 3.1 și 4.4 din anexa nr. 3, precum și punctele 5 și 6 din anexa nr. 4 la Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman;

7.2. Regulamentul cu privire la aprobarea variațiilor postautorizare;

7.3. Regulamentul cu privire la transferul unei autorizații de punere pe piață.

Prim-ministru

ALEXANDRU MUNTEANU

Contrasemnează:

Ministrul sănătății

Emil Ceban

REGULAMENT

cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman

Prezentul Regulament:

- transpune parțial Anexa I, Partea I din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman, publicată în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 311 din 28 noiembrie 2001, CELEX: 32001L0083, așa cum a fost modificată ultima dată prin Directiva (UE) 2022/642 a Parlamentului European și a Consiliului din 12 aprilie 2022;

- transpune Regulamentul (CE) nr. 198/2013 al Comisiei din 7 martie 2013 privind alegerea unui simbol în scopul identificării medicamentelor de uz uman care sunt supuse unei monitorizări suplimentare, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 65 din 8 martie 2013, CELEX 32013R0198;

- transpune parțial art. 10a, 11-14b, 16, 17, 20a, 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor la nivelul Uniunii privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 136 30 aprilie 2004, CELEX: 32004R0726, așa cum a fost modificat ultima dată prin Regulamentul (UE) 2019/5 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018;

- transpune parțial art. 7 din Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind produsele medicamentoase orfane, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 18 22 ianuarie 2000, CELEX: 32000R0141, așa cum a fost modificat ultima dată prin Regulamentul (UE) 2019/1243 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 iunie 2019;

- transpune art. 12 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 324 10 decembrie 2017, CELEX: 32007R1394, așa cum a fost modificat ultima dată prin Regulamentul (UE) 2019/1243 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 iunie 2019;

- transpune parțial art. 3 din Regulamentul (CE) nr. 847/2000 al Comisiei din 27 aprilie 2000 de stabilire a dispozițiilor de aplicare a criteriilor pentru desemnarea unui produs medicamentos ca produs medicamentos orfan și a definițiilor termenilor „produs medicamentos similar” și „superioritate clinică”,

publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 103 28 aprilie 2000, CELEX: 32000R0847, așa cum a fost modificat ultima dată prin Regulamentul (UE) 2018/781 al Comisiei din 29 mai 2018.

I. DISPOZIȚII GENERALE

1. Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman (în continuare – *Regulament*) stabilește procedurile, cerințele și responsabilitățile aplicabile în procesul de obținere a autorizației de punere pe piață a medicamentelor de uz uman, în vederea evaluării calității, siguranței și eficacității acestora.

2. În sensul prezentului Regulament, se aplică noțiunile prevăzute în Legea nr. 153/2025 cu privire la medicamente (în continuare – *Legea nr. 153/2025*), precum și următoarele noțiuni:

2.1. *autorizare a medicamentelor* – proces de expertiză, de omologare și de înregistrare a medicamentelor;

2.2. *biodisponibilitate* – cantitatea de substanță activă care se absoarbe din forma farmaceutică și devine disponibilă la locul de acțiune, caracterizată prin viteza cu care se realizează aceasta;

2.3. *bioechivalență* – două medicamente sunt bioechivalente, dacă sunt echivalente farmaceutice sau alternative farmaceutice și dacă biodisponibilitatea lor, după administrarea în aceeași doză molară, este suficient de similară încât efectele lor referitoare la eficacitate și siguranță vor fi esențial aceleași;

2.4. *cerere validată* – cerere pentru care a fost confirmată completitudinea dosarului prin prezența tuturor documentelor și a datelor necesare pentru efectuarea expertizei;

2.5. *Comisia medicamentului* – organ consultativ fără personalitate juridică, instituit prin ordin al directorului Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (în continuare – *AMDM*), responsabil de procesul de expertiză, de omologare și de înregistrare a medicamentelor;

2.6. *deținător/titular al autorizației de punere pe piață* (în continuare – *deținător*) – producător sau persoană juridică care deține drepturile asupra medicamentului și este responsabil(ă) de eficacitatea, calitatea și siguranța acestuia, indiferent dacă dezvoltarea sau producerea medicamentului sunt realizate de către entități contractate;

2.7. *documentație analitico-normativă* (în continuare – *DAN*) – totalitatea farmacopeilor aprobate de către directorul AMDM, monografia farmaceutică a întreprinderii sau Specificația de normare a calității (în continuare – *SNC*);

2.8. *eficacitate a medicamentului* – sumă a efectelor pozitive ce caracterizează gradul acțiunii benefice a medicamentului asupra organismului bolnav și duratei vieții;

2.9. *EudraGMDP* – bază de date publică gestionată de către Agenția Europeană pentru Medicamente (în continuare – *EMA*) în numele Uniunii

Europene, în care sunt introduse certificatele de bună practică de fabricație și de bune practici de distribuție, emise de către statele membre;

2.10. *expertiză* – proces de cercetare complexă a medicamentului și a documentației aferente acestuia, pentru evaluarea plenitudinii, autenticității și veridicității datelor și documentelor incluse în dosarul pentru autorizare, precum și a calității medicamentului ce urmează să fie autorizat în Republica Moldova, efectuat de un grup de specialiști (farmaciști, farmacologi, clinicieni), în urma căruia se stabilește corespunderea sau necorespunderea medicamentului, a documentației și autenticitatea acesteia, precum și a datelor incluse în ea;

2.11. *fabricație (producere) a medicamentelor* – activitate farmaceutică desfășurată în scopul producerii medicamentelor în serii, care include toate sau cel puțin una dintre etapele procesului tehnologic, inclusiv procesele de divizare, ambalare, etichetare, control al calității la etapele de fabricație, control al calității produsului finit;

2.12. *înregistrare* – proces de elaborare și emitere a ordinului directorului AMDM, de întocmire și eliberare a autorizației de punere pe piață precum și de înscriere a acestuia în Nomenclatorul de stat al medicamentelor, în urma cărui fapt se permite punerea pe piață a medicamentului și folosirea acestuia în practica medicală;

2.13. *materiale pentru autorizare* – totalitatea informațiilor, documentelor, mostrelor de produs finit și a substanțelor de referință prezentate la AMDM pentru eliberarea autorizației de punere pe piață în Republica Moldova;

2.14. *medicament autorizat* – medicament inclus în Nomenclatorul de stat al medicamentelor a cărui valabilitate a înregistrării nu a expirat;

2.15. *medicament biologic* – medicament a cărui substanță activă este produsă sau derivată dintr-un organism viu;

2.16. *medicament biotehnologic* – medicament fabricat cu aplicarea ingineriei genice, a tehnologiilor de hibridizare, a ingineriei tisulare sau celulare, a enzimologiei inginerice, a imunologiei inginerice și a altor tehnologii moderne;

2.17. *medicament cu utilizare medicală bine stabilită* – medicament care conține una sau mai multe substanțe medicamentoase active cu utilizare medicală bine stabilită, cu o eficacitate recunoscută și cu un grad de siguranță acceptabil, fapt susținut de o bibliografie științifică detaliată, autorizat și prezent pe piața farmaceutică a Uniunii Europene (UE) sau în una din țările menționate la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 sau prezent pe piața locală de cel puțin 10 ani;

2.18. *medicament inovativ (original)* – medicament autorizat în premieră pe bază testărilor nonclinice și a studiilor clinice proprii;

2.19. *medicamente chimice* – substanțe active ale căror caracteristici structurale moleculare principale reprezintă componentele structurale relevante ale moleculei, care pot include întreaga moleculă sau doar o parte a acesteia, iar identitatea lor se stabilește prin compararea structurilor moleculare;

2.20. *Nomenclatorul de stat al medicamentelor* – registrul medicamentelor care au obținut o autorizație de punere pe piață în conformitate cu Legea nr. 153/2025, deținut de către AMDM;

2.21. *omologare* – proces de recunoaștere oficială de către Comisia medicamentului a rezultatelor expertizei, evaluării, verificării dosarului și de decizie a admiterii (sau respingerii) înregistrării medicamentului propus pentru autorizare;

2.22. *PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme)* – schemă de cooperare în domeniul inspecțiilor farmaceutice, stabilită între autoritățile naționale competente ale statelor membre cu scopul de a facilita colaborarea și schimbul de informații privind bunele practici de fabricație a medicamentelor (în continuare – *GMP*);

2.23. *procedură de validare a cererii* – procedură de evaluare a materialelor depuse pentru confirmarea prezenței documentelor și a datelor necesare privind efectuarea expertizei dosarului produsului medicamentos propus pentru autorizare;

2.24. *fabricant de medicamente* – persoană juridică care realizează cel puțin o etapă a procesului tehnologic de fabricație a medicamentelor, inclusiv ambalarea;

2.25. *rezumat al caracteristicilor produsului* – document în formă de sinteză analitică a rezultatelor testărilor nonclinice, farmaceutice și ale studiilor clinice, care conține în mod exhaustiv toate informațiile ce caracterizează medicamentul și care este parte componentă obligatorie a dosarului de autorizare, destinat profesioniștilor în domeniul sănătății;

2.26. *siguranța medicamentului* – caracteristică a medicamentului bazată pe evaluarea comparativă a beneficiului scontat în raport cu dauna (riscul) potențial(ă) care îi este adusă pacientului în cazul utilizării medicamentului;

2.27. *solicitant* – fabricant al medicamentului sau alt agent economic care a încheiat un acord în scris cu fabricantul ori face parte din același grup de companii cu acesta și care este înregistrat în Republica Moldova sau în țara în care este înregistrat fabricantul/deținătorul;

2.28. *testări nonclinice* – cercetări științifice efectuate pe animale de laborator, pe organe și țesuturi izolate sau prin alte modele farmacologice, chimice, fizice, biologice, microbiologice, farmacologice ori toxicologice, precum și alte cercetări sau serii de cercetări privind substanța, acțiunea fizică, metoda și tehnologia de profilaxie, de diagnostic ori de tratament al diferitor boli, în scopul evidențierii acțiunii specifice și/sau al siguranței pentru sănătatea omului;

2.29. *Lista pentru Utilizare în Urgențe a Organizației Mondiale a Sănătății* (în continuare – *EUL (Emergency Use Listing)*) – procedură bazată pe riscuri pentru evaluarea și listarea vaccinurilor fără licență, a tratamentelor terapeutice și a diagnosticilor *in vitro*, cu scopul final de a accelera disponibilitatea acestor produse către persoanele afectate de o urgență de sănătate publică.

3. Obiectul de reglementare al prezentului Regulament îl constituie procedurile, cerințele și responsabilitățile privind cererile de autorizare a medicamentelor de uz uman.

4. Punerea pe piața Republicii Moldova a medicamentelor este permisă în baza autorizației de punere pe piață, eliberată de către AMDM în conformitate cu art. 47 alin. (1) din Legea nr. 153/2025.

5. Prezentul Regulament se aplică tuturor solicitanților autorizației de punere pe piață pentru medicamentele destinate comercializării pe piața Republicii Moldova, fabricate industrial sau obținute printr-o metodă care implică un proces industrial, cu excepțiile prevăzute la art. 1 alin. (2) din Legea nr. 153/2025.

6. Autorizația de punere pe piață se eliberează unui singur deținător.

7. Autorizarea a medicamentelor se realizează prin următoarele proceduri:

- 7.1. procedura generală;
- 7.2. procedura simplificată;
- 7.3. procedura condiționată;
- 7.4. procedura colaborativă;
- 7.5. procedura accelerată.

8. Domeniul de aplicare, termenele și condițiile esențiale pentru fiecare tip de procedură sunt sintetizate în anexa nr. 5.

9. În cazul neconformității prevederilor prezentului Regulament cu informațiile sintetizate în anexa nr. 5, prevalează prevederile prezentului Regulament.

10. În procesul de autorizare a medicamentelor se aplică principiul recunoașterii evaluărilor privind siguranța, eficacitatea și calitatea, efectuate de către următoarele autorități de referință:

- 10.1. EMA – prin procedura centralizată;
- 10.2. autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene – prin procedurile descentralizate de recunoaștere mutuală sau națională;
- 10.3. autoritățile de reglementare din statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025;
- 10.4. Organizația Mondială a Sănătății (în continuare – OMS) – pentru medicamentele precalificate.

11. La aplicarea principiului de recunoaștere, AMDM nu repetă integral evaluarea raportului beneficiu-risc al medicamentelor autorizate de către autoritățile de referință menționate la pct. 10, ci verifică identitatea produsului,

conformitatea documentației depuse cu dosarul aprobat de către autoritatea de referință, îndeplinirea cerințelor naționale administrative și de farmacovigilență, precum și existența unor motive specifice Republicii Moldova care să justifice refuzul ori condiționarea autorizării, cu motivarea corespunzătoare în decizia AMDM.

12. Deciziile de suspendare sau de retragere adoptate de către autoritățile menționate la pct. 10 determină suspendarea sau retragerea corespunzătoare a autorizației de punere pe piață în Republica Moldova, cu excepția cazurilor în care AMDM, în urma unei evaluări motivate, constată că motivele care au stat la baza deciziei respective nu sunt relevante pentru condițiile de utilizare din Republica Moldova.

II. CEREREA ȘI DOCUMENTAȚIA DE AUTORIZARE

Secțiunea 1

Cerințe aplicabile dosarului pentru autorizare

13. Pentru inițierea procedurii de autorizare a unui medicament, solicitantul completează și înaintează către AMDM formularul cererii pentru obținerea autorizației de punere pe piață prevăzut în anexa nr. 1.

14. La cererea pentru obținerea autorizației de punere pe piață (în continuare – *cerere de autorizare*) se anexează materialele pentru autorizare, întocmite conform cerințelor prevăzute în anexa nr. 2. Modulul 1 al dosarului se prezintă pe suport de hârtie, iar celelalte module – în format electronic, într-un singur exemplar.

15. Cu excepția medicamentelor prevăzute la pct. 43, după emiterea avizului pozitiv în urma expertizei realizate pe compartimentul calitate, la cererea AMDM, solicitantul depune:

15.1. mostrele de produs în cantitate suficientă, pentru a asigura trei analize depline în conformitate cu parametrii de calitate prevăzuți de specificația produsului finit, conform metodelor prezentate în DAN;

15.2. substanțele de referință, impuritățile și produsele de degradare și coloana cromatografică, conform DAN, în cantitate suficientă pentru a asigura trei analize depline.

16. Pentru medicamentele biologice și biologic similare, astfel cum sunt definite la art. 2 pct. 48 din Legea nr. 153/2025, solicitantul prezintă certificatul de calitate pentru produsul biologic/biologic similar emis de către un laborator pentru controlul calității medicamentelor care face parte din rețeaua de laboratoare de control al medicamentelor de pe lângă Comisia Europeană sau de către laboratorul

pentru controlul medicamentelor precalificat al OMS, care include parametrii de calitate conform ghidului ICH Q6, cu excepția medicamentelor al căror loc de producere a fost inspectat de către una din țările membre ale PIC/S, fapt confirmat prin certificatul GMP (*Good Manufacturing Practice* – Bunele Practici de Fabricație), emis de către autoritățile de reglementare ale țării respective.

17. Tipul cererii prevăzut în anexa nr. 1 corespunde caracteristicilor stabilite prin dezvoltarea farmaceutică a medicamentului. Solicitantul are dreptul de a modifica tipul cererii în timpul procedurii de validare.

18. Pentru autorizarea unui medicament în diferite forme farmaceutice, solicitantul depune cererea de autorizare și dosarul pentru fiecare formă farmaceutică în parte.

19. În cazul unui medicament în aceeași formă farmaceutică cu concentrații diferite, solicitantul depune un dosar comun și cereri de autorizare separate.

20. Medicamentele prezentate pentru autorizare în Republica Moldova sunt autorizate în țara fabricantului sau în țara deținătorului.

21. Prin derogare de la pct. 20, medicamentele pot fi autorizate pentru punere pe piață în Republica Moldova și în lipsa unei autorizații în țara fabricantului sau a deținătorului, dacă este îndeplinită cel puțin una dintre următoarele condiții:

21.1. sunt autorizate în Uniunea Europeană prin procedură centralizată, în baza deciziei Comisiei Europene, adoptate după evaluarea științifică a EMA;

21.2. sunt autorizate în cel puțin una din țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025;

21.3. sunt precalificate de către OMS sau în EUL.

22. În cazul în care deținătorul este diferit de producătorul medicamentului, solicitantul prezintă acordul încheiat între cele două părți.

23. Acordul menționat la pct. 22 se prezintă în original sau în copie certificată, însoțită de o declarație pe propria răspundere privind autenticitatea documentului.

24. În cazul în care există dubii privind autenticitatea sau valabilitatea acordului, AMDM poate solicita confirmarea directă a documentului de către părțile semnatare sau prezentarea unei copii legalizate, după caz.

25. În cazul în care deținătorul și producătorul medicamentului sunt membri ai aceluiași grup de companii, solicitantul poate prezenta o scrisoare de confirmare care atestă această apartenență.

26. Certificatul produsului farmaceutic emis conform recomandărilor OMS, prezentat în original, sau autorizația de punere pe piață a medicamentului emisă în țara producătorului ori a deținătorului se depun în condițiile prezentului Regulament. Pentru documentele emise de către autoritățile competente din statele membre ale Uniunii Europene sau de către autoritățile competente participante la PIC/S, a căror autenticitate poate fi verificată prin intermediul registrelor electronice publice oficiale, este suficientă prezentarea unei copii simple, fără apostilare sau supralegalizare. Pentru documentele emise de către autoritățile din alte state, apostilarea sau supralegalizarea este obligatorie, cu excepția cazului în care autenticitatea acestora poate fi confirmată direct la autoritatea emitentă.

27. Autorizația de fabricație emisă de către autoritățile competente din state membre ale Uniunii Europene sau autoritățile competente participante la PIC/S, a cărei autenticitate poate fi verificată electronic prin intermediul surselor oficiale, se prezintă fără apostilare sau supralegalizare. Pentru autorizațiile emise de către autoritățile din alte state se solicită apostilarea sau supralegalizarea, cu excepția cazului în care autenticitatea acestora este verificată direct la autoritatea emitentă.

28. Certificatul GMP pentru toți producătorii implicați, inclusiv pentru fabricarea în vrac și pentru producătorul produsului finit, trebuie să conțină data și rezultatele ultimei inspecții. Pentru certificatele GMP înregistrate în EudraGMDP sau în registrele oficiale ale autorităților competente participante la PIC/S nu se solicită apostilarea sau supralegalizarea acestora. Pentru certificatele emise de către alte autorități se solicită apostilarea sau supralegalizarea acestora, cu excepția cazului în care autenticitatea acestora poate fi verificată direct la autoritatea emitentă.

29. Cerințele privind plenitudinea dosarului sunt prevăzute în anexa nr. 3.

Secțiunea a 2-a

Denumirea comercială

30. Se interzice înregistrarea medicamentelor cu denumiri comerciale identice, indiferent de compoziția substanțelor active sau de deținător.

31. La stabilirea denumirii comerciale, deținătorul să prevină orice risc pentru sănătatea publică prin respectarea următoarelor condiții:

31.1. denumirea comercială nu induce în eroare în ceea ce privește caracteristicile terapeutice sau farmaceutice ale medicamentului;

31.2. denumirea comercială nu induce în eroare în ceea ce privește compoziția medicamentului;

31.3. denumirea comercială nu provoacă confuzii cu denumirea comercială a altui medicament deja existent pe piață care conține aceeași substanță activă;

31.4. denumirile comerciale pentru produsele cu compoziție diferită diferă cu minimum trei litere.

III. PROCEDURA DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secțiunea 1

Procedura generală de autorizare

32. AMDM asigură finalizarea procedurii de acordare a autorizației de punere pe piață a medicamentului în termen de 210 zile, în conformitate cu art. 60 alin. (5) din Legea nr. 153/2025.

33. AMDM emite nota de plată în termen de cinci zile de la depunerea dosarului spre autorizare.

34. În termen de 10 zile de la confirmarea încasării sumei aferente tarifului de autorizare în contul AMDM, se verifică completitudinea dosarului privind prezența tuturor documentelor prevăzute în anexa nr. 2. Dacă documentația este conformă, cererea de autorizare se validează.

35. Dacă documentația și materialele prezentate de către solicitant nu corespund cerințelor prezentului Regulament, AMDM emite o notificare de completare a dosarului, acordând un termen de 30 de zile pentru prezentarea informațiilor suplimentare. Termenul de autorizare se suspendă până la recepționarea completă a informațiilor solicitate.

36. În cazul în care solicitantul nu răspunde notificării în termenul stabilit de 30 de zile, procedura de autorizare se întrerupe, iar tariful achitat și dosarul depus nu se restituie.

37. AMDM efectuează analiza dosarului medicamentului și a documentației aferente, cu raportarea rezultatelor și adoptarea deciziilor în cadrul ședințelor Comisiei medicamentului.

38. Cererea de autorizare validată și documentația aferentă sunt repartizate grupului de experți și, după caz, Laboratorului pentru controlul calității medicamentelor (în continuare – *LCCM*) din cadrul AMDM.

39. Grupul de experți, în termen de până la 45 de zile, verifică dacă documentația depusă este conformă cu prevederile prezentului Regulament și evaluează dacă materialele și informațiile prezentate întrunesc condițiile necesare pentru eliberarea autorizației de punere pe piață.

40. În cazul în care pe parcursul expertizei se constată că documentele și informațiile transmise nu sunt conforme, solicitantului i se înaintează lista obiecțiilor, iar termenul de autorizare se suspendă cu „stop-cronometru” până la furnizarea informației suplimentare de către acesta.

41. În cazul medicamentelor care cad sub incidența pct. 43, procedura de evaluare a documentației prezentate pentru autorizare se finalizează prin emiterea raportului final cu recomandarea de autorizare a medicamentului sau a unui raport final cu recomandarea argumentată de respingere a autorizării.

42. LCCM efectuează, în termen de până la 30 de zile de la data recepționării integrale a materialelor necesare, analiza mostrelor prezentate conform specificațiilor și metodelor de control atașate în dosarul pentru autorizare.

43. LCCM nu efectuează controlul calității la etapa autorizării:

43.1. pentru medicamentele înregistrate de EMA sau fabricate/autorizate în una din țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025;

43.2. pentru medicamentele al căror loc de producere este inspectat de către una dintre autoritățile competente participante la PIC/S, confirmat prin certificatul GMP emis de către autoritățile de reglementare din această țară;

43.3. pentru medicamentele incluse în lista medicamentelor precalificate de către OMS, cu condiția confirmării că dosarul pentru autorizare este identic cu cel precalificat de către OMS;

43.4. pentru medicamentele pentru care se solicită reînnoirea autorizației de punere pe piață, în cazul în care nu au intervenit modificări privind parametrii din specificația de calitate și documentația prezentată la autorizarea anterioară, iar produsul nu a fost rebutat la etapa de import.

44. LCCM efectuează controlul calității la etapa autorizării pentru medicamentele fabricate și înregistrate altele decât cele prevăzute la pct. 43.

45. Expertul desemnat pentru evaluarea compartimentului „Calitate” din dosarul pentru autorizare a medicamentului este în drept să solicite efectuarea controlului calității de către LCCM, inclusiv pentru medicamentele menționate la pct. 43 și 44, în cazul în care se constată divergențe între informațiile conținute în dosarul pentru autorizare și în ghidurile ICH aprobate prin ordin al directorului AMDM, în cerințele Farmacopeei europene sau, după caz, ale uneia dintre farmacopeele țărilor menționate la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 ori

metodele de analiză și cerințele privind calitatea medicamentului propuse de către fabricant. Metodele generale de analiză fac referință la cerințele Farmacopeei europene. În cazul în care aceasta nu specifică metodele de analiză și cerințele privind calitatea medicamentului vizat, se face referință la una dintre farmacopeele țărilor prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 cu privire la medicamente.

46. În cazul în care, în urma expertizei de laborator, se constată lipsuri sau neclarități, solicitantului i se transmite o notă cu solicitări de completare, iar intervalul de timp prevăzut pentru autorizare se suspendă cu „stop-cronometru”, până la îndeplinirea solicitărilor în termenele stabilite la pct. 48.

47. Dacă se intenționează înregistrarea medicamentului cu aceeași doză/concentrație în ambalaje cu diverse divizări/volume, controlul de laborator se efectuează pentru produsul ambalat în divizările/volumele prezentate la autorizare, conform prevederilor ordinului directorului AMDM cu privire la prezentarea mostrelor necesare pentru controlul calității la etapa de autorizare a medicamentelor.

48. În cazul înaintării obiecțiilor din partea grupului de experți și/sau a solicitării de completare din partea LCCM, solicitantul răspunde integral la toate obiecțiile formulate în decurs de 90 de zile. La solicitarea în scris a acestuia, termenul poate fi prelungit pentru o perioadă rezonabilă care nu poate depăși 30 de zile.

49. În cazul în care, după obiecțiile înaintate, se constată că solicitantul nu a demonstrat calitatea, siguranța sau eficiența medicamentului după două notificări consecutive asupra aceluiași obiecții din lista inițială a obiecțiilor, în termenul stabilit, și/sau dacă rezultatul analizei de laborator este negativ, și/sau dacă solicitantul nu dă curs solicitării de inspecție conform bunelor practici, procedura de autorizare se întrerupe prin ordin al directorului AMDM, iar:

49.1. solicitantul este informat în scris, în termen de 20 de zile, despre întreruperea procedurii de autorizare;

49.2. informațiile cu privire la toate respingerile și motivele care au stat la baza acestora se pun la dispoziția publicului, pe site-ul web oficial al AMDM, în termen de 30 de zile de la data semnării ordinului sus-menționat;

49.3. respingerea unei autorizații de punere pe piață reprezintă interzicerea introducerii pe piață.

50. După întreruperea procedurii de autorizare, aceasta este reluată cu depunerea unei noi cereri de autorizare, însoțită de documentația completă și de probe pentru verificările de laborator.

51. Până la emiterea deciziei finale, solicitantul poate cere motivat suspendarea procedurii de autorizare de punere pe piață. În acest caz, AMDM păstrează dosarul până la reluarea procedurii, pentru o perioadă de cel mult 5 ani de la data suspendării. Dacă, la expirarea acestui termen, solicitantul nu a cerut reluarea procedurii, aceasta încetează, iar o nouă examinare poate avea loc numai în baza unei noi cereri și a documentației complete, în condițiile pct. 50.

52. Rapoartele finale și, după caz, rezultatele verificării de laborator se prezintă la ședința Comisiei medicamentului, în cadrul căreia se decide asupra omologării medicamentelor.

53. Comisia medicamentului poate solicita efectuarea inspecțiilor la locurile de fabricație, la locurile de desfășurare a testelor nonclinice sau a studiilor clinice, precum și la deținător sau la reprezentanța acestuia.

54. În cazul în care se dispune efectuarea inspecției conform prevederilor pct. 53, AMDM demarează inspecția în conformitate cu capitolul XIV din Legea nr. 153/2025.

55. În cazul în care solicitantul, deținătorul și/sau fabricantul refuză efectuarea inspecției prevăzute la pct. 53, AMDM întrerupe procedura de autorizare a medicamentului.

56. Procedura de autorizare se suspendă pe o perioadă care nu va depăși 12 luni de la data solicitării inspecției, până la prezentarea raportului de inspecție către Comisia medicamentului.

57. Raportul de inspecție se întocmește în termen de cel mult 30 de zile lucrătoare de la data finalizării inspecției și se prezintă în ședința Comisiei medicamentului.

58. AMDM, inclusiv în baza recomandării Comisiei medicamentului, poate solicita procedura de armonizare a informației din rezumatele caracteristicilor produselor (în continuare – *RCP*) și ale prospectului pentru pacient al medicamentelor autorizate în Nomenclatorul de stat al medicamentelor, în conformitate cu recomandările EMA.

59. În baza avizului pozitiv al Comisiei medicamentului, AMDM elaborează, în termen de 10 zile, proiectul ordinului privind autorizarea medicamentelor, care se aprobă de către directorul AMDM.

60. Medicamentele cuprinse în ordinul directorului AMDM se includ în Nomenclatorul de stat al medicamentelor autorizate în Republica Moldova începând cu data semnării ordinului menționat.

61. AMDM elaborează autorizația de punere pe piață în termen de 15 zile de la data emiterii ordinului privind autorizarea medicamentelor de uz uman, aprobat de către directorul AMDM.

62. Pe perioada valabilității autorizației de punere pe piață, deținătorul este responsabil de calitatea, eficacitatea și siguranța medicamentului plasat pe piață. Medicamentul corespunde parametrilor mostrelor prezentate la etapa autorizării. Orice modificare a informațiilor incluse în autorizația de punere pe piață sau în documentația de autorizare se notifică AMDM și se supune aprobării acesteia.

63. Pe durata valabilității autorizației de punere pe piață, deținătorul prezintă către AMDM rapoarte periodice actualizate de siguranță (în continuare – *RPAS*) privind medicamentul înregistrat, în conformitate cu reglementările privind farmacovigilența aprobate de către Guvern.

Secțiunea a 2-a

Procedura simplificată de autorizare

64. AMDM asigură finalizarea procedurii simplificate de autorizare în termenul stabilit la art. 61 alin. (2) din Legea nr. 153/2025.

65. În conformitate cu prevederile art. 58 alin. (3) și art. 59 alin. (2) din Legea nr. 153/2025, medicamentele homeopate și medicamentele tradiționale din plante pot fi autorizate prin procedură simplificată.

66. Prin ordin al ministrului sănătății se aprobă lista substanțelor vegetale, a preparatelor din plante și a combinațiilor acestora admise pentru utilizarea în medicamentele tradiționale din plante, precum și indicațiile terapeutice, concentrația și posologia specificată, calea de administrare și alte informații necesare pentru utilizarea în condiții de siguranță a substanțelor vegetale.

66.1. Medicamentele tradiționale din plante sunt:

66.1.1. conforme cu o monografie aprobată de către EMA sau de către autoritățile competente din statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025; sau

66.1.2. conțin substanțe din plante, preparate din plante ori combinații ale acestora incluse în lista aprobată prin ordin al ministrului sănătății, menționată în prezentul punct.

66.2. Cererea de autorizare se refuză în cazul în care nu sunt întrunite condițiile prevăzute la art. 59 alin. (1) din Legea nr. 153/2025 sau în cazul în care este îndeplinită cel puțin una dintre următoarele condiții:

66.2.1. compoziția calitativă și/sau cantitativă a medicamentului nu corespunde celei declarate;

66.2.2. produsul ar putea fi dăunător în condiții normale de utilizare;

66.2.3. datele privind utilizarea tradițională sunt insuficiente, în situațiile în care efectele sau eficacitatea farmacologică nu sunt plauzibile pe baza unei utilizări și a unei experiențe îndelungate;

66.2.4. calitatea farmaceutică nu este demonstrată.

67. La cerere se anexează:

67.1. ultimul dosar acceptat de către EMA sau de către autoritățile naționale competente din țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025, inclusiv toate informațiile depuse pentru susținerea oricărei variații aprobate la momentul depunerii cererii în Republica Moldova;

67.2. declarația pe proprie răspundere a solicitantului că dosarul depus este identic cu cel acceptat de către EMA sau de către autoritățile de reglementare naționale competente din țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025;

67.3. următoarele documente justificative:

67.3.1. certificatul produsului farmaceutic emis conform recomandărilor OMS, în original, sau autorizația de punere pe piață a medicamentului în țara producătorului ori a deținătorului (copia autentificată notarial, apostilată sau supralegalizată, după caz);

67.3.2. autorizația de fabricație (copia autentificată notarial, apostilată sau supralegalizată, după caz);

67.3.3. pentru producătorii de substanță activă se prezintă fie certificatul GMP, fie certificatul de conformitate cu Farmacopeea europeană (CEP);

67.3.4. certificatul GMP pentru toți producătorii implicați, pentru producerea în vrac (*in bulk*) și pentru producătorul produsului finit, cu indicarea datei și a rezultatelor ultimei inspecții (copiile autentificate notarial, apostilate sau supralegalizate, după caz);

67.3.5. pentru producătorii care dețin certificate GMP înregistrate în baza de date EudraGMDP nu este necesară prezentarea copiilor pe suport hârtie, fiind suficientă indicarea referinței în registrul electronic EudraGMDP;

67.4. RCP în limba română;

67.5. proiectul prospectului pentru pacient, în limba română;

67.6. macheta grafică color a ambalajului direct și exterior.

68. AMDM emite bonul de plată în termen de cinci zile de la depunerea dosarului spre autorizare.

69. În termen de 10 zile lucrătoare de la achitarea tarifului de autorizare, AMDM verifică completitudinea dosarului. Dacă documentația prezentată de către solicitant corespunde prevederilor prezentului Regulament, cererea de autorizare se validează.

70. Dacă documentația prezentată de către solicitant nu corespunde prevederilor prezentului Regulament, cererea de autorizare se respinge, dosarul depus se returnează solicitantului, iar motivul respingerii se notează în fișa de evaluare. Procedura se reia prin depunerea unei noi cereri de autorizare, însoțită de documentația completă.

71. Dacă în timpul procedurii simplificate de autorizare se constată neconformitatea documentației cu tipul procedurii solicitate, procedura se întrerupe și tariful de autorizare nu se returnează. Solicitantul depune o nouă cerere pentru autorizare prin alt tip de procedură.

Secțiunea a 3-a **Procedura condiționată de autorizare**

72. Procedura condiționată de autorizare în situații de urgență:

72.1. se aplică conform prevederilor Legii nr. 248/2025 privind managementul situațiilor de criză, precum și ale Legii nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice;

72.2. se aplică pentru medicamentele autorizate prin procedură de urgență de către OMS, EMA sau de către țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025;

72.3. pentru procedura de autorizare condiționată în situații de urgență, solicitantul este Ministerul Sănătății, iar tariful de autorizare și aprobare a variațiilor postautorizare nu se percep;

72.4. în cadrul procedurii de autorizare condiționată în situații de urgență, AMDM semnează cu OMS un acord de confidențialitate, prin care AMDM are acces la dosarul medicamentului inclus de către OMS în EUL;

72.5. în cazul autorizării prin procedura de autorizare condiționată în situații de urgență, AMDM comunică, în termen de 10 zile, Ministerului Sănătății și deținătorului decizia de autorizare a produsului, stabilind obligația de a desfășura activitățile de farmacovigilență;

72.6. în cadrul procedurii de autorizare condiționată în situații de urgență, pentru dosarele medicamentelor aprobate prin proceduri accelerate de către OMS, EMA sau de către țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025, AMDM utilizează informațiile publice de pe site-urile web oficiale ale instituțiilor respective;

72.7. în scopul autorizării condiționate în situații de urgență a medicamentelor, procedura de autorizare se efectuează în termen de cel mult 10 zile lucrătoare, inclusiv decizia Comisiei medicamentului;

72.8. în baza avizului pozitiv al Comisiei medicamentului, AMDM, în termen de o zi lucrătoare, elaborează proiectul de ordin privind autorizarea medicamentelor de uz uman;

72.9. autorizația de punere pe piață acordată în procedură condiționată pentru situații de urgență de sănătate publică este valabilă pentru o perioadă de un an;

72.10. prin derogare de la subpct. 72.9, în cazul în care, până la expirarea termenului de valabilitate a autorizației, OMS, EMA sau una dintre autoritățile menționate la pct. 10 a adoptat o decizie relevantă privind autorizarea, recomandarea sau utilizarea medicamentului în condițiile situației de urgență, AMDM poate prelungi, o singură dată, valabilitatea autorizației pentru o perioadă de cel mult un an, în baza unei evaluări motivate;

72.11. la expirarea termenului prevăzut la subpct. 72.9 sau, după caz, a termenului prelungit potrivit subpct. 72.10, menținerea medicamentului pe piață este posibilă numai prin depunerea unei cereri de autorizare în procedura corespunzătoare prevăzută de prezentul Regulament;

72.12. AMDM retrage autorizația de punere pe piață eliberată pentru medicamentele autorizate prin procedura de autorizare condiționată în situații de urgență în cazul în care datele noi despre medicament notificate de către OMS, EMA sau țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 demonstrează că beneficiile nu mai depășesc riscurile sale.

73. Procedura condiționată de autorizare se aplică în baza unei documentații mai puțin complete privind datele clinice, dacă raportul risc/beneficiu este evaluat pozitiv și dacă se referă la ocrotirea sănătății publice.

74. În cazul autorizării condiționate a unui medicament, deținătorul este obligat să îndeplinească condițiile stabilite de AMDM în conformitate cu art. 62 din Legea nr. 153/2025.

75. În autorizația de punere pe piață emisă prin procedura condiționată, AMDM stabilește condițiile aplicabile și termenele-limită pentru îndeplinirea acestora în conformitate cu art. 62 din Legea nr. 153/2025.

76. Pentru dosarele depuse prin procedura condiționată de autorizare, validarea cererii se efectuează concomitent cu evaluarea experților.

77. În cazul în care asupra dosarelor sunt formulate obiecții, acestea sunt propuse spre discuție în cadrul Comisiei medicamentului, cu înaintarea obiecțiilor către solicitant.

78. Obiecțiile formulate de către AMDM în cadrul evaluării dosarului depus prin procedura condiționată de autorizare se comunică solicitantului, care este obligat să prezinte răspunsul și documentele justificative necesare până la expirarea termenului de valabilitate a autorizației de punere pe piață.

79. Stabilirea obligațiilor prevăzute la pct. 74 se comunică solicitantului, care poate formula observații în scris asupra acestora, inclusiv asupra termenelor de realizare, în termen de 30 de zile de la data comunicării.

Secțiunea a 4-a **Procedura colaborativă de autorizare**

80. Procedura colaborativă de autorizare se aplică pentru medicamentele precalificate de către OMS. AMDM emite autorizația de punere pe piață prin procedură colaborativă în cel mult 45 de zile, conform prevederilor art. 61 alin. (3) din Legea nr. 153/2025.

81. Pentru aplicarea procedurii colaborative de autorizare, deținătorul sau reprezentantul legal al acestuia depune la AMDM dosarul însoțit de o declarație pe propria răspundere privind statutul medicamentului ca produs precalificat de OMS și o declarație pe propria răspundere prin care confirmă că dosarul depus este identic cu cel precalificat de OMS.

82. AMDM semnează cu OMS un acord de colaborare pentru a avea acces la dosarul medicamentului precalificat depus pentru autorizare în Republica Moldova.

83. AMDM emite bonul de plată pentru achitarea tarifului de autorizare în termen de cinci zile de la depunerea dosarului spre autorizare.

84. După achitarea tarifului de autorizare și încasarea sumelor respective în contul AMDM, precum și după obținerea accesului la dosarul de la OMS, coordonatorii desemnați pentru procedura colaborativă, în termen de până la 14 zile lucrătoare, verifică dacă documentația depusă în dosar este conformă cu cea aprobată de OMS.

85. În cazul în care, în cadrul procedurii colaborative, se constată neconformități privind identitatea dosarului în raport cu dosarul autorizat de către autoritatea de referință, lipsa unor documente obligatorii, neîndeplinirea cerințelor administrative naționale, aspecte de farmacovigilență sau existența unor motive specifice Republicii Moldova care justifică formularea obiecțiilor, AMDM

comunică solicitantului aceste obiecții și stabilește termenul pentru remedierea acestora.

86. Dacă obiecțiile înaintate nu sunt înlăturate integral după o notificare, în termenul stabilit, procedura de autorizare se întrerupe prin ordin al directorului AMDM.

87. În cazul în care se stabilește că dosarul nu este identic cu dosarul medicamentului precalificat de OMS, procedura se întrerupe, cu informarea solicitantului și a OMS în termen de până la 10 zile, iar tarifele de înregistrare și dosarul medicamentului nu se returnează.

88. După emiterea avizelor de către coordonatorii desemnați pentru procedura colaborativă, acestea se prezintă în ședințele Comisiei medicamentului, în cadrul cărora se propune autorizarea medicamentelor de uz uman.

89. În baza avizului pozitiv al Comisiei medicamentului, AMDM, în termen de până la cinci zile lucrătoare, elaborează proiectul de ordin privind autorizarea medicamentelor de uz uman prin procedura colaborativă, cu informarea solicitantului și a OMS în termen de până la 10 zile.

90. Autorizația de punere pe piață este valabilă pe un termen de cinci ani. După expirare, aceasta se reînnoiește conform procedurii colaborativă de autorizare și rămâne valabilă pe o perioadă nedeterminată.

91. Tarifele pentru autorizarea medicamentelor de uz uman prin procedura colaborativă de autorizare, precum și pentru modificările postautorizare se stabilesc conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

92. În cadrul procedurii colaborative de autorizare, LCCM nu efectuează controlul calității.

93. Solicitantul este obligat să declare variațiile postautorizare pentru medicamentele precalificate, în conformitate cu variațiile aprobate de către OMS în cadrul procedurii colaborative.

94. Dosarul privind variațiile postautorizare aferente medicamentelor precalificate de către OMS este verificat de către coordonatorii desemnați în cadrul procedurii colaborative, pentru a stabili conformitatea acestuia cu dosarul precalificat de către OMS.

95. După emiterea avizelor de examinare a variațiilor postmonitorizare de către coordonatorii desemnați pentru procedura colaborativă cu privire la variații, acestea se prezintă în cadrul ședinței Comisiei medicamentului.

96. În baza deciziei pozitive a Comisiei medicamentului, în termen de 10 zile lucrătoare, directorul AMDM emite ordinul cu privire la aprobarea variațiilor.

Secțiunea a 5-a **Procedura accelerată de autorizare**

97. Procedura accelerată de autorizare reprezintă procedura prin care AMDM recunoaște evaluările privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului, efectuate de către autoritățile menționate la pct. 10 în condițiile prezentului Regulament.

98. Deținătorul declarat în dosar trebuie să fie identic cu deținătorul autorizației de punere pe piață acordate:

98.1. în Uniunea Europeană prin procedură centralizată, în baza deciziei Comisiei Europene;

98.2. de către autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene prin procedură descentralizată, prin procedură de recunoaștere mutuală sau prin procedură națională ;

98.3 de către autoritățile competente din țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 și poartă răspundere pentru calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului.

99. AMDM întreprinde toate măsurile necesare pentru a se asigura că procedura de eliberare a autorizației de punere pe piață a medicamentului conform procedurii accelerate de autorizare se finalizează în termen de până la 10 zile lucrătoare, conform prevederilor art. 61 alin. (4) din Legea nr. 153/2025.

100. Pentru medicamentele orfane, medicamentele de uz pediatric și medicamentele pentru terapie avansată se pot depune cereri pentru autorizare prin procedură accelerată.

101. Pentru autorizarea medicamentelor orfane:

101.1. medicamentul desemnat ca orfan este inclus în Nomenclatorul de stat al medicamentelor, cu indicarea statutului de medicament orfan;

101.2. autorizația de punere pe piață acordată pentru un medicament orfan cuprinde numai indicațiile terapeutice care îndeplinesc criteriile prevăzute la art. 2 pct. 55 din Legea nr. 153/2025. Aceasta nu aduce atingere posibilității de solicitare a unei autorizații de punere pe piață separate pentru alte indicații care nu sunt desemnate ca orfane.

102. Pentru medicamentele de terapie avansată pentru care au fost efectuate studii clinice în Republica Moldova, se prezintă dosarul în conformitate cu prevederile art. 48 și 49 din Legea nr. 153/2025.

103. Pentru aplicarea procedurii accelerate de autorizare, deținătorul sau reprezentantul legal al acestuia depune la AMDM următoarele documente:

- 103.1. cererea pentru autorizare prin procedură accelerată;
- 103.2. certificatul produsului farmaceutic sau autorizația de punere pe piață emisă de autoritatea de referință;
- 103.3. certificatele GMP pentru toți producătorii implicați, pentru producerea în vrac și pentru produsul finit;
- 103.4. RCP și machetele de ambalaj aprobate de către autoritatea de referință;
- 103.5. prospectul în limba română;
- 103.6. declarația pe proprie răspundere a solicitantului privind identitatea dosarului depus la AMDM cu dosarul aprobat de către autoritatea de referință;
- 103.7. documentele care atestă îndeplinirea cerințelor naționale specifice privind farmacovigilența, persoana responsabilă la nivel local, tarifele și alte obligații legale.

104. AMDM emite bonul de plată pentru achitarea tarifului de autorizare în termen de cinci zile de la depunerea dosarului spre autorizare.

105. După achitarea tarifului de autorizare și încasarea sumelor respective în contul AMDM, în termen de 10 zile lucrătoare, AMDM efectuează verificarea identității dosarului depus cu cel aprobat de autoritatea de referință, precum și verificarea îndeplinirii cerințelor administrative naționale aplicabile.

106. Verificarea menționată la pct. 105 constă în:

- 106.1. verificarea identității substanței active, a formei farmaceutice, a concentrației și a căii de administrare;
- 106.2. verificarea identității deținătorului;
- 106.3. verificarea prezenței documentelor justificative prevăzute la pct. 98;
- 106.4. în lipsa neconformităților privind identitatea dosarului și a motivelor specifice Republicii Moldova care să justifice refuzul sau condiționarea autorizării, directorul AMDM emite ordinul cu privire la autorizare, fără reevaluarea de fond a datelor preclinice și clinice.

107. În cazul în care se constată neconformități în cadrul procedurii accelerate privind identitatea dosarului față de dosarul autorizat de către autoritatea de referință, lipsa unor documente obligatorii, neîndeplinirea cerințelor administrative naționale, neconformități în domeniul farmacovigilenței sau

existența unor motive specifice Republicii Moldova care justifică formularea obiecțiilor, AMDM comunică solicitantului aceste obiecții și stabilește termenul pentru remedierea lor.

108. Rapoartele finale se prezintă la ședința Comisiei medicamentului, care emite un aviz consultativ asupra autorizării medicamentelor.

109. Autorizația de punere pe piață este valabilă pentru o perioadă de cinci ani. După expirarea acesteia, autorizația se reînnoiește conform procedurii de autorizare accelerată pentru medicamentele autorizate de către autoritățile de referință și rămâne valabilă pe o perioadă nelimitată.

110. Tariful pentru autorizarea medicamentelor de uz uman prin procedura accelerată de autorizare, precum și pentru modificările postautorizare se aprobă de către Guvern.

111. În cazul procedurii de autorizare accelerată, LCCM nu efectuează controlul calității medicamentului.

112. Orice modificare a datelor specificate în autorizația de punere pe piață sau în documentația de autorizare se notifică și se supune aprobării AMDM.

113. În cazul în care EMA (procedură centralizată), autoritățile competente ale statelor membre UE (procedură descentralizată, procedură de recunoaștere mutuală, națională) sau țările prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 decid suspendarea/retragerea înregistrării, AMDM suspendă/retrage autorizația de punere pe piață.

Secțiunea a 6-a **Respingerea cererii de autorizare**

114. AMDM respinge cererea de autorizare a unui medicament în cazurile prevăzute la art. 66 din Legea nr. 153/2025.

115. În termen de 30 de zile de la data primirii deciziei de respingere, solicitantul are posibilitatea să depună la AMDM o contestație, însoțită de justificări detaliate.

116. În termen de 60 de zile de la primirea contestației și a documentelor justificative, AMDM examinează cazul și comunică solicitantului răspunsul privind soluționarea contestației.

Secțiunea a 7-a

Reînnoirea autorizației de punere pe piață

117. Reînnoirea autorizației de punere pe piață se solicită în termen de cel mult șase luni înainte de expirarea termenului de valabilitate a acesteia.

118. Pentru medicamentele autorizate prin procedură de autorizare generală, cererea este însoțită de:

118.1. modulele 1-3 în format CTD;

118.2. RPAS;

118.3. lista variațiilor la autorizația de punere pe piață a medicamentului prezentate în ordinea cronologică a aprobării.

119. Pentru medicamentele autorizate în procedură de autorizare simplificată, cererea este însoțită de:

119.1. modulul 1 în format CTD;

119.2. RPAS;

119.3. lista variațiilor postautorizare la autorizația de punere pe piață a medicamentului prezentate în ordinea cronologică a aprobării.

120. În cazul în care nu au intervenit modificări ale parametrilor din specificația de calitate și ale documentației prezentate la autorizarea anterioară, iar produsul nu a fost rebutat la etapa de import, controlul de laborator nu se efectuează.

121. La expirarea valabilității autorizației de punere pe piață, medicamentul nu mai poate fi importat sau plasat pe piață. Seriile de medicament fabricate și importate în Republica Moldova până la data expirării autorizației pot fi distribuite și eliberate până la expirarea termenului de valabilitate al seriei, dar nu mai mult de 12 luni de la data expirării autorizației, cu respectarea cerințelor de calitate, siguranță și trasabilitate.

122. În cazul în care, în cadrul reînnoirii autorizației de punere pe piață, sunt aprobate modificări ale RCP, ale prospectului sau ale etichetării, deținătorul informează AMDM despre data introducerii pe piață a seriilor conforme cu informațiile aprobate.

Secțiunea a 8-a

Suspendarea autorizației de punere pe piață

123. Neachitarea taxei de menținere pentru medicamentele autorizate pe o durată nedeterminată în Nomenclatorul de stat al medicamentelor constituie temei pentru suspendarea autorizației de punere pe piață, dacă plata nu este efectuată în termen de șase luni de la data emiterii contului, în condițiile pct. 130.

124. Suspendarea autorizației de punere de piață încetează odată cu înlăturarea neajunsurilor care au stat la baza deciziei sau ca urmare a aprobării modificărilor postautorizare.

125. În cazurile de urgență prevăzute la art. 67 alin. (4) lit. a) din Legea nr. 153/2025, în vederea protejării sănătății publice, AMDM suspendă folosirea pe teritoriul Republicii Moldova a unui medicament autorizat.

126. AMDM informează în scris producătorul despre suspendarea autorizației de punere pe piață a medicamentului în termen de trei zile lucrătoare de la data suspendării autorizației de punere pe piață.

Secțiunea a 9-a

Retragerea autorizației de punere pe piață a medicamentului

127. AMDM retrage autorizația de punere pe piață a medicamentului în următoarele cazuri:

127.1. medicamentul este depășit de progresele terapeutice, are eficacitate nesatisfăcătoare sau prezintă o corelație risc-beneficiu necorespunzătoare;

127.2. există dovezi sau date de farmacovigilență care indică faptul că medicamentul nu produce efectul terapeutic declarat în condițiile autorizate de utilizare;

127.3. deținătorul sau reprezentantul legal al acestuia solicită în scris retragerea autorizației de punere pe piață;

127.4. în cazul medicamentelor orfane, autorizația de punere pe piață se retrage la solicitarea sponsorului;

127.5. medicamentul nu a fost plasat efectiv pe piața Republicii Moldova în termen de trei ani de la data emiterii autorizației de punere pe piață;

127.6. după plasarea pe piață, medicamentul nu a mai fost efectiv prezent pe piața Republicii Moldova pentru o perioadă de trei ani consecutivi;

127.7. locul de producere nu corespunde declarațiilor din documentația depusă la etapa autorizării, fapt constatat în urma inspecției efectuate în perioada valabilității autorizației de punere pe piață a medicamentului.

128. AMDM informează în scris deținătorul despre retragerea autorizației de punere pe piață a medicamentului în termen de până la trei zile de la data emiterii deciziei de retragere.

IV. TARIFE

129. Conform legislației, tarifele pentru autorizarea medicamentelor, precum și pentru modificările postautorizare se stabilesc și se aprobă de către Guvern. Cuantumul acestora variază în funcție de tipul produsului, volumul expertizei și complexitatea modificărilor și se revizuieste anual, în raport cu rata inflației și cursul de schimb al monedei naționale.

130. Pentru medicamentele autorizate pe termen nelimitat în Nomenclatorul de stat al medicamentelor, deținătorul/reprezentantul, inclusiv producătorii autohtoni achită anual taxa de menținere, conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale. În caz de neachitare a taxei sus-menționate timp de șase luni de la data emiterii contului de plată, autorizația de punere pe piață a medicamentului se suspendă până la achitarea integrală.

131. Plata pentru serviciul acordat nu se restituie:

131.1. în cazul retragerii cererii;

131.2. în cazul în care cererea nu este validată;

131.3. în cazul întreruperii procedurii de autorizare.

132. Reluarea procedurii de autorizare se efectuează după achitarea repetată a plății pentru autorizare.

Anexa nr. 1
la Regulamentul cu privire la autorizarea
medicamentelor de uz uman

FORMULARUL CERERII
pentru obținerea autorizației de punere pe piață

1. Prezenta cerere se referă la:	
obținerea autorizației de punere pe piață	reînnoirea autorizației de punere pe piață
2. Cererea de autorizare este depusă în conformitate cu cerințele Regulamentului cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman și este:	
1) <i>Cerere „independentă” = cerere „de sine stătătoare”</i> (dosar complet cu date administrative privind calitatea, datele nonclinice și clinice) Substanța activă nouă Substanța activă cunoscută	
2) <i>Cerere pentru medicamente generice</i> Medicamentul de referință: (i) denumirea produsului, concentrația și forma farmaceutică; (ii) deținătorul; (iii) numărul autorizației/numerele autorizațiilor de punere pe piață	
3) <i>Cerere „bibliografică” pentru medicamente cu utilizare medicală bine stabilită</i> Notă: Pentru cererile de extensie ale cererilor bibliografice se fac referiri numai la datele nonclinice și clinice	
4) <i>Cerere în baza consimțământului informat</i> Produsul autorizat al cărui deținător și-a dat consimțământul de a folosi informațiile sale în susținerea acestei cereri: (i) denumirea produsului, concentrația și forma farmaceutică; (ii) deținătorul; (iii) numărul autorizației/numerele autorizațiilor de punere pe piață. Se atașează consimțământul deținătorului a produsului deja autorizat	
5) <i>Cerere-„hibrid” – mixtă</i> Medicamentul de referință: (i) denumirea produsului, concentrația și forma farmaceutică; (ii) deținătorul; (iii) numărul autorizației/numerele autorizațiilor de punere pe piață. Diferențe apărute în urma comparării cu produsul original: schimbări în substanța/substanțele activă/active; schimbări în indicațiile terapeutice; schimbări în forma farmaceutică; schimbări în concentrație (schimbări cantitative ale substanței/substanțelor activă/active); schimbări în calea de administrare; bioechivalența nu poate fi demonstrată prin studii de biodisponibilitate	
6) <i>Cerere pentru produs biologic similar</i> Medicamentul de referință: (i) denumirea produsului, concentrația și forma farmaceutică; (ii) deținătorul; (iii) numărul autorizației/ numerele autorizațiilor de punere pe piață	
7) <i>Cerere pentru o combinație fixă</i>	

<p>b) substanța(e) activă(e) _____</p> <p>c) concentrația /concentrațiile: _____</p>
<p>d) calea de administrare (a se folosi terminologia standard conform Farmacopeei europene)</p> <p>e) recipientul, modul de închidere și dispozitivul de administrare, cuprinzând descrierea materialului din care este construit (a se folosi terminologia standard conform Farmacopeei europene).</p> <p>Pentru fiecare tip de ambalaj, se precizează mărimea ambalajului:</p> <p>_____</p>
<p>f) termenul de valabilitate propus: _____</p> <p>(i) termenul de valabilitate propus după prima deschidere a ambalajului:</p> <p>_____</p> <p>(ii) termenul de valabilitate propus după reconstituire sau diluare:</p> <p>_____</p>
<p>g) condițiile de păstrare: _____</p> <p>(i) condițiile de păstrare propuse după prima deschidere a ambalajului:</p> <p>_____</p> <p>(se anexează lista machetelor de ambalaj și mostre (specimene) trimise odată cu cererea)</p>
<p>3) <i>Statutul legal</i></p> <p>Clasificarea propusă/modul de eliberare propus:</p> <p>cu prescripție medicală;</p> <p>fără prescripție medicală</p>
<p>4) <i>Deținătorul/Persoana de contact/Compania</i></p>
<p>a) Deținătorul propus/persoana responsabilă în Republica Moldova:</p> <p>(Compania) Nume: _____</p> <p>Adresa: _____</p> <p>Țara: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Fax: _____</p> <p>Email: _____</p> <p>Persoana de contact la această adresă: _____</p>
<p>b) Persoana/compania autorizată pentru comunicarea cu Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale în timpul procedurii de autorizare în Republica Moldova:</p> <p>Nume: _____</p> <p>(Compania) Nume: _____</p> <p>Adresa: _____</p> <p>Țara: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Fax: _____</p> <p>Email: _____</p> <p>Dacă diferă de alin. 4) lit. a) sus-menționat, se anexează împuternicirea</p>
<p>c) Persoana/compania autorizată pentru comunicare între deținător și Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, după autorizare, în Republica Moldova, dacă este diferită de persoana/compania menționată la alin. 4 lit. b):</p> <p>Nume: _____</p> <p>(Compania) Nume: _____</p>

<p>Adresa: _____</p> <p>Țara: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Fax: _____</p> <p>Email: _____</p> <p>Dacă diferă de alin. 4) lit. a) sus-menționat, se anexează împuternicirea</p>
<p>d) Persoana calificată pentru activitatea de farmacovigilență în Republica Moldova:</p> <p>Nume: _____</p> <p>(Compania) Nume: _____</p> <p>Adresa: _____</p> <p>Țara: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Fax: _____</p> <p>Email: _____</p> <p>Se anexează CV-ul persoanei calificate</p>
<p>e) Persoana responsabilă de activitatea serviciului științific al deținătorului:</p> <p>Numele persoanei de contact: _____</p> <p>(Compania) Nume: _____</p> <p>Adresa: _____</p> <p>Țara: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Fax: _____</p> <p>Email: _____</p>
<p>5) <i>Fabricanții</i></p> <p>Notă: Toate locurile de fabricație și de control menționate în documentația de autorizare dețin referințe privind numele lor, adresa completă și activitățile efectuate:</p> <p>a) Fabricantul responsabil de eliberarea seriilor:</p> <p>Numele companiei: _____</p> <p>Adresa: _____</p> <p>Țara: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Fax: _____</p> <p>Email: _____</p> <p>Numărul autorizației de fabricație: _____.</p> <p>Se atașează o copie a autorizației de fabricație.</p> <p>Se anexează o justificare în cazul în care se propun mai mulți producători responsabili de eliberarea seriilor produsului.</p> <p>(i) Pentru produsele obținute din sânge sau vaccinuri:</p> <p>Detalii referitoare la laboratorul de stat sau laboratorul desemnat pentru acest scop (OMCL), care efectuează eliberarea oficială a seriilor:</p> <p>Numele companiei: _____</p> <p>Adresa: _____</p> <p>Țara: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p>Fax: _____</p> <p>Email: _____</p>

b) Persoana de contact responsabilă de reclamațiile referitoare la produs și de rechemări:

Numele: _____

Adresa: _____

Țara: _____

Telefon 24 h: _____

Fax: _____

Email: _____

c) Controlul seriilor/acorduri pentru testări

Locurile unde se efectuează analiza seriilor (dacă este diferit de cel de la alin. 5) lit. a):

Numele companiei: _____

Adresa: _____

Țara: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Email: _____.

Se prezintă o scurtă descriere a testelor de control efectuate de laborator/laboratoare

d) Producătorul medicamentului și locurile de fabricație (cuprinzând locurile de fabricație ale diluantului/solventului prezentat într-un ambalaj separat, dar care formează o parte a medicamentului):

Numele: _____

Numele companiei: _____

Adresa: _____

Țara: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Email: _____.

Se prezintă o scurtă descriere a operațiilor efectuate de către producătorul formei dozate /ambalate etc.: _____.

Se anexează schema fluxului, indicând succesiunea și activitățile diferitelor locuri de fabricație implicate în procesul de fabricație și incluzând locurile de testare

e) Fabricantul/fabricanții substanței active și locul de fabricație

Notă: Se menționează toate locurile de fabricație implicate în procesul de fabricație a substanței active.

Nu se acceptă doar informații despre importator/importatori și distribuitor/distribuitori. Pentru produsele obținute prin biotehnologie se includ toate locurile de păstrare a băncilor de celule master și de lucru, precum și locurile de pregătire a băncilor de celule:

Substanța: _____

Nume: _____

Adresa: _____

Țara: _____

Telefon: _____

Fax: _____

Email: _____.

Descrierea scurtă a procesului tehnologic la locul de fabricație: _____.

Se anexează schema fluxului, indicând succesiunea și activitățile diferitelor locuri de fabricație implicate în procesul de fabricație și incluzând locurile de testare.

Pentru fiecare substanță activă se anexează o declarație a persoanei calificate a producătorului/producătorilor menționat/menționați la alin. 5) lit. a) și a persoanei calificate a producătorului/producătorilor menționat/menționați la alin. 5) lit. d), unde substanța activă se utilizează ca materie primă, din care să decurgă că producătorul/producătorii de substanță activă menționat/menționați la alin. 5) lit. e) funcționează în conformitate cu regulile de GMP a substanțelor active.

(i) Farmacopeea europeană a eliberat un certificat de conformitate pentru substanța activă/substanțele active:

DA	NU
----	----

Dacă DA, se precizează:

Substanța: _____

Numele producătorului: _____

Numărul de referință: _____

Data ultimei verificări (zz-ll-aaaa): _____.

Se anexează o copie a certificatului în anexă.

(ii) Există un dosar standard al produsului (Drug Master File – *DMF*) pentru substanța/substanțele activă/active de referință/originală:

DA	NU
----	----

Dacă DA, se precizează:

Substanța: _____

Numele producătorului: _____

Numărul de referință pentru autoritatea competentă: _____

Data depunerii (zz-ll-aaaa): _____

Data ultimei verificări (zz-ll-aaaa): _____.

Se atașează o scrisoare de acces pentru autoritatea comunitară/autoritatea din statul membru unde a fost făcută cererea (a se vedea procedura pentru *DMF*).

Se anexează o copie a confirmării scrise a producătorului de substanță activă referitoare la informarea solicitantului în cazul modificării procesului de fabricație sau a specificațiilor.

(iii) Există un certificat EMA pentru dosarul standard al antigenului vaccinal (Vaccine Antigen Master File – *VAMF*) eliberat:

DA	NU
----	----

Dacă DA, se precizează:

Numele substanței: _____

Numele deținătorului certificatului *VAMF*/solicitantului *VAMF*: _____

Numărul de referință al cererii/certificatului: _____

Data depunerii (dacă urmează a fi eliberată) (zz-ll-aaaa): _____

Data aprobării sau ultima verificare (dacă a fost aprobată) (zz-ll-aaaa): _____

Se atașează o copie în anexă

(Secțiunea se completează separat pentru fiecare dintre *VAMF*-urile la care se face referire);

(iv) În cazul în care un producător de substanță activă a fost inspectat de o țară din SEE, se atașează următoarele informații pentru fiecare loc de fabricație:

Data ultimei inspecții efectuate de o țară din SEE (zz-ll-aaaa): _____

Numele autorității competente care a efectuat inspecția: _____

Tipul inspecției (pre/postautorizare/specială/reinspecție): _____

Categoriile de substanțe și activitățile inspectate: _____		
Concluzie:	Pozitivă	Negativă
<p>d) Companiile antrenate pe bază de contract pentru efectuarea studiilor de biodisponibilitate sau bioechivalență ori pentru validarea proceselor de fabricație a produselor din sânge. Pentru fiecare companie se precizează unde au fost efectuate testările analitice și de unde sunt colectate și furnizate datele clinice: Numele studiului: _____ Codul protocolului: _____ Numărul EudraCT: _____ Numele companiei: _____ Adresa: _____ Țara: _____ Telefon: _____ Fax: _____ Email: _____ Activitate efectuată în baza contractului: _____</p>		
6) Compoziția calitativă și cantitativă		
<p>a) Compoziția calitativă și cantitativă – substanța activă/substanțele active și excipientul/excipientii: Se precizează la ce cantitate se referă compoziția (de exemplu, o capsulă). Se menționează substanțele active separat de excipienți</p>		

Denumirea substanței active/substanțelor active	Cantitatea	Unitatea de măsură	Referința/ Monografia standard
Denumirea excipientului/ ¹ excipienților	Cantitatea	Unitatea de măsură	Referința/ Monografia standard
¹ Poate fi prezentată o singură denumire în următoarea ordine de prioritate: - DCI-ul ² ; - Farmacopeea europeană; - denumirea comună; - denumirea științifică. ² Substanța activă se declară conform DCI-ului recomandat împreună cu sarea sa sau forma hidratată, dacă este relevant. Se prezintă mai jos detalii despre supradozare: - substanța activă: _____ - excipientul/excipientii: _____			

b) Enumerați materialele de origine animală sau umană folosite în procesul de fabricație a medicamentului:
FĂRĂ

Numele	Funcția ¹			Originea animală susceptibilă la EST ²	Altă origine animală	Originea umană	Certificatul de conformitate pentru
	SA	EX	R				

							EST (precizați numărul)
1.							
2.							
3.							
4.							

¹ SA = substanța activă, EX = excipient (inclusiv materii prime folosite la fabricarea substanței active/excipientului), R = reactiv/mediu de cultură (inclusiv cele folosite la prepararea băncilor de celule master și de lucru).
² EST = encefalopatie spongiformă transmisibilă.
 Dacă există un certificat de conformitate pentru EST eliberat de Farmacopeea europeană, conform Rezoluției AP/CSP (99)4 a Consiliului Europei, se atașează în anexă.

c) Există un certificat EMA pentru dosarul standard al plasmei (Plasma Master File – PMF) eliberat

DA	NU
----	----

Dacă DA, se menționează:
 substanța la care se referă PMF: _____

	Funcția			
	SA	EX	R	

numele deținătorului certificatului PMF/solicitantului PMF: _____
 numărul cererii/certificatului: _____
 data depunerii (dacă nu a fost eliberat) (zz-ll-aaaa): _____
 data aprobării sau a ultimei verificări (dacă a fost aprobată) (zz-ll-aaaa): _____
 Se anexează o copie.
 SA = substanța activă, EX = excipient (inclusiv materii prime folosite la fabricarea substanței active/excipientului), R = reactiv/mediu de cultură (inclusiv cele folosite la prepararea băncilor de celule master și de lucru).
 (Secțiunea se copiază/completează pentru toate PMF-urile la care se face referire.)

d) Medicamentul conține sau este alcătuit din organisme modificate genetic:

DA	NU
----	----

5. Compania autorizată pentru plata tarifelor de autorizare

Nume: _____
 Adresă: _____
 Oraș: _____
 Țara: _____
 Telefon: _____
 Fax: _____
 Email: _____

6. Numărul și data autorizației de punere pe piață în țara locului de producere sau țara deținătorului ¹

¹Se va anexa Certificatul Produsului Farmaceutic (CPF) conform recomandărilor OMS (originalul sau copia autentificată notarial) sau autorizația de punere pe piață a medicamentului în țara locului de producere sau în țara deținătorului (copia autentificată notarial).

Numărul autorizației	Data emiterii autorizației	Termenul de valabilitate
-----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------

--	--	--

7. Țările unde produsul a fost autorizat

Țara	Numărul autorizației	Data autorizației	Denumirea comercială

8. Țările unde produsul a fost respins la autorizare

Țara	Numărul autorizației	Data autorizației	Denumirea comercială

9. Cererea este însoțită de:

Date administrative	
Documentația chimico-farmaceutică și/sau biologică	
Documentația toxicologică și farmacologică	
Documentația clinică	
Mostre de produs finit	
Substanțe de referință, impurități etc.	

10. Declarația și semnătura

Semnatarul își asumă răspunderea asupra informațiilor înscrise în această cerere și confirmă că toate datele existente care au relevanță pentru evaluarea raportului risc-beneficiu al produsului medicamentos sunt prezentate

Numele și funcția	Semnătura solicitantului	Data

Anexa nr. 2
la Regulamentul cu privire la autorizarea
medicamentelor de uz uman

1. Conținutul dosarului pentru autorizare în format DTC/CTD, prezentat pentru autorizare primară/repetată în Republica Moldova	
Nr. crt.	Denumirea documentului
1	2
Modulul 1. INFORMAȚII ADMINISTRATIVE	
1.1.	<i>Cuprins</i>
1.2.	<i>Cerere-tip de autorizare</i>
1.2.1.*	Certificatul Produsului Farmaceutic (CPF) conform recomandărilor OMS (originalul) sau autorizația de punere pe piață a medicamentului în țara fabricantului sau deținătorului (copia autentificată notarial, apostilată sau supralegalizată, după caz)
1.2.2.*	Certificatul GMP pentru toți producătorii, inclusiv cei de substanță activă (se prezintă Certificatul GMP sau Certificatul de conformitate cu Ph. Eur. (CEP)), producere <i>in bulk</i> și producătorul/ii produsului finit (conform recomandărilor OMS) cu indicarea datei și rezultatelor ultimei inspecții (copia autentificată notarial, apostilată sau supralegalizată, după caz). Pentru producătorii care dispun de certificate GMP înregistrate în baza de date EudraGMDP nu se prezintă copiile acestor certificate pe suport hârtie. O referință la registrul electronic EudraGMDP este considerată suficientă
1.2.3.*	Autorizația de fabricație (copia autentificată notarial, apostilată sau supralegalizată, după caz)
1.2.4.	Înregistrările în alte țări cu indicarea datei și numărului autorizației de punere pe piață
1.3.	<i>Rezumatul caracteristicilor produsului, machetele color ale ambalajelor, prospectul pentru pacient</i>
1.3.1.	Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) în limba română
1.3.2.	Proiectul prospectului (informație pentru consumator/pacient în limba română)
1.3.4.	Macheta grafică color a ambalajului direct și exterior (<i>se vor prezenta la etapa prezentării dosarului</i>)
1.3.5.	Rezumatul caracteristicilor produsului din țara de origine sau/și din țările în care medicamentul este autorizat (după caz)
1.4.	<i>Informații despre experți</i>
1.4.1.	Informație despre experți pe compartimentul chimico-farmaceutic
1.4.2.	Informație despre experți pe compartimentul nonclinic
1.4.3.	Informație despre experți pe compartimentul clinic
1.5.	<i>Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri</i>
1.5.1.	Informație referitoare la datele bibliografice
1.5.2.	Informație referitoare la cererile reduse
1.6.	<i>Evaluarea riscurilor pentru mediu</i>
1.6.1.	Medicamente cu conținut sau obținute din produse genetic modificate
1.7.	<i>Informații privind farmacovigilența solicitantului</i>
1.7.1.	Descrierea detaliată a farmacovigilenței și a sistemului de management al riscurilor la utilizarea produsului farmaceutic, propusă de solicitant

1.7.2.	Acte ce demonstrează că solicitantul dispune de persoană calificată responsabilă de farmacovigilență pe teritoriul Republicii Moldova
Modulul 2. REZUMATE	
2.1.	<i>Cuprinsul modulelor 2,3,4,5</i>
2.2.	<i>Introducere</i>
2.3.	Raportul expertului pe compartimentul calitate
2.4.	Raportul expertului pe compartimentul nonclinic
2.5.	Raportul expertului pe compartimentul clinic
2.6.	<i>Rezumatele studiilor nonclinice</i>
2.6.1.	Rezumatul studiilor farmacologie în format text
2.6.2.	Rezumatul studiilor farmacologie în format tabelar
2.6.3.	Rezumatul studiilor farmacocinetice în format text
2.6.4.	Rezumatul studiilor farmacocinetice în format tabelar
2.6.5.	Rezumatul studiilor toxicologice în format text
2.6.6.	Rezumatul studiilor toxicologice în format tabelar
2.7.	<i>Rezumatele studiilor clinice</i>
2.7.1.	Rezumatul studiilor biofarmaceutice și al metodelor analitice asociate
2.7.2.	Rezumatul studiilor de farmacologie clinică
2.7.3.	Rezumatul studiilor de eficiență clinică
2.7.4.	Rezumatul studiilor de siguranță clinică
2.7.5.	Referințe. Date bibliografice
2.7.6.	Sumarul studiilor individuale
Modulul 3. CALITATEA	
3.1.	<i>Cuprins</i>
3.2.	<i>Date generale</i>
3.2.S.	Substanța activă (pentru produsele farmaceutice cu două și mai multe substanțe active informația se prezintă în totalitate pentru fiecare substanță în parte)
3.2.S.1.	Date generale
3.2.S.1.1.	Denumirea
3.2.S.1.2.	Structura
3.2.S.1.3.	Proprietățile generale
3.2.S.2.	Fabricația
3.2.S.2.1.	Producătorul (ii)
3.2.S.2.2.	Descrierea procesului tehnologic și controlul procesului
3.2.S.2.3.	Controlul materialelor
3.2.S.2.4.	Controlul etapelor critice și intermediare
3.2.S.2.5.	Validarea procesului tehnologic
3.2.S.2.6.	Dezvoltarea procesului tehnologic
3.2.S.3.	Caracteristica
3.2.S.3.1.	Elucidarea structurii și a altor caracteristici
3.2.S.3.2.	Impuritățile
3.2.S.4.	Controlul substanței active
3.2.S.4.1.	Specificația
3.2.S.4.2.	Metodele analitice

3.2.S.4.3.	Validarea metodelor analitice
3.2.S.4.4.	Analiza seriilor
3.2.S.4.5.	Justificarea specificației
3.2.S.5.	Standardele și materialele de referință
3.2.S.6.	Recipientul și sistemul de închidere ale substanței active
3.2.S.7.	Stabilitatea
3.2.S.7.1.	Rezumatul și concluziile privind stabilitatea
3.2.S.7.2.	Protocolul de stabilitate după autorizare și angajament cu privire la stabilitate
3.2.S.7.3.	Rezultatele studiilor de stabilitate
3.2.P.	<i>Produsul medicamentos finit</i>
3.2.P.1.	Descrierea și compoziția produsului medicamentos finit
3.2.P.2.	Dezvoltarea farmaceutică
3.2.P.2.1.	Compoziția produsului medicamentos
3.2.P.2.1.1.	Substanța activă
3.2.P.2.1.2.	Excipienții
3.2.P.2.2.	Produsul medicamentos
3.2.P.2.2.1.	Dezvoltarea formulei de fabricație
3.2.P.2.2.2.	Excesele admisibile
3.2.P.2.2.3.	Proprietățile fizico-chimice și biologice
3.2.P.2.3.	Dezvoltarea procesului tehnologic
3.2.P.2.4.	Materiale de ambalare
3.2.P.2.5.	Caracteristica microbiologică
3.2.P.2.6.	Compatibilitatea
3.2.P.3.	Procesul de fabricație
3.2.P.3.1.	Producătorul(ii)
3.2.P.3.2.	Formula seriei de fabricație
3.2.P.3.3.	Descrierea procesului de fabricație și controlul în timpul procesului
3.2.P.3.4.	Controlul etapelor critice și intermediare
3.2.P.3.5.	Validarea și/sau evaluarea procesului
3.2.P.4.	Controlul excipienților
3.2.P.4.1.	Specificațiile
3.2.P.4.2.	Metodele analitice
3.2.P.4.3.	Validarea metodelor analitice
3.2.P.4.4.	Justificarea specificației
3.2.P.4.5.	Excipienții de origine umană sau animală
3.2.P.4.6.	Excipienții noi
3.2.P.5.	Controlul produsului finit
3.2.P.5.1.	Specificația produsului finit
3.2.P.5.2.	Metodele analitice
3.2.P.5.3.	Validarea metodelor analitice
3.2.P.5.4.	Analiza seriilor
3.2.P.5.5.	Caracterizarea impurităților
3.2.P.5.6.	Justificarea specificației
3.2.P.6.	Standarde și materiale de referință

3.2.P.7.	Materialele de ambalare
3.2.P.8.	Stabilitatea
3.2.P.8.1.	Rezumatul și concluziile privind stabilitatea
3.2.P.8.2.	Protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate
3.2.P.8.3.	Rezultatele studiilor de stabilitate
3.2.A.	Informație suplimentară
3.2.A.1.	Utilajul și echipamentele
3.2.A.2.	Evaluarea siguranței microbiologice cu agenți patogeni accidentali
3.2.A.3.	Excipienții noi
3.2.R.	Informații suplimentare
3.3.	Referințe. Date bibliografice
Modulul 4. DOCUMENTAȚIA NONCLINICĂ	
4.1.	<i>Cuprins</i>
4.2.	<i>Rapoartele studiilor nonclinice</i>
4.2.1.	Farmacologia
4.2.1.1.	Farmacodinami primară
4.2.1.2.	Farmacodinamia secundară
4.2.1.3.	Siguranța farmacologică
4.2.1.4.	Interacțiunile farmacodinamice
4.2.2.	Farmacocinetica
4.2.2.1.	Metodele analitice și rapoartele de validare
4.2.2.2.	Absorbția
4.2.2.3.	Distribuția
4.2.2.4.	Metabolizarea
4.2.2.5.	Excreția
4.2.2.6.	Interacțiunile farmacocinetice (nonclinice)
4.2.2.7.	Alte studii de farmacocinetică
4.2.3.	Toxicologia
4.2.3.1.	Toxicitatea la doză unică
4.2.3.2.	Toxicitatea la doze repetate
4.2.3.3.	Genotoxicitatea (<i>in vivo</i> , <i>in vitro</i> , evaluarea toxico-cinetică)
4.2.3.4.	Carcinogenitatea (studiile de durată lungă, medie și scurtă)
4.2.3.5.	Toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării
4.2.3.6.	Toleranța locală
4.2.3.7.	Alte studii toxicologice
4.3.	<i>Referințe. Date bibliografice</i>
Modulul 5. DOCUMENTAȚIA CLINICĂ	
5.1.	<i>Cuprins</i>
5.2.	<i>Lista studiilor clinice (format tabelar)</i>
5.3.	<i>Rapoartele studiilor clinice</i>
5.3.1.	Rapoartele studiilor biofarmaceutice (raportul studiilor de biodisponibilitate, raportul studiilor comparative de biodisponibilitate și bioechivalență, raportul studiilor <i>in vivo in vitro</i> ; raportul studiilor pe metodele analitice și bioanalitice)
5.3.2.	Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane

5.3.3.	Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om
5.3.4.	Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om
5.3.5.	Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță
5.3.6.	Rapoartele experienței postautorizare
5.3.7.	Rapoartele de caz și listele individuale ale pacienților
5.4.	<i>Referințe. Date bibliografice</i>
<p>Notă:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Numerotarea în prezenta anexă este în conformitate cu compartimentele dosarului pentru autorizare în format DTC/CTD. 2. Documentația se sistematizează și se grupează în dosar pe module, numerotarea se face separat pe fiecare modul. 3. Documentația din dosar se prezintă în limbile română, engleză sau rusă. 4. La completarea secțiunilor marcate cu „*” ce vizează forma de prezentare, autentificarea, apostilarea sau supralegalizarea documentelor menționate în prezenta anexă se aplică prevederile pct. 23-28 din Regulamentului cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman. 	

CERINȚELE dosarului pentru autorizare

Secțiunea 1 Informații administrative

1. Pentru dosarul pentru autorizare trebuie să fie prezentat un cuprins detaliat al modulelor 1-5 în format DTC/CTD. Forma de prezentare a documentelor, inclusiv cerințele privind autentificarea, apostilarea sau supralegalizarea acestora se aplică în conformitate cu prevederile pct. 24-28 din Regulament.

2. Formularul de cerere se completează după cum urmează:

2.1. medicamentul care este obiectul cererii se identifică prin denumire și enumerarea substanței(lor) active împreună cu forma farmaceutică, calea de administrare, concentrația și forma de prezentare finală, inclusiv prin ambalaj;

2.2. se menționează numele și adresa solicitantului, a deținătorului împreună cu numele și adresele fabricantului și ale locurilor unde se realizează diferite etape ale fabricației (inclusiv producătorul produsului finit și producătorul(ii) substanței(lor) active);

2.3. solicitantul identifică tipul de cerere și precizează, de asemenea, mostrele care sunt prezentate;

2.4. la datele administrative se anexează:

2.4.1. certificatul produsului farmaceutic, conform recomandărilor OMS (în original) sau autorizația de punere pe piață a medicamentului în țara producătorului sau deținătorului (copia autentificată notarial, apostilată sau supralegalizată, după caz) sau autorizația de punere pe piață a medicamentului în cel puțin o țară, conform art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 cu privire la medicamente (în continuare – *Legea nr. 153/2025*);

2.4.2. autorizațiile de fabricație (copiile autentificate notarial, apostilate sau supralegalizate, după caz) și certificatul GMP pentru toți producătorii, inclusiv de substanță activă (se prezintă certificatul GMP sau certificatul de conformitate cu Ph. Eur. (CEP)), producere *in bulk* și producătorul/ii produsului finit (conform recomandărilor OMS), cu indicarea datei și rezultatelor ultimei inspecții (copia autentificată notarial, apostilată sau supralegalizată, după caz). Pentru producătorii care dispun de certificate GMP înregistrate în baza de date EudraGMDP nu se prezintă copiile acestor certificate pe suport hârtie. O referință la registrul electronic EudraGMDP este considerată suficientă;

2.4.3. informația despre înregistrări în alte țări, cu indicarea datei și a numărului autorizației de punere pe piață;

2.4.4. lista țărilor în care s-au depus cereri de autorizare;

2.4.5. conform formularului de cerere, solicitantul va furniza, în special, informații despre medicamentul care este obiectul cererii, baza legală a cererii, deținătorul medicamentului și producătorul(ii) propus(și), informații despre statutul de medicament orfan, recomandările științifice și programul de dezvoltare pediatrică de care, eventual, a beneficiat;

2.5. dacă legislația țării în care este fabricat produsul medicamentos nu prevede emiterea certificatului GMP și/sau a autorizației de fabricație, se prezintă unul dintre următoarele documente:

2.5.1. un document eliberat de către autoritatea de reglementare care confirmă că produsul medicamentos este fabricat în condiții GMP și o scrisoare de însoțire cu argumente plauzibile de imposibilitate a prezentării certificatului GMP și/sau a autorizației de fabricație cu referiri concrete la legislația din țara unde este fabricat produsul medicamentos;

2.5.2. declarația persoanei calificate (QP) ce confirmă conformitatea GMP a fabricației produsului medicamentos, însoțită de documente eliberate de către autoritatea de reglementare ce atestă statutul persoanei calificate (QP);

2.5.3. adițional la documentele prevăzute la subpct. 2.5.1 și 2.5.2, solicitantul are dreptul să prezinte și alte documente confirmative (de exemplu, pentru SUA – copia paginii de pe site-ul web oficial al *Food and Drug Administration* (FDA) care atestă înregistrarea producătorului în baza de date a acesteia).

3. Rezumatul caracteristicilor produsului se prezintă conform prevederilor art. 56 din Legea nr. 153/2025. Informațiile din RCP în limba română aprobate în România se acceptă în Republica Moldova, cu condiția ca aceleași serii de medicamente să fie comercializate simultan în ambele țări (producere comună pentru Republica Moldova și România), iar modificările la RCP, prospectul și etichetarea să fie prezentate în Republica Moldova după aprobare în România.

3.1. Pentru medicamentele menționate la art. 56 alin. (1) pct. 13) din Legea nr. 153/2025, în rezumatul caracteristicilor produsului se include triunghiul negru inversat, în conformitate cu cerințele tehnice prevăzute în anexa nr. 4 la Regulament.

4. Informațiile pentru consumator/pacient se prezintă conform prevederilor art. 98 din Legea nr. 153/2025:

4.1. prospectul întocmit în limba română, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului, este expus într-un limbaj clar și ușor de înțeles, permițând consumatorilor să acționeze corespunzător, după caz cu ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății. Prospectul poate fi prezentat în mai multe limbi, cu condiția ca în toate limbile informațiile sunt identice;

4.2. prospectul se prezintă separat pentru fiecare formă farmaceutică și concentrație, după caz (dacă există mai multe forme farmaceutice ce conțin

aceiași/aceleși principiu/ii activ/e);

4.3. informațiile privind prospectele în limba română aprobate în România se acceptă în Republica Moldova, cu condiția ca aceleași serii de medicamente să fie comercializate simultan în ambele țări (producere comună pentru Republica Moldova și România), iar modificările la RCP la prospect și etichetare să fie prezentate în Republica Moldova după aprobare în România;

4.4. pentru medicamentele menționate la art. 98 alin. (2) pct. 8) din Legea nr. 153/2025, în prospect se include triunghiul negru inversat, în conformitate cu cerințele tehnice prevăzute în anexa nr. 4 la Regulamentului cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman.

5. Informațiile privind etichetarea se prezintă conform prevederilor art. 96 din Legea nr. 153/2025:

8.1. pe ambalajele directe ale medicamentelor pentru terapie avansată se indică și:

8.1.1. codul unic al donării și codul unic al medicamentului;

8.1.2. în cazul medicamentelor pentru terapie avansată de uz autolog, identificatorul unic al pacientului, cu mențiunea „Numai pentru uz autolog”;

8.2. pe ambalajele exterioare ale medicamentelor homeopate se menționează „Medicament homeopat fără indicații terapeutice aprobate”.

6. Pentru medicamentele pentru care există o denumire comună internațională (DCI) unică în Republica Moldova, medicamente eliberate în baza prescripției medicale, medicamente de uz spitalicesc, medicamente pentru terapie specială, oncologice, boli rare, terapia de substituție, vaccinuri sau medicamente orfane etc., se acceptă prezentarea ambalajului direct și exterior în limba/limbile de circulație internațională/e și sunt scutite de prevederile prezentului Regulament, astfel încât:

6.1. informațiile privind etichetarea în limba română aprobate în România se acceptă în Republica Moldova cu condiția ca aceleași serii de medicamente să fie comercializate simultan în ambele țări (producere comună pentru Republica Moldova și România), iar modificările la RCP la prospect și etichetare să fie prezentate în Republica Moldova după aprobare în România.

7. Informațiile despre experți se prezintă după cum urmează:

10.1. experții furnizează rapoarte detaliate ale observațiilor lor asupra documentelor și informațiilor care constituie dosarul pentru autorizare și în special privind modulele 3, 4 și 5 (documentația chimică, farmaceutică și biologică și documentația nonclinică și clinică). Acestor experți li se cere să se refere la aspectele critice legate de calitatea medicamentului și de investigațiile efectuate pe animale și oameni, să scoată în evidență toate datele relevante pentru evaluare;

10.2. cerințele sunt satisfăcute prin furnizarea rezumatului de calitate, a unei prezentări generale nonclinice (datele din studiile efectuate pe animale) și a unei

prezentări generale clinice, care sunt localizate în modulul 2 al dosarului pentru autorizare. O declarație semnată de experți împreună cu informațiile despre nivelul lor educațional, de instruire și experiența profesională sunt prezentate în compartimentul informații administrative al dosarului pentru autorizare. Experții au calificare profesională sau tehnică corespunzătoare și relația profesională a expertului cu solicitantul se declară.

8. Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri:

8.1. informații pentru cererile bibliografice:

8.1.1. pentru autorizarea medicamentului de uz uman cu cerere bibliografică, solicitantul furnizează un document concis, care să rezume motivele și dovezile utilizate pentru a demonstra că substanța/substanțele active ale medicamentului au o utilizare bine stabilită, cu un nivel acceptabil de siguranță și eficacitate;

8.2. informații pentru cererile generice, „hibride” sau biosimilare;

8.2.1. pentru înregistrarea unui medicament generic, solicitantul prezintă în volum deplin modulele 1-3 ale dosarului în format DTC/CTD, iar modulele 4 și 5 vor fi înlocuite cu următoarea informație:

8.2.1.1. argumentarea apartenenței medicamentului la categoria de medicament generic în conformitate cu sistemul biofarmaceutic de clasificare;

8.2.1.2. materialele studiului de bioechivalență dintre produsul depus spre autorizare și medicamentul de referință. Nu vor fi furnizate studii de bioechivalență dacă solicitantul demonstrează că medicamentul generic îndeplinește criteriile relevante așa cum ele sunt definite în Ghidul de investigare a bioechivalenței al EMA. În cazul în care, conform ghidului menționat, bioechivalența poate fi prezumată, pe parcursul dosarului trebuie să fie abordată această scutire sub formă de raport (în rezumatele de ansamblu, prezentarea generală etc.);

8.2.1.3. datele care să dovedească faptul că siguranță și/sau eficacitatea diferitelor săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați ai substanței active sunt considerați aceeași substanță activă a medicamentului înregistrat (în caz de neprezentare a acestor date, substanța respectivă se va califica ca o nouă substanță activă);

8.2.1.4. publicații științifice cu referire la acest medicament;

8.2.1.5. materialele studiilor privind toxicitatea acută și cronică, materialele studiilor farmacodinamice comparative și/sau prezentarea datelor despre utilizarea clinică a medicamentului în țara producătoare, caracteristice formelor farmaceutice pentru care nu se efectuează studiile de bioechivalență;

8.2.2. dacă medicamentul nu se încadrează în definiția unui medicament generic sau dacă bioechivalența nu poate fi demonstrată prin studii de biodisponibilitate ori în cazul schimbării substanței(lor) active, a indicațiilor terapeutice, a concentrației, a formei farmaceutice sau a căii de administrare, în comparație cu medicamentul de referință, este necesară furnizarea rezultatelor testărilor nonclinice și a studiilor clinice corespunzătoare, acestea din urmă se referă la cerere-tip „hibrid”.

9. Evaluarea riscurilor pentru mediu se prezintă după cum urmează:

9.1. unde este cazul, cererile de autorizare includ o prezentare a evaluării riscului pentru mediu din cauza folosirii și/sau distrugerii medicamentului și să se facă propuneri privind recomandările corespunzătoare de etichetare. Riscul pentru mediu este legat de eliberarea medicamentelor care conțin sau constau din organisme modificate genetic (în continuare – *OMG*), în conformitate cu prevederile Legii nr. 152/2022 cu privire la reglementarea și controlul organismelor modificate genetic;

9.2. informațiile privind riscul pentru mediu se prezintă la compartimentul informații administrative pentru autorizare, cu următorul conținut:

9.2.1. introducere;

9.2.2. copia eventualei (eventualelor) aprobări în scris pentru diseminarea deliberată în mediu a *OMG* în scopuri legate de cercetare și dezvoltare;

9.2.3. informațiile referitoare la metodele de detectare și identificare, precum și codul unic al *OMG*, plus orice informații suplimentare referitoare la *OMG* sau la produsul respectiv, relevante pentru evaluarea riscului pentru mediu;

9.2.4. un raport de evaluare a riscurilor pentru mediu (ERM);

9.2.5. luându-se în considerare informațiile de mai sus și reportul de evaluare a riscurilor pentru mediu (ERM), o concluzie care propune o strategie corespunzătoare de gestionare a riscurilor, ce include, cu privire la *OMG* și la produsul în cauză, un plan de monitorizare după introducerea pe piață și identificarea tuturor informațiilor specifice care figurează în sumarul caracteristicilor produsului, pe eticheta și în prospectul însoțitor;

9.2.6. măsurile corespunzătoare pentru informarea publicului;

9.2.7. semnătura datată a autorului, informații despre pregătirea, formarea și experiența profesională a autorului și o declarație cu privire la relațiile autorului cu solicitantul.

Secțiunea a 2-a **Rezumate**

10. Prezenta secțiune are ca scop rezumarea datelor chimice, farmaceutice și biologice, a datelor nonclinice și a datelor clinice prezentate în modulele 3-5 în format DTC/CTD ale dosarului pentru autorizare și furnizarea rapoartelor.

11. Trebuie să fie prezentate și analizate aspectele critice, rezumatele factice, precum și să fie incluse formatele tabelare. Aceste rapoarte trebuie să prezinte referințe încrucișate la formatele tabelare sau la informațiile conținute în documentația principală prezentată în modulul 3 (documentația chimică, farmaceutică și biologică), modulul 4 (documentația nonclinică) și modulul 5 (documentația clinică) a dosarului pentru autorizare.

12. Rezumatele se elaborează în conformitate cu principiile generale și cerințele stabilite mai jos:

21.4. modulul 2 conține un cuprins global al documentației științifice prezentate în modulele 2-5 în format DTC/CTD;

21.5. introducerea conține informații privind clasa farmacologică, modul de acțiune și utilizarea clinică propusă pentru medicamentul pentru care se solicită autorizarea;

21.6. într-un rezumat global de calitate se prezintă o recenzie a informațiilor legate de datele chimice, farmaceutice și biologice. Se evidențiază parametrii și punctele critice esențiale privind aspectele de calitate, precum și justificarea în cazurile în care nu sunt urmate ghidurile relevante. Documentul urmărește domeniul de aplicare și planul datelor detaliate corespunzătoare, prezentate în compartimentul documentației chimice, farmaceutice și/sau biologice a dosarului pentru autorizare;

21.7. rezumatul nonclinic detaliat conține:

21.7.1. o examinare integrată și critică a evaluării nonclinice a medicamentului pe animale/*in vitro*. Se include analiza și justificarea strategiei de testare și a devierii de la ghidurile relevante;

21.7.2. cu excepția medicamentelor biologice, se include o evaluare a impurităților și a produselor de degradare, alături de efectele farmacologice și toxicologice potențiale ale acestora, precum și implicațiile diferențelor în chiralitate, forma chimică și profilul impurităților dintre compusul utilizat în studiile nonclinice și medicamentul propus pentru piață;

21.7.3. pentru medicamentele biologice se examinează comparabilitatea materialului folosit în studiile nonclinice, în studiile clinice și medicamentul care urmează să fie pus pe piață;

21.7.4. orice excipient nou face obiectul unei examinări de siguranță specifice;

21.7.5. caracteristicile medicamentului demonstrate prin studiile nonclinice se definesc clar, iar concluziile privind siguranța produsului destinat utilizării clinice la om se argumentează corespunzător;

21.8. rezumatul detaliat clinic conține:

15.5.1. o analiză critică a datelor clinice incluse în rezumatul clinic și în modulul 5 în format DTC/CTD a dosarului pentru autorizare, prezentând abordarea dezvoltării clinice a medicamentului, inclusiv conceptul studiului critic, deciziile referitoare la studii și realizarea acestora din urmă;

15.5.2. o prezentare a concluziilor clinice, incluzând limitările importante, precum și o evaluare a beneficiilor și riscurilor bazată pe concluziile studiilor clinice. Se cere o interpretare a modului în care concluziile privind eficacitatea și siguranța susțin doza propusă și indicațiile-țintă, precum și o evaluare a felului în care rezumatul caracteristicilor produsului și alte abordări vor optimiza beneficiile și vor asigura managementul riscului;

15.5.3. problemele de eficacitate și siguranță întâmpinate în dezvoltare și

aspectele nerezolvate se explică și se analizează corespunzător;

21.9. rezumatul nonclinic conține rezultatele studiilor farmacologice, farmacocinetice și toxicologice realizate pe animale/*in vitro*, care se prezintă ca rezumate scrise faptice și tabelare expuse în ordinea indicată în anexa nr. 2 la Regulament, conținutul dosarului pentru autorizare în format DTC/CTD;

21.10. rezumatul clinic conține:

15.7.1. rezumatul faptic detaliat al informațiilor clinice privind medicamentul care au fost incluse în modulul 5 în format DTC/CTD a dosarului pentru autorizare. Acesta include rezultatele tuturor studiilor biofarmaceutice, ale studiilor de farmacologie clinică și ale studiilor clinice de eficacitate și siguranță. Se cere o imagine a studiilor individuale;

15.7.2. informațiile clinice sunt prezentate în ordinea indicată în anexa nr. 2 la Regulament, în conținutul dosarului pentru autorizare în format DTC/CTD.

Secțiunea a 3-a

Informații chimice, farmaceutice și biologice pentru medicamentele care conțin substanțe chimice și/sau biologice active

13. Principiile și cerințele de bază conțin:

13.1. datele chimice, farmaceutice și biologice pentru substanța(le) activă(e) și pentru produsul finit, toate informațiile relevante cu privire la dezvoltarea, procesul de fabricație, caracterizarea, proprietățile, cerințele și operațiile controlului de calitate, stabilitatea, precum și o descriere a prezentării și compoziției produsului medicamentos finit;

13.2. două seturi principale de informații referitoare la substanța(le) activă(e) și la produsul medicamentos finit;

13.3. informații detaliate privind materiile prime și de start folosite în timpul operațiilor de fabricație a substanței(lor) active și excipienții încorporați în formularea produsului medicamentos finit;

13.4. toate procedurile folosite pentru fabricația și controlul substanței/substanțelor active și medicamentului finit se descriu cu suficiente detalii pentru a da posibilitatea repetării lor în analizele de control realizate la cererea AMDM. Toate procedurile de testare corespund nivelului progresului științific al momentului și sunt validate. Rezultatele studiilor de validare se prezintă, iar în cazul procedurilor de testare incluse în Farmacopeea europeană, descrierea se poate înlocui cu referințe detaliate adecvate pentru monografia/(le) și capitolul(ele) general(e);

13.5. monografiile Farmacopeei europene care se aplică tuturor substanțelor, formelor și preparatelor farmaceutice care rezultă din acestea;

13.6. în cazul în care o materie din Farmacopeea europeană a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurități ce nu sunt controlate în monografia Farmacopeei, se declară impuritățile respective și limitele maxime admise ale acestora și se descrie o metodă corespunzătoare de analiză. În cazurile în care o

specificație dintr-o monografie din Farmacopeea europeană ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calității substanței, AMDM va cere solicitantului mai multe specificații corespunzătoare și va informa autoritățile care răspund de farmacopeea în cauză. Solicitantul prezintă autorităților acelei farmacopei detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate;

13.7. metodele analitice incluse în Farmacopeea europeană pot fi prezentate prin trimitere detaliată la monografie(ii) și la capitolul(ele) general(e);

13.8. în cazul în care materiile prime și de start, substanța(le) activă(e) sau excipientul(ții) nu sunt descriși în Farmacopeea europeană, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de validarea metodelor analitice cuprinse în monografie;

13.9. dacă substanța activă și/sau materia primă/materiile prime și de start sau excipientul/excipientii este/sunt subiectul unei monografii a Farmacopeei europene, solicitantul poate să depună o cerere pentru un certificat de conformitate care, în cazul în care este acordat de Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor (*European Directorate for the Quality of Medicines* (în continuare – *EDQM*)), este prezentat în secțiunea relevantă a prezentului modul. Certificatele de conformitate cu o monografie a Farmacopeei europene înlocuiesc datele relevante ale secțiunilor corespunzătoare descrise în prezentul modul. Fabricantul oferă solicitantului asigurarea în scris că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către EDQM;

13.10. pentru o substanță activă bine definită, producătorul substanței active sau solicitantul poate prezenta:

13.10.1. descrierea detaliată a metodei de fabricație;

13.10.2. controlul calității pe parcursul procesului de fabricație; și

13.10.3. validarea procesului într-un document separat, transmis direct AMDM de către fabricantul substanței active, sub forma dosarului standard al substanței active (*Active Substance Master File (ASMF)*);

13.11. producătorul furnizează solicitantului toate datele care sunt necesare mai târziu pentru a-și asuma responsabilitatea în legătură cu medicamentul respectiv. Producătorul confirmă în scris solicitantului faptul că el se angajează să asigure reproductibilitatea de la serie la serie și să nu modifice procesul de fabricație sau specificațiile fără să-l informeze pe solicitant. Documentele și informațiile pentru susținerea cererii în cazul unei astfel de schimbări se furnizează AMDM, de asemenea, și solicitantului, în cazul în care ele privesc partea deschisă a dosarului standard al substanței active;

13.12. măsurile specifice privind prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale (materiale provenite de la rumegătoare): la fiecare etapă a procesului de fabricație, solicitantul demonstrează conformitatea materialelor folosite cu Norma privind stabilirea unor măsuri pentru prevenirea, controlul și eradicarea anumitor forme transmisibile de encefalopatie spongiformă, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 713/2024. Demonstrarea conformității cu Norma menționată se realizează fie prin prezentarea unui certificat de conformitate cu

monografia relevantă a Farmacopeei europene, care a fost acordat de către EDQM, fie prin prezentarea datelor științifice care să demonstreze această conformitate;

13.13. pentru agenții adventițiali, se prezintă informații privind riscul potențial de contaminare cu agenți adventițiali, fie că ei sunt nonvirali sau virali, astfel cum este prevăzut în ghidurile relevante, precum și în monografiile și capitolele generale relevante ale Farmacopeei europene;

13.14. orice aparat special și orice echipament care poate fi folosit în oricare etapă a procesului de fabricație și în operațiunile de control al medicamentului se descriu cu detaliile adecvate;

13.15. după caz și în cazul în care este necesar, se furnizează un marcaj impus de legislația națională referitoare la dispozitivele medicale.

14. Substanța(e) activă(e) conțin următoarele informații:

14.1. nomenclatura substanței active, inclusiv denumirea comună internațională (DCI-ul), denumirea din Farmacopeea europeană, dacă este relevantă, și denumirea chimică;

14.2. formula structurală, inclusiv stereochemia relativă și absolută, formula moleculară și masa moleculară relativă. Pentru medicamentele obținute prin biotehnologie, dacă este cazul, se prezintă schematic secvența aminoacizilor și masa moleculară relativă, iar pentru medicamentele biologice se prezintă lista cu proprietățile fizico-chimice și alte proprietăți relevante ale substanței active, inclusiv activitatea biologică;

14.3. prin materii de bază se înțelege totalitatea materiilor din care este fabricată sau extrasă substanța activă;

14.4. pentru medicamentele biologice, prin materii de bază se înțelege orice substanță de origine biologică, cum sunt microorganismele, organele și țesuturile de origine animală sau vegetală, celulele sau fluidele (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană ori animală, construcții celulare de biotehnologie (substraturi celulare, fie că sunt recombinante sau nu, inclusiv celule primare);

14.5. un medicament biologic este un produs a cărui substanță activă este o substanță biologică. O substanță biologică este o substanță care este produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și care necesită, pentru caracterizarea ei și pentru determinarea calității ei, o combinație de analize fizico-chimice și biologice, împreună cu procesul de fabricație și controlul acestuia. Sunt considerate medicamente biologice medicamentele imunologice și medicamentele derivate din sânge uman și plasmă umană, așa cum sunt definite în capitolul I, secțiunea a 2-a din Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman, medicamente realizate cu ajutorul unuia dintre următoarele procedee biotehnologice:

- tehnologia ADN-ului recombinant;
- expresia controlată a codificării genelor pentru proteine biologice active în procariote și eucariote, inclusiv celule transformate de mamifere;
- metode pe bază de hibridoame și anticorpi monoclonali;

- medicamentele pentru terapie avansată;

14.6. orice alte substanțe folosite pentru fabricația sau extracția substanței(lor) active, dar de la care substanța activă nu derivă direct, cum sunt reactivii, mediile de cultură, serul fetal de vițel, aditivii și tamponurile implicate în cromatografie sunt cunoscute ca materii prime.

15. Procesul de fabricație a substanței(lor) active conține următoarele informații:

15.1. descrierea procesului de fabricație a substanței(lor) active reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Pentru a descrie într-un mod adecvat procesul de fabricație și controlul procesului, se furnizează informațiile corespunzătoare stabilite în ghidurile publicate de către AMDM/EMA;

15.2. se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței(lor) active, identificându-se unde se folosește fiecare material în proces. Se prezintă atât informații privind calitatea și controlul acestor materiale, cât și informații care să demonstreze că materialele satisfac standardele corespunzătoare pentru utilizarea cărora sunt destinate;

15.3. materiile prime se enumeră, iar calitatea și controlul acestora este confirmat prin documente;

15.4. se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui fabricant, inclusiv ale contractorilor și adresa fiecărui loc de fabricație propus sau spațiul implicat în fabricare și testare;

15.5. pentru medicamentele biologice se aplică următoarele standarde suplimentare:

15.5.1. se descrie și se documentează originea și istoria materiilor de start;

15.5.2. referitor la măsurile specifice de prevenire a transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul demonstrează că substanța activă este conformă cu Norma privind stabilirea unor măsuri pentru prevenirea, controlul și eradicarea anumitor forme transmisibile de encefalopatie spongiformă, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 713/2024;

15.5.3. dacă se folosesc bănci de celule, se demonstrează că la nivelul de pasaj pentru fabricație și după aceasta, caracteristicile celulelor au rămas neschimbate;

15.5.4. materialele de sămânță, băncile de celule, amestecurile de ser sau de plasmă și alte materiale de origine biologică și, oricând este posibil, materialele din care ele sunt derivate sunt testate pentru agenți adventițiali;

15.5.5. dacă prezența agenților adventițiali potențial patogeni este inevitabilă, materialul respectiv este folosit numai în cazul în care procesarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea lor și aceasta este validată;

15.5.6. oricând este posibil, producția vaccinului se bazează pe un sistem-lot de sămânță și pe bănci de celule stabilizate. Pentru vaccinuri virale și bacteriene, caracteristicile agentului infecțios se demonstrează pe sămânță, în plus, pentru vaccinurile vii, stabilitatea caracteristicilor de atenuare se demonstrează pe

sămânță, dacă această dovadă nu este suficientă. Caracteristicile de atenuare se demonstrează și în etapa de fabricație;

15.5.7. pentru medicamentele derivate din sânge sau din plasmă umană, originea, criteriile și procedurile pentru colectarea, transportul și păstrarea materialului de start se descriu și se documentează conform prevederilor ordinului ministrului sănătății privind aprobarea cerințelor specifice pentru autorizarea de punere pe piață;

15.5.8. se descriu instalațiile și echipamentul de fabricație;

15.6. analizele și criteriile de acceptabilitate folosite la fiecare etapă critică, informațiile privind calitatea și controlul produșilor intermediari și studiile de validare și/sau de evaluare a procesului se prezintă în mod adecvat;

15.7. dacă prezența agenților adventițiali potențial patogeni este inevitabilă, materialul respectiv este folosit numai în cazul în care procesarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea lor și aceasta este validată în secțiunea care tratează evaluarea siguranței virale;

15.8. se prezintă o descriere și un comentariu asupra schimbărilor semnificative aduse procesului de fabricație în timpul dezvoltării și/sau asupra locului de fabricație a substanței active.

16. Caracterizarea substanței(lor) active conține următoarele informații:

16.1. date care evidențiază structura și alte caracteristici ale substanței(lor) active;

16.2. confirmări ale structurii substanței(lor) active bazate pe orice metode fizico-chimice și/sau imunochimice și/sau biologice, precum și informații privind impuritățile.

17. Controlul substanței(lor) active conține următoarele informații:

17.1. informații detaliate privind specificațiile folosite în controlul de rutină al substanței(lor) active, justificarea alegerii acestor specificații, metodele de analiză și validarea lor;

17.2. rezultatele controlului efectuat pe serii individuale fabricate în timpul dezvoltării.

18. Standardele și materialele de referință se descriu în detaliu. În cazul în care este relevant, se folosește materialul chimic și biologic de referință al Farmacopeei europene.

19. Se prezintă descrierea recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere a substanței active, precum și specificațiile acestora.

20. Stabilitatea substanței(lor) active conține următoarele informații:

20.1. rezumatul tipurilor de studii efectuate, al protocoalelor folosite și rezultatele acestor studii;

20.2. rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, incluzând informații privind procedurile analitice folosite pentru generarea datelor și validarea acestor proceduri;

20.3. după autorizare, protocolul privind stabilitatea postautorizare și angajamentul privind stabilitatea.

21. Descrierea și compoziția produsului medicamentos finit cuprinde următoarele informații:

21.1. descrierea medicamentului finit și a compoziției acestuia;

21.2. descrierea formei farmaceutice și compoziția cu toate componentele medicamentului finit, cantitatea acestora pe unitatea dozată, funcția componentelor sunt următoarele:

21.2.1. substanța(le) activă(e);

21.2.2. componenta excipientului/excipientilor, indiferent de natura lor sau de cantitatea folosită, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizanți, agenți de îngroșare, emulgatori, aromatizanti, corectori de gust etc.;

21.2.3. componentii destinați a fi ingerați sau administrați pacientului pe altă cale care acoperă medicamentul la exterior (capsule tari, capsule moi, capsule rectale, comprimate acoperite, comprimate filmate etc.);

21.2.4. orice date relevante privind tipul de recipient și, unde este cazul, modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu care va fi folosit sau administrat medicamentul și care vor fi furnizate împreună cu medicamentul;

21.3. „terminologia uzuală” care se utilizează în descrierea componentilor medicamentului, după cum urmează:

21.3.1. în privința substanțelor care figurează în Farmacopeea europeană sau conform farmacopeelor de referință aprobate în Republica Moldova, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

21.3.2. în privința altor substanțe, denumirea comună internațională (DCI) recomandată de către OMS sau, dacă aceasta nu există, desemnarea științifică exactă; substanțele care nu au DCI sau o desemnare științifică exactă, descrisă printr-o declarație despre modul în care au fost preparate și din ce au fost preparate, suplimentată, unde este cazul, cu orice detalii relevante;

21.3.3. în privința coloranților, desemnarea lor prin codul „E”, stabilit prin ordin al ministrului sănătății cu privire la listele de aditivi alimentari admiși pentru utilizare în produsele alimentare, inclusiv substanțele-suport admise în aditivi alimentari, enzime alimentare sau arome alimentare, precum și condițiile de utilizare a acestora;

21.4. în scopul redării compoziției cantitative a substanței(lor) active din medicamentul finit, este necesar, în funcție de forma farmaceutică respectivă, să se specifice masa sau numărul unităților de activitate biologică, fie pe unitatea de doză, fie pe unitatea de masă ori de volum a fiecărei substanțe active;

21.5. substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați se desemnează cantitativ prin masa lor totală și, dacă este necesar sau relevant, prin

masa entității sau a entităților active ale moleculei;

21.6. pentru medicamentele ce conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri de autorizare în Republica Moldova, declararea cantitativă a unei substanțe active care este o sare sau un hidrat se exprimă sistematic în termenii masei entității sau a entităților active din moleculă. Toate medicamentele autorizate ulterior în Republica Moldova conțin compoziția lor declarată în același fel pentru aceeași substanță activă;

21.7. pentru substanțele care nu sunt definite molecular, se folosesc unitățile de activitate biologică. În cazul în care o unitate internațională de activitate biologică a fost definită de către OMS, aceasta este cea care este folosită. În cazul în care nu a fost definită nicio unitate internațională, unitățile de activitate biologică se exprimă astfel încât să furnizeze informații lipsite de ambiguitate asupra activității substanțelor prin folosirea, unde este cazul, a unităților Farmacopeei europene.

22. Dezvoltarea farmaceutică conține informații privind:

22.1. studiile de dezvoltare efectuate, pentru a stabili că o anumită formă farmaceutică, o formulare, un anumit proces de fabricație, un recipient și sistem de închidere, anumite atribute microbiologice și instrucțiuni de folosire sunt adecvate scopului pentru care sunt destinate, astfel cum este specificat în dosarul pentru autorizare;

22.2. studiile descrise, care sunt distincte de analiza de control de rutină, efectuate conform specificațiilor. Parametrii critici ai formulării și atributele procesului care influențează reproductibilitatea seriei, performanțele medicamentului și calitatea medicamentului se identifică și se descriu. Datele suplimentare de susținere, când este cazul, se referă la documentația nonclinică din dosarul pentru autorizare (rapoartele studiului nonclinic) și din modulul 5 (rapoartele studiului clinic) ale dosarului pentru autorizare, după cum urmează:

22.2.1. compatibilitatea substanței active cu excipienții, precum și caracteristicile-cheie fizico-chimice ale substanței active care influențează realizarea produsului finit sau compatibilitatea diferitelor substanțe active una cu alta, în cazul produselor în combinație, se confirmă prin documente;

22.2.2. alegerea excipienților, în special în legătură cu funcțiile respective ale acestora, și concentrația lor se confirmă prin documente;

22.2.3. se furnizează o descriere a dezvoltării produsului finit, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propusă;

22.2.4. orice supradozare în formulare/formulări este justificată;

22.2.5. în ceea ce privește proprietățile fizico-chimice și biologice, orice parametru relevant pentru performanța produsului finit se prezintă și se confirmă prin documente;

22.2.6. selectarea procesului de fabricație, precum și diferențele dintre procesul/procesele de fabricație folosit/folosite pentru a produce seriile clinice esențiale și procesul folosit pentru fabricația medicamentului finit;

22.2.7. caracterul adecvat al recipientului și al sistemului de închidere folosit pentru păstrare, transport și utilizare a produsului finit se confirmă prin documente, astfel încât se ia în considerare o posibilă interacțiune între medicament și recipient;

22.2.8. atributele microbiologice ale formei farmaceutice referitoare la produsele nesterile și sterile sunt conforme și sunt susținute cu documente conform prevederilor Farmacopeei europene;

22.2.9. pentru a furniza informații adecvate și de susținere în vederea etichetării, compatibilitatea produsului finit cu solventul/solvenții de reconstituire sau cu dispozitivele de dozare se confirmă prin documente.

23. Procesul de fabricație a produsului finit conține următoarele informații:

23.1. descrierea metodei de fabricație care însoțește cererea pentru autorizare prezintă o imagine adecvată a naturii operațiilor folosite;

23.2. în acest scop, descrierea metodei de fabricație include cel puțin:

23.2.1. menționarea diferitelor etape de fabricație, incluzând controalele de proces și criteriile corespunzătoare de acceptabilitate, astfel încât să se poată face o evaluare dacă procesele folosite la fabricarea formei farmaceutice ar putea produce o schimbare nefavorabilă a componentelor;

23.2.2. în cazul fabricării continue, detalii complete privind precauțiile întreprinse pentru a asigura omogenitatea produsului finit;

23.2.3. studii experimentale pentru validarea procesului de fabricație, unde se folosește o metodă nonstandard de fabricație sau unde acesta este esențial pentru produs;

23.2.4. pentru medicamentele sterile, detalii ale proceselor de sterilizare și/sau procedurile aseptice folosite;

23.2.5. o formulă detaliată a seriei;

23.3. numele, adresa și responsabilitatea fiecărui fabricant, incluzând contractorii, și fiecare loc de fabricație propus sau instalație folosită la fabricație și testare;

23.4. informații referitoare la analizele de control ale produsului care se efectuează într-o etapă intermediară a procesului de fabricație, în vederea asigurării consistenței procesului de fabricație, astfel încât:

23.4.1. aceste analize sunt esențiale pentru verificarea conformității medicamentului cu formula, în cazul în care, în mod excepțional, un solicitant propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit, care nu include dozarea tuturor substanțelor active (sau a tuturor excipienților supuși aceluiași exigente ca și substanțele active);

23.4.2. se procedează la fel în cazul în care controlul de calitate al produsului finit depinde de controlul din timpul procesului, în special dacă medicamentul este, în esență, definit de metoda lui de preparare;

23.5. se prezintă descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare pentru etapele critice sau pentru dozările critice folosite în procesul de fabricație.

24. Controlul excipienților întrunește următoarele cerințe:

24.1. toate materialele necesare în scopul fabricației excipientului(lor) se listează, identificându-se unde se folosește fiecare material în proces, se prezintă informații privind calitatea și controlul acestor materiale, precum și informații care să demonstreze că materialele întrunesc standardele adecvate scopului pentru care sunt destinate;

24.2. coloranții îndeplinesc cerințele prevăzute în Regulamentului sanitar privind aditivii alimentari, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 229/2013;

24.3. pentru fiecare excipient, specificațiile și justificările lor se prezintă detaliat, precum și procedurile analitice se descriu și se validează corespunzător;

24.4. se acordă o atenție specială excipienților de origine animală sau umană;

24.5. cu privire la măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul demonstrează pentru excipienți că medicamentul este fabricat în conformitate cu Norma privind stabilirea unor măsuri pentru prevenirea, controlul și eradicarea anumitor forme transmisibile de encefalopatie spongiformă, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 713/2024;

24.6. demonstrarea conformității poate fi făcută prin depunerea fie, preferabil, a unui certificat de conformitate cu monografia relevantă pentru encefalopatiile spongiforme animale transmisibile din Farmacopeea europeană, fie prin prezentarea datelor științifice care să demonstreze această conformitate;

24.7. cerințele pentru controlul excipienților noi, care includ:

24.7.1. pentru excipientul sau excipienții folosiți prima dată într-un medicament sau pentru o cale nouă de administrare, detaliile complete ale fabricației, ale caracterizării și controalelor cu referire la susținerea datelor de securitate, atât nonclinice, cât și clinice, se prezintă în conformitate cu formatul descris anterior pentru substanța activă;

24.7.2. un document care conține informații chimice, farmaceutice și biologice detaliate, prezentate în modulul 3 (documentația de calitate) al dosarului de autorizare, respectând structura și ordinea prevăzute pentru substanța activă;

24.7.3. informații privind excipientul sau excipienții noi într-un document autonom, urmărindu-se formatul descris în secțiunile anterioare, iar în cazul în care solicitantul diferă de fabricantul noului excipient, respectivul document autonom este pus la dispoziția solicitantului pentru a fi depus la AMDM;

24.7.4. informații suplimentare privind studiile de toxicitate cu noul excipient se prezintă în modulul documentației nonclinice a dosarului pentru autorizare;

24.7.5. informații cu privire la studiile clinice, care se prezintă în modulul 5 al dosarului pentru autorizare.

25. Controlul produsului medicamentos finit

Pentru controlul medicamentului finit, o serie a medicamentului este o entitate care cuprinde toate unitățile unei forme farmaceutice care sunt fabricate

din aceeași cantitate inițială de material și care au suferit aceleași serii de operații de fabricație și/sau sterilizare sau, în cazul unui proces de fabricație continuu, toate unitățile fabricate într-o perioadă de timp dată.

Dacă nu există o justificare adecvată, deviația maximă acceptabilă în conținutul substanței active din produsul finit nu depășește $\pm 5\%$ la data fabricației.

Trebuie să fie prezentate informații detaliate privind specificațiile (la eliberare și pe perioada de valabilitate), justificarea alegerii lor, metodele de analiză și validarea lor.

26. Standardele sau materialele de referință folosite pentru testarea medicamentului finit se identifică și se descriu în detaliu.

27. Recipientul și sistemul de închidere ale produsului medicamentos finit trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:

27.1. se prezintă o descriere a recipientului/recipientelor și sistemului(lor) de închidere, incluzând identitatea fiecărui material de ambalaj direct și specificațiile acestuia;

27.2. specificațiile trebuie să includă descrierea și identificarea metodelor care nu corespund unei farmacopei (cu validarea);

27.3. pentru materialele nefuncționale de ambalare exterioară trebuie furnizată doar o scurtă descriere, iar pentru materialele funcționale de ambalare exterioară trebuie furnizate informații suplimentare.

28. Stabilitatea produsului medicamentos finit trebuie să îndeplinească următoarele cerințe:

28.1. să fie prezentate în rezumat tipurile de studii efectuate, protocoalele folosite și rezultatele studiilor;

28.2. să fie prezentate într-un format corespunzător rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, incluzând informații privind procedurile analitice folosite pentru generarea datelor și validarea acestor proceduri, iar în cazul vaccinurilor, să fie prezentate (unde este cazul) informații privind stabilitatea cumulativă;

28.3. să fie furnizate protocolul de stabilitate postautorizare și angajamentul privind stabilitatea.

Secțiunea a 4-a **Rapoartele nonclinice**

29. Principiile generale și cerințele fundamentale cuprind:

29.1. testele farmacologice și toxicologice care prezintă:

29.1.1. toxicitatea potențială a produsului și efectele toxice periculoase sau nedorite care apar în condițiile propuse de utilizare la om. Acestea sunt evaluate în relație cu condiția patologică implicată;

29.1.2. proprietățile farmacologice ale produsului, atât în relație calitativă,

cât și cantitativă, cu utilizarea propusă la om. Toate rezultatele sunt credibile și de aplicabilitate generală. Oricând este cazul, sunt folosite proceduri matematice și statistice la proiectarea metodelor experimentale și la evaluarea rezultatelor;

29.2. informațiile necesare specialiștilor clinicieni privind potențialul terapeutic și toxicologic al produsului;

29.3. pentru medicamentele biologice, inclusiv cele imunologice, precum și pentru produsele derivate din plasmă sau sânge uman, cerințele prevăzute în prezenta secțiune se aplică în funcție de specificul fiecărui produs. Programul de testare se elaborează și se justifică de către solicitant;

29.4. programul de testare, în care se iau în considerare următoarele:

29.4.1. testele care implică administrarea repetată a produsului se concep astfel încât să țină cont de posibila inducție de anticorpi și de potențiala interferență cu aceștia;

29.4.2. funcția de reproductivă, toxicitatea embriofetală și perinatală, precum și potențialul mutagen și carcinogen. În situația în care sunt implicate alte componente decât substanțele active, validarea procesului de eliminare a acestora poate substitui efectuarea studiilor respective;

29.5. investigațiile privind toxicologia și farmacocinetica acestuia, în cazul unui excipient folosit pentru prima dată în domeniul farmaceutic;

29.6. examinarea toxicologică a produșilor de degradare, unde există o posibilitate de degradare semnificativă în timpul păstrării unui medicament.

30. Studiul farmacologic se desfășoară pe două direcții principale:

30.1. se investighează și se descriu acțiunile corespunzătoare utilizării terapeutice propuse. În măsura posibilităților, se utilizează teste recunoscute și validate *in vivo* și *in vitro*. Tehnicile experimentale noi se descriu în detaliu, astfel încât reproducerea lor să fie posibilă. Rezultatele se exprimă în termeni cantitativi, prin curbe doză-efect, curbe timp-efect sau prin alte metode echivalente. Ori de câte ori este cazul, se efectuează comparații cu datele existente pentru substanțele cu acțiune terapeutică similară;

30.2. solicitantul investighează potențialele efecte farmacodinamice nedorite ale substanței asupra funcțiilor fiziologice. Aceste investigații sunt realizate la expuneri în domeniul terapeutic și peste acesta. Tehnicile experimentale, dacă nu sunt proceduri standard, se descriu detalii, încât să permită reproducerea lor, și investigatorul le stabilește validitatea. Orice modificare suspectată a răspunsurilor rezultate din administrarea repetată a substanței se investighează;

30.3. pentru interacțiunea farmacodinamică a medicamentului se efectuează teste privind asocierea substanțelor active, ținând cont de premisele farmacologice sau de indicațiile terapeutice. În primul caz, studiul farmacodinamic demonstrează interacțiunile care ar putea face asocierea valoroasă în utilizarea terapeutică. În al doilea caz, când justificarea științifică pentru asociere se face prin experiment terapeutic, investigarea stabilește dacă efectele așteptate de la asociere sunt

demonstrate la animale și este investigată cel puțin importanța oricăror efecte colaterale.

31. Farmacocinetica include următoarele aspecte:

31.1. farmacocinetica reprezintă studiul evoluției substanței active și a metabolizării acesteia în organism, incluzând procesele de absorbție, distribuție, metabolizare (biotransformare) și excreție;

31.2. studiile aferente acestor procese se efectuează prin metode fizice, chimice sau biologice, precum și prin observarea activității farmacodinamice a substanței acestor faze diferite, care poate fi efectuată, în principal, prin metode fizice, chimice sau biologice, precum și prin observarea activității farmacodinamice reale a substanței însăși;

31.3. informațiile cu privire la distribuție și eliminare sunt necesare în toate cazurile în care astfel de date sunt indispensabile pentru a determina dozajul la om și în cazul substanțelor chimioterapice (antibiotice etc.) și al substanțelor a căror utilizare depinde de efectele lor nonfarmacodinamice (de exemplu, numeroși agenți de diagnostic etc.);

31.4. pot fi realizate studii *in vitro*, cu avantajul folosirii materialului uman pentru comparație cu materialul animal (de exemplu, legare de proteine, metabolism, interacțiune medicament-medicament);

31.5. este necesară investigația farmacocinetică a tuturor substanțelor active. În cazul combinațiilor noi de substanțe cunoscute, care au fost investigate conform prevederilor prezentelor cerințe, studiile farmacocinetice nu sunt cerute dacă testele de toxicitate și experimentările terapeutice justifică omiterea acestora;

31.6. programul farmacocinetic este conceput astfel încât să permită compararea și extrapolarea dintre animal și om.

32. Toxicologia se desfășoară prin analiza următoarelor domenii:

32.1. *toxicitatea după doză unică*, care include următoarele aspecte:

32.1.1. testul de toxicitate după doză unică are ca obiect evaluarea calitativă și cantitativă a reacțiilor toxice apărute în urma unei singure administrări a substanței active sau a combinației de substanțe active conținute în medicament, în proporțiile și forma fizico-chimică în care acestea sunt prezente în produsul finit;

32.1.2. testul de toxicitate după doză unică este realizat conform ghidurilor relevante publicate de EMA;

32.2. *toxicitatea după doze repetate*, care include următoarele aspecte:

32.2.1. testele de toxicitate după doze repetate se concep astfel încât să evidențieze eventualele modificări fiziologice și/sau anatomopatologice induse de administrarea repetată a substanței active ori a combinațiilor de substanțe active și să determine corelația acestora cu dozajul administrat;

32.2.2. se efectuează două tipuri de teste: unul pe termen scurt, cu durata de două până la patru săptămâni, și unul pe termen lung, durata acestuia fiind stabilită în funcție de condițiile de administrare clinică. Scopul testului pe termen lung

constă în identificarea potențialelor efecte adverse relevante pentru studiile clinice. Durata și condițiile de efectuare se stabilesc în conformitate cu ghidurile EMA;

32.3. *genotoxicitatea*, care include următoarele aspecte:

32.3.1. studiile privind potențialul mutagenic și clastogenic urmăresc evidențierea modificărilor pe care o substanță le poate produce în materialul genetic al celulelor sau indivizilor. Substanțele cu potențial mutagen prezintă risc pentru sănătate, deoarece pot induce mutații în celulele de reproducere, generând tulburări ereditare, precum și mutații somatice, inclusiv cele asociate dezvoltării cancerului;

32.3.2. aceste studii sunt obligatorii pentru orice substanță nouă;

32.4. *potențialul carcinogenic*, care include următoarele aspecte:

32.4.1. se solicită teste care să evidențieze efectele carcinogenice. Acestea se efectuează pentru medicamentele destinate utilizării clinice de lungă durată, fie continuu, fie intermitent;

32.4.2. aceste studii sunt, de asemenea, recomandate pentru medicamentele care ridică suspiciuni privind potențialul carcinogenic, cum ar fi cele aparținând aceleiași clase sau având structură chimică similară ori pentru care rezultatele testelor de toxicitate după doze repetate sugerează un risc;

32.4.3. studiile nu sunt necesare pentru compușii dovediți ca fiind genotoxici neechivoc, deoarece aceștia sunt considerați carcinogeni trans-specii și implică un risc evident pentru om. Totuși, dacă un astfel de medicament este destinat administrării de lungă durată, se poate impune efectuarea unui studiu suplimentar pentru detectarea efectelor tumorigene precoce;

32.5. *toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării*, care include următoarele aspecte:

32.5.1. investigarea potențialelor efecte dăunătoare asupra funcției de reproducere masculine sau feminine și asupra descendenților se efectuează prin teste adecvate și validate;

32.5.2. studiile includ evaluarea efectelor asupra funcției de reproducere la adulți, analiza efectelor toxice și teratogene în toate etapele dezvoltării, de la concepție până la maturitatea sexuală, și investigarea efectelor latente în cazul în care medicamentul este administrat în timpul sarcinii;

32.5.3. omiterea acestor studii este justificată în mod adecvat;

32.5.4. în funcție de utilizarea indicată pentru medicament, sunt justificate studii suplimentare care să se adreseze dezvoltării, în cazul în care medicamentul se administrează copiilor;

32.5.5. studiile de toxicitate embriofetală se efectuează, de regulă, pe două specii de mamifere, dintre care una nerozătoare. Studiile peri- și postnatale se realizează pe cel puțin o specie. În cazul în care metabolismul unei specii este similar cu cel al omului, includerea acesteia este recomandată. Se recomandă ca una dintre speciile utilizate să coincidă cu cea folosită în studiile de toxicitate după doze repetate;

32.5.6. la elaborarea proiectului studiului se ia în considerare nivelul actual al cunoștințelor științifice la data depunerii cererii;

32.6. *toleranța locală*, care include următoarele aspecte:

32.6.1. studiile de toleranță locală au ca scop determinarea gradului în care medicamentele (substanțele active și excipienții) sunt tolerate la nivelul locului de administrare, în condițiile utilizării clinice propuse. Strategia de testare se stabilește astfel încât efectele mecanice sau fizico-chimice ale administrării să poată fi diferențiate de efectele toxicologice sau farmacodinamice;

32.6.2. testarea se efectuează cu preparatul aflat în dezvoltare pentru utilizare la om, folosind același vehicul și/sau excipienți pentru grupurile de control. Dacă este cazul, se includ substanțe de referință pozitive;

32.6.3. proiectarea testelor de toleranță locală (alegerea speciilor, durata, frecvența și calea de administrare a dozelor) se stabilește în funcție de obiectivele studiului și de condițiile propuse pentru administrarea clinică. Evaluarea reversibilității leziunilor locale se efectuează în cazul în care este relevantă;

32.6.4. studiile pe animale sunt substituite de teste *in vitro* validate, cu condiția ca rezultatele testelor să fie de calitate și utilitate comparabile în vederea evaluării siguranței;

32.6.5. potențialul de sensibilizare al substanțelor chimice care se aplică pe piele (de exemplu, cutanat, rectal, vaginal) sunt evaluate pe cel puțin unul dintre sistemele de testare disponibile în mod curent (determinarea pe cobai sau testul ganglionului limfatic local).

Secțiunea a 5-a **Rapoartele studiilor clinice**

33. Schema generală a documentației clinice se prezintă conform anexei nr. 2 la Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman.

34. Principii generale și cerințe includ următoarele aspecte:

34.1. studiile clinice se efectuează în conformitate cu prevederile Regulamentului privind studiile clinice cu medicamente. Desfășurarea acestora asigură formarea unei opinii științifice valide și temeinic fundamentate privind faptul dacă medicamentul propus îndeplinește criteriile pentru acordarea autorizației de punere pe piață. Rezultatele tuturor studiilor clinice favorabile sau nefavorabile se comunică integral;

34.2. studiile clinice se inițiază numai după efectuarea testelor farmacologice și toxicologice corespunzătoare realizate pe animale, conform cerințelor compartimentului de documentație nonclinic al dosarului pentru autorizare. Cercetătorul se familiarizează cu rezultatele studiilor farmacologice și toxicologice, iar solicitantul îi pune la dispoziție broșura cercetătorului, care conține toate informațiile relevante disponibile anterior inițierii studiului (date chimice, farmaceutice, biologice, toxicologice, farmacocinetice și farmacodinamice, precum și rezultatele studiilor clinice preliminare)., solicitantul prezintă, la cerere, rapoarte farmacologice și toxicologice complete.

Pentru materialele de origine umană sau animală se asigură măsurile necesare privind prevenirea transmiterii agenților infecțioși înainte de inițierea studiului;

34.3. deținătorul asigură păstrarea documentelor esențiale ale studiului clinic (inclusiv formularele raportului de caz), altele decât dosarele medicale ale subiecților, pentru o perioadă de:

34.3.1. cel puțin 15 ani de la terminarea sau întreruperea studiului; sau

34.3.2. cel puțin doi ani de la acordarea ultimei autorizări; sau

34.3.3. cel puțin doi ani de la întreruperea oficială a dezvoltării clinice a produsului pentru investigație clinică;

34.4. dosarele medicale ale subiecților sunt păstrate în conformitate cu legislația aplicabilă și cu perioada maximă permisă de spital, de instituție sau de practica privată;

34.5. documentele sunt păstrate pentru o perioadă mai lungă, dacă acest lucru este impus de normele legale aplicabile sau prin acord cu sponsorul. Este responsabilitatea sponsorului să informeze spitalul, instituția sau practica privată despre momentul când nu mai este necesar să fie păstrate aceste documente;

34.6. sponsorul sau proprietarul datelor păstrează toată documentația care aparține studiului atâta timp cât produsul este autorizat. Această documentație conține:

34.6.1. protocolul care include argumentele, obiectivele, proiectarea statistică și metodologia studiului, cu condițiile în care este realizat și condus, și detaliile produsului pentru investigație clinică, ale produsului de referință și/sau placebo utilizat;

34.6.2. procedurile standard de operare;

34.6.3. toate opiniile scrise privind protocolul și procedurile; broșura cercetătorului;

34.6.4. formularele raportului de caz privind fiecare subiect al studiului; raportul final;

34.6.5. certificatul sau certificatele de audit, dacă sunt disponibile;

34.6.6. raportul final este păstrat de către sponsor sau de către proprietarul subsecvent pentru o perioadă de cinci ani după ce medicamentul nu mai este autorizat;

34.7. pentru studiile realizate în Republica Moldova, deținătorul face toate aranjamentele necesare pentru arhivarea documentației conform prevederilor Regulamentul privind studiile clinice;

34.8. orice schimbare a proprietarului datelor se justifică prin documente corespunzătoare;

34.9. toate datele și documentele se prezintă autorităților competente la cerere;

34.10. informațiile din documentația fiecărui studiu clinic include suficiente detalii pentru evaluarea obiectivă a rezultatelor, cuprinzând:

34.10.1. protocolul ce conține argumentele, obiectivele și proiectarea statistică, precum și metodologia studiului, cu precizarea condițiilor în care este

realizat și condus, și detalii ale produsului pentru investigație clinică folosit;

34.10.2. certificatul sau certificatele de audit dacă sunt disponibile;

34.10.3. lista cercetătorului/cercetătorilor și pentru fiecare cercetător se prezintă numele, adresa, funcțiile, calificările și activitățile clinice, statul unde a fost realizat studiul clinic, ansamblul informațiilor cu privire la fiecare pacient, incluzând formularele raportului de caz pentru fiecare subiect al studiului;

34.10.4. raportul final semnat de cercetător și, pentru studiile multicentrice, de toți cercetătorii sau de cercetătorul coordonator (principal);

34.11. informațiile privind studiile clinice anterioare se prezintă AMDM. În acord cu AMDM, solicitantul poate omite parțial unele date, însă documentația completă se prezintă integral la solicitarea autorității;

34.12. în concluziile privind dovezile experimentale, cercetătorul formulează o opinie privind siguranța, toleranța și eficacitatea medicamentului în condiții normale de utilizare, indicând și recomandările privind doza, durata tratamentului, contraindicațiile, precauțiile și manifestările clinice posibile ale supradozajului. Pentru studiile multicentrice, opinia finală se formulează de către cercetătorul principal în numele tuturor centrelor participante;

34.13. observațiile clinice sunt rezumate pentru fiecare studiu, indicându-se:

34.13.1. numărul și sexul subiecților tratați;

34.13.2. selecția și distribuția după vârstă a grupului de pacienți de investigat și testele comparative;

34.13.3. numărul de pacienți retrași prematur din studii și motivele acestei retrageri;

34.13.4. dacă au fost realizate studii controlate în condițiile de mai sus, situațiile în care grupul de control nu a primit niciun tratament; a primit placebo; a primit alt medicament cu efect cunoscut; a primit alt tratament decât terapia cu medicamente;

34.13.5. frecvența reacțiilor adverse observate;

34.13.6. detaliile privind pacienții care prezintă risc crescut (de exemplu vârstnici, copii, femei în timpul sarcinii ori menstruației sau a căror condiție fiziologică ori patologică solicită o atenție specială);

34.13.7. parametrii sau criteriile de evaluare a eficacității și rezultatele în termenii acestor parametri;

34.13.8. evaluarea statistică a rezultatelor când aceasta este cerută de proiectarea studiilor și de factorii variabili implicați;

34.14. cercetătorul prezintă întotdeauna observațiile lui cu privire la:

34.14.1. orice semne de obișnuință, dependență sau dificultate în dezobișnuirea pacienților de medicament;

34.14.2. orice interacțiuni care au fost observate cu alte medicamente administrate concomitent;

34.14.3. criteriile care au determinat excluderea unor pacienți din studiu;

34.14.4. orice deces care a apărut în timpul studiului sau în perioada următoare;

34.15. pentru combinațiile noi de substanțe medicamentoase se prezintă aceleași tipuri de informații ca și pentru medicamentele noi, demonstrând siguranța și eficacitatea combinației;

34.16. omisiunea totală sau parțială a datelor se justifică științific dacă în timpul studiului apar rezultate neprevăzute, se efectuează teste farmacologice și toxicologice suplimentare, iar concluziile se revizuiesc în mod corespunzător;

34.17. pentru medicamentele destinate administrării pe termen lung se prezintă informații privind eventualele modificări ale acțiunii farmacologice în urma administrării repetate și justificarea stabilirii dozei corespunzătoare pentru tratamente de durată.

35. Rapoartele studiilor biofarmaceutice includ următoarele aspecte:

35.1. se prezintă rapoartele studiilor de biodisponibilitate, de biodisponibilitate comparativă, de bioechivalență, rapoartele privind corelarea *in vitro* – *in vivo*, precum și descrierea metodelor bioanalitice și analitice utilizate;

35.2. se efectuează evaluarea biodisponibilității, după caz, pentru demonstrarea bioechivalenței medicamentelor generice.

36. Rapoartele studiilor farmacocinetice care utilizează biomateriale umane includ următoarele aspecte:

36.1. în sensul prezentelor Cerințe, „biomaterialele umane” desemnează proteine, celule, țesuturi și materiale înrudite, derivate din surse umane, utilizate *in vitro* sau *ex vivo* pentru determinarea proprietăților farmacocinetice ale substanțelor medicamentoase;

36.2. se prezintă rapoartele studiilor de legare de proteine plasmatică, ale studiilor de metabolizare hepatică și de interacțiuni ale substanței active, precum și rapoartele altor studii care folosesc biomateriale umane.

37. Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om includ următoarele aspecte:

37.1. se descriu caracteristicile farmacocinetice esențiale (absorbția (viteza și intensitatea), distribuția, metabolismul și excreția);

37.2. se prezintă caracteristicile cu relevanță clinică, inclusiv implicațiile cinetice pentru regimul de dozaj (în special pentru pacienții cu risc) și diferențele relevante între om și speciile animale utilizate în programul de dezvoltare;

37.3. pe lângă studiile farmacocinetice standard cu prelevări multiple, se pot utiliza analize farmacocinetice populaționale bazate pe prelevare dispersată în cadrul studiilor clinice, pentru evaluarea contribuțiilor factorilor intrinseci și extrinseci la variabilitatea relației doză-răspuns farmacocinetic;

37.4. se prezintă rapoartele studiilor de farmacocinetică și de tolerabilitate inițială la subiecți sănătoși și la pacienți, rapoartele studiilor privind efectele factorilor intrinseci/extrinseci, precum și rapoartele analizelor farmacocinetice populaționale;

37.5. dacă medicamentul este destinat pentru administrarea concomitentă cu alte medicamente, se prezintă informații privind testele de coadministrare efectuate pentru a documenta posibilele modificări ale acțiunii farmacologice;

37.6. se investighează interacțiunile farmacocinetice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe.

38. Rapoartele studiilor de farmacodinamie la om includ următoarele aspecte:

38.1. efectele farmacodinamice corelate cu eficacitatea se demonstrează prin relația doză-răspuns și durata acesteia, justificarea dozajului și a condițiilor de administrare, precum și mecanismul de acțiune;

38.2. se descrie acțiunea farmacodinamică nelegată de eficacitate;

38.3. demonstrarea efectelor farmacodinamice la om nu poate fi suficientă în sine pentru a justifica concluziile privind orice potențial efect terapeutic specific;

38.4. în cazul administrării concomitente uzuale cu alte medicamente, se prezintă informații despre testele de coadministrare efectuate pentru a evidenția posibilele modificări ale acțiunii farmacologice;

38.5. se investighează interacțiunile farmacodinamice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe.

39. Rapoartele studiilor de eficacitate și securitate includ următoarele aspecte:

39.1. studiile clinice sunt efectuate ca „studii clinice controlate”, dacă este posibil „randomizate”, și, după cum este cazul, versus efectul placebo și versus un medicament stabilit cu valoare terapeutică dovedită. Orice altă metodologie de lucru este justificată. Tratamentul grupurilor de control poate varia de la caz la caz și poate depinde, de asemenea, de considerațiile etice și de aria terapeutică. Astfel, se poate ca în anumite cazuri să fie mai pertinent să se compare eficacitatea unui nou medicament cu aceea a unui medicament stabilit cu valoare terapeutică dovedită decât cu efectul placebo;

39.2. în măsura în care este posibil, în special în studiile în care efectul unui medicament nu poate fi măsurat obiectiv, se aplică metode de randomizare și de aplicare a procedurii „orb”;

39.3. protocolul include descrierea completă a metodelor statistice, justificarea mărimii eșantionului (inclusiv calculul puterii statistice), nivelul de semnificație utilizat și definirea unității statistice. Măsurile de control ale subiectivismului, în special randomizarea, se documentează. Un eșantion mare nu substituie un design controlat corespunzător;

39.4. datele de securitate se analizează în conformitate cu ghidurile publicate de către Comisia Europeană și se acordă o atenție specială evenimentelor care duc la modificarea dozei sau la necesitatea unui tratament concomitent a reacțiilor adverse grave, a reacțiilor care duc la retragere și decese. Sunt identificați oricare pacienți sau grupuri de pacienți cu risc crescut cărora li se acordă o atenție specială,

pacienți potențial vulnerabili care sunt prezenți în număr mic (de exemplu copii, femei însărcinate, vârstnici vulnerabili, oameni cu anomalii marcante ale metabolismului sau excreției etc.). Se explică implicațiile asupra posibilelor utilizări ale medicamentului;

39.2. se prezintă rapoartele studiilor clinice necontrolate, analizele integrate ale datelor din mai multe studii și orice alte rapoarte clinice relevante.

40. Dacă medicamentul este autorizat în alte state, se prezintă informații privind reacțiile adverse observate pentru medicamentul în cauză și pentru medicamentele care conțin aceeași substanță activă sau aceleași substanțe active, corelate cu ratele de utilizare.

41. Formularele rapoartelor de caz și listele cu date individuale ale pacienților se prezintă în conformitate cu ghidurile relevante ale EMA, în aceeași ordine ca și în rapoartele studiilor clinice, cu indexarea corespunzătoare a fiecărui studiu.

**Cerințele privind monitorizarea suplimentară
a medicamentelor și utilizarea simbolului
triunghiului negru inversat**

1. În conformitate cu prevederile art. 56 alin. (1) pct. 13) și art. 98 alin. (2) pct. 8) din Lege nr. 153/2025, AMDM stabilește și publică pe site-ul său web oficial lista medicamentelor supuse unei monitorizări suplimentare în Republica Moldova.

2. Lista publicată de către AMDM include legături directe către prospectul medicamentului și către rezumatul planului de management al riscului.

3. Medicamentele care conțin substanțe active noi sau care sunt medicamente biologice rămân incluse în lista prevăzută la pct. 1 pentru o perioadă de cinci ani de la data autorizării. Celelalte medicamente, autorizate sub rezerva îndeplinirii unor condiții specifice, sunt eliminate din listă numai după îndeplinirea integrală a studiilor și a condițiilor stabilite de către AMDM.

4. Lista medicamentelor supuse unei monitorizări suplimentare în Republica Moldova se actualizează anual.

5. Pentru medicamentele prevăzute la art. 56 alin. (1) pct. 13) și art. 98 alin. (2) pct. 8) din Legea nr. 153/2025, triunghiului negru inversat se include în rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect în conformitate cu următorul model:



6. Triunghiul negru inversat este proporțional cu dimensiunea caracterelor textului standardizat care urmează, iar fiecare latură are o lungime minimă de 5 mm.

Anexa nr. 5
la Regulamentul cu privire la autorizarea
medicamentelor de uz uman

Tabel sintetic al procedurilor de autorizare a medicamentelor

Tipul procedurii	Domeniul de aplicare	Termenul maxim	Documentele principale	Observații
1	2	3	4	5
<p>1. Procedura generală (secțiunea 1 pct. 32-63)</p>	<p>Medicamentele care nu întrunesc condițiile pentru procedurile simplificată, colaborativă, accelerată sau condiționată.</p> <p><i>Aplicabilă:</i> medicamentelor inovative, medicamentelor generice, medicamentelor biologice, medicamentelor biosimilare, medicamentelor hibride, combinațiilor fixe, medicamentelor cu utilizare medicală bine stabilită (în baza consimțământului informat sau bibliografice)</p>	<p>210 zile (conform art. 60 alin. (5) din Legea nr. 153/2025.</p> <p>Se exclude perioada de „stop-cronometru” pentru răspunsurile solicitantului</p>	<p>Conform anexei nr. 1 (Formularul cererii) și anexei nr. 2 (Conținutul dosarului CTD):</p> <ul style="list-style-type: none"> - cererea de autorizare completată; - dosarul complet în format CTD (modulele 1-5) ; - RCP și prospectul în limba română ; - machetele grafice color ale ambalajelor – Certificatul produsului farmaceutic (CPP) sau autorizația din țara fabricantului/deținătorului; - certificatele GMP pentru toți producătorii implicați; - autorizația de fabricație - mostrele de produs, depuse după avizul pozitiv privind evaluarea calității, conform pct. 15; - substanțele de referință, conform pct. 15; - dovada achitării tarifului 	<p>Evaluarea completă a calității, siguranței și eficacității.</p> <p>Controlul de laborator: obligatoriu pentru medicamentele fabricate și înregistrate în țări care nu se încadrează în categoriile prevăzute la pct. 43, cu excepția următoarelor cazuri:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medicamentele autorizate de EMA sau în statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025; • medicamentele fabricate în unități care dețin certificatul GMP emis de către autoritățile din state participante la PIC/S; • medicamentele precalificate de OMS, cu condiția identității dosarului; • medicamentele pentru care se solicită reînnoirea autorizației de punere pe piață, în lipsa modificărilor privind parametrii de calitate și în cazul în care produsul nu a fost rebutat la etapa de import (pct. 43-44). <p>Termene interne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • validarea cererii: 10 zile de la încasarea tarifului (pct. 34); • expertiza realizată de grupul de experți: până la 45 de zile (pct. 39); • analiza efectuată de LCCM: până la 30 de zile (pct. 42);

1	2	3	4	5
				<p>•mecanismul „stop-cronometru”: răspunsul solicitantului în termen de 90 de zile, cu posibilitatea prelungirii cu 30 de zile (pct. 48).</p> <p>Întreruperea procedurii: Procedura de autorizare se întrerupe după două notificări consecutive fără răspuns satisfăcător din partea solicitantului, în cazul unui rezultat negativ al analizei de laborator sau în cazul refuzului efectuării inspecției (pct. 49)</p>
<p>2. Procedura simplificată (secțiunea a 2-a, pct. 64-71)</p>	<p>a) Medicamente tradiționale din plante (art. 59 alin. (2) din Legea 153/2025):</p> <ul style="list-style-type: none"> conforme cu o monografia aprobată de EMA sau de autoritățile competente din statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025; sau care conțin substanțe vegetale, preparate din plante sau combinații ale acestora incluse în lista aprobată prin ordin al ministrului sănătății (pct. 66); <p>b) Medicamente homeopate (art. 58 alin. (3) din Legea 153/2025);</p> <p>c) Medicamente autorizate în țările menționate la art. 1 alin. (3) din Legea 153/2025 (pct. 67): pentru care dosarul depus este identic cu cel acceptat de EMA sau de autoritățile competente din statele de referință</p>	<p>Conform art. 61 alin. (2) din Legea nr. 153/2025, care nu stabilește un termen exact; pct. 64 din prezentul Regulament face trimitere la această prevedere. În practică, termenul de examinare este semnificativ mai scurt decât cel aplicabil procedurii generale</p>	<p>Pentru medicamentele tradiționale din plante și medicamentele homeopate:</p> <ul style="list-style-type: none"> cererea de autorizare; modulul 1 al dosarului în format CTD; datele privind calitatea (modulul 3); datele privind utilizarea tradițională, după caz; rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul în limba română; machetele ambalajelor. <p>Pentru medicamentele autorizate în statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025:</p> <ul style="list-style-type: none"> cererea de autorizare; ultimul dosar acceptat de EMA sau de autoritățile competente din statele de referință; declarația pe proprie răspundere privind identitatea dosarului; certificatul produsului farmaceutic (CPP) sau autorizația de punere pe piață; certIFICATELE GMP; autorizația de fabricație; rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) în limba română; proiectul prospectului pentru pacient în limba română; machetele ambalajelor (pct. 67) 	<p>Validarea: 10 zile lucrătoare de la achitare (pct. 69).</p> <p>Particularități:</p> <ul style="list-style-type: none"> dosarul trebuie să fie identic cu cel autorizat de autoritatea de referință, fapt confirmat prin declarația pe proprie răspundere (subpct. 67.2); nu se efectuează expertiză completă, ci verificarea identității dosarului; cererea se respinge, dacă documentația prezentată nu corespunde cerințelor stabilite (pct. 70); procedura se întrerupe dacă se constată neconformitatea cu tipul procedurii solicitate (pct. 71). <p>Refuzul pentru medicamentele tradiționale din plante (pct. 66.2) poate interveni în cazul:</p> <ul style="list-style-type: none"> compoziției necorespunzătoare; existenței unui risc pentru sănătate; datelor insuficiente privind utilizarea tradițională; calității farmaceutice nedemonstrate

1	2	3	4	5
<p>3. Procedura condiționată (secțiunea a 3-a, pct. 73-80)</p>	<p>Două subtipuri:</p> <p>a) Procedura condiționată în situații de urgență (pct. 73):</p> <ul style="list-style-type: none"> •se aplică medicamentelor autorizate prin procedură de urgență de către OMS (EUL), EMA sau de către autoritățile din statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025; •se aplică în conformitate cu prevederile Legii nr. 248/2025 privind managementul situațiilor de criză și ale Legii nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice; •solicitantul este Ministerul Sănătății; •nu se percepe tarif pentru autorizare; <p>b) Procedura condiționată generală (pct. 74–79):</p> <ul style="list-style-type: none"> •se aplică în cazul unei documentații incomplete privind datele clinice; •raportul risc/beneficiu este evaluat pozitiv; •aplicabilă în situații ce vizează protecția sănătății publice, în conformitate cu art. 62 alin. (2)-(6) din Legea nr. 153/2025 	<p>a) Procedura condiționată în situații de urgență:</p> <ul style="list-style-type: none"> •termenul maxim de 10 zile lucrătoare, inclusiv adoptarea deciziei de către Comisia Medicamentului (subpct. 72.7); •ordinul AMDM privind autorizarea se emite în termen de 1 zi lucrătoare după avizul pozitiv al Comisiei Medicamentului (subpct. 72.8); <p>b) Procedura condiționată generală:</p> <ul style="list-style-type: none"> •termenul de examinare este cel prevăzut pentru procedura generală •(210 zile); •validarea cererii se efectuează concomitent cu evaluarea dosarului (pct. 76) 	<p>Pentru situații de urgență:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cererea de autorizare depusă de către Ministerul Sănătății; • acces la dosarul OMS în baza unui acord de confidențialitate (subpct. 72.4) sau utilizarea informațiilor publice disponibile pe site-urile web oficiale ale OMS, EMA sau ale altor autorități competente (subpct. 72.6); • AMDM utilizează informațiile disponibile public; • nu se percepe taxă de autorizare (pct. 72.3). <p>Pentru procedura condiționată generală:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dosarul similar celui depus în procedura generală, dar cu date clinice incomplete; • justificarea incompletitudinii datelor clinice; • planul privind îndeplinirea condițiilor stabilite pentru completarea datelor 	<p>Valabilitatea autorizației (situații de urgență):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 an (subpct. 72.9); • prelungirea este posibilă o singură dată, pentru cel mult 1 an, dacă OMS, EMA sau autoritățile competente au adoptat o decizie relevantă (subpct. 72.10); • după expirare, menținerea medicamentului pe piață este posibilă numai prin depunerea unei noi cereri în cadrul unei proceduri standard (subpct. 72.11); • autorizația se retrage dacă noi date demonstrează că beneficiile nu mai depășesc riscurile (subpct. 72.12). <p>Pentru procedura condiționată generală:</p> <ul style="list-style-type: none"> • autorizația este emisă cu condiții și termene-limită stabilite de către AMDM • (pct. 75); • deținătorul este obligat să îndeplinească aceste condiții (pct. 74); • validarea cererii se efectuează concomitent cu evaluarea dosarului (pct. 76); • obiecțiile formulate sunt comunicate solicitantului pentru remediere până la expirarea termenului stabilit (pct. 78); • solicitantul poate formula observații în termen de 30 de zile de la comunicarea obligațiilor (pct. 79)
<p>4. Procedura colaborativă (secțiunea a 4-a, pct. 80-96)</p>	<p>Exclusiv pentru medicamentele precalificate de OMS (pct. 80):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AMDM încheie un acord de colaborare cu OMS pentru a avea acces la dosarul medicamentului 	<p>Maximum 45 de zile (conform art. 61 alin. (3) din Legea nr. 153/2025) (pct. 80)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cererea de autorizare prin procedură colaborativă; • dosarul însoțit de: <ul style="list-style-type: none"> - declarația pe proprie răspundere privind statutul medicamentului ca produs precalificat de către OMS; - declarația pe proprie răspundere privind identitatea 	<p>Verificarea identității dosarului:</p> <ul style="list-style-type: none"> • coordonatorii desemnați verifică, în termen de 14 zile lucrătoare, identitatea dosarului depus cu dosarul precalificat de către OMS (pct. 84);

1	2	3	4	5
	<p>(pct. 82);</p> <ul style="list-style-type: none"> • deținătorul sau reprezentantul legal al acestuia depune dosarul însoțit de declarațiile privind identitatea acestuia cu dosarul precalificat de OMS (pct. 81) 		<p>dosarului depus cu dosarul precalificat de către OMS - (pct. 81);</p> <ul style="list-style-type: none"> • accesul AMDM la dosarul precalificat este asigurat prin acordul de colaborare încheiat cu OMS (pct. 82); • dovada achitării tarifului de autorizare. 	<ul style="list-style-type: none"> • în cazul constatării unor neconformități, obiecțiile sunt comunicate solicitantului, stabilindu-se un termen pentru remediere (pct. 85); • procedura se întrerupe dacă obiecțiile nu sunt înlăturate după o notificare (pct. 86); • procedura se întrerupe, cu informarea solicitantului și a OMS în termen de 10 zile, în cazul în care se constată că dosarul nu este identic cu cel precalificat (pct. 87). <p>Valabilitatea autorizației:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inițial: 5 ani; • după reînnoire: valabilitate pe perioadă nedeterminată, în conformitate cu procedura colaborativă (pct. 90). <p>Tarifele:</p> <p>tarifele se aprobă în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 348/2014 (pct. 91).</p> <p>Controlul calității:</p> <p>LCCM nu efectuează controlul calității în cadrul acestei proceduri (pct. 92).</p> <p>Variații postautorizare:</p> <p>variațiile sunt declarate obligatorii în conformitate cu variațiile aprobate de către OMS și sunt verificate de coordonatorii desemnați pentru procedura colaborativă (pct. 93-96).</p>
<p>5. Procedura accelerată (secțiunea a 5-a, pct. 97-113)</p>	<p>Medicamentele aprobate de către:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMA, prin procedura centralizată; • autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene, prin procedura descentralizată, procedura de 	<p>Maximum 10 zile lucrătoare (conform art. 61 alin. (4) din Legea nr. 153/2025) (pct. 99)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • cererea de autorizare prin procedură accelerată; • certificatul produsului farmaceutic (CPP) sau autorizația de punere pe piață emisă de către autoritatea de referință; • certificatele GMP pentru toți producătorii implicați; • rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și machetele 	<p>Evaluarea comparativă în 10 zile lucrătoare:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verificarea identității medicamentului (substanța activă, forma farmaceutică, concentrația și calea de administrare); - verificarea identității deținătorului; - verificarea documentelor justificative prezentate (pct. 105-106).

1	2	3	4	5
	<p>recunoaștere mutuală sau procedura națională;</p> <ul style="list-style-type: none"> • autoritățile competente din statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 (pct. 98). <p>Categoriile eligibile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medicamente orfane; • medicamente de uz pediatric; • medicamentele pentru terapie avansată (pct. 100). <p>Principiu: procedura se bazează pe recunoașterea evaluărilor privind calitatea, siguranța și eficacitatea, efectuate de către autoritățile de referință (pct. 97)</p>		<p>ambalajelor aprobate de autoritatea de referință;</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospectul pentru pacient în limba română; • declarația pe proprie răspundere privind identitatea dosarului depus cu cel aprobat de autoritatea de referință; • documentele care atestă îndeplinirea cerințelor naționale privind farmacovigilența, inclusiv desemnarea persoanei responsabile la nivel local, precum și dovada achitării tarifelor aplicabile (pct. 103) 	<p>Identitatea dosarului: deținătorul trebuie să fie identic cu cel aprobat de către autoritatea de referință (pct. 98).</p> <p>Obiecții posibile: obiecțiile pot fi formulate în cazul existenței unor neconformități privind identitatea medicamentului, a lipsei documentelor obligatorii, a neîndeplinirii cerințelor administrative naționale, a aspectelor legate de farmacovigilență sau a unor motive specifice Republicii Moldova (pct. 107).</p> <p>Valabilitatea autorizației:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inițial: 5 ani • după reînnoire, pe o perioadă nelimitată (conform procedurii accelerate) (pct. 109). <p>Tarifele: aprobate de Guvern (pct. 110).</p> <p>LCCM: nu efectuează controlul calității (pct. 111).</p> <p>Suspendarea/retragerea automată: dacă EMA/autoritățile UE/țările menționate la art. 1 alin. (3) din Legea 153/2025 cu privire la medicamente, decid suspendarea/retragerea (pct. 113)</p>

Notă explicativă

Procedurile descrise în prezenta anexă au rol orientativ și sintetizează domeniul de aplicare, termenele și principalele cerințe documentare pentru fiecare tip de procedură de autorizare. Dispozițiile detaliate privind condițiile și documentația necesară sunt stabilite în articolele corespunzătoare din prezentul Regulament.

REGULAMENTUL

cu privire la aprobarea variațiilor postautorizare

Prezentul Regulament transpune parțial art. 1-6; art. 13a-13f; art. 19-24; Anexele I-IV din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 334 din 12 decembrie 2008, CELEX: 32008R1234, astfel cum a fost modificat ultima oară prin Regulamentul delegat (UE) 2024/1701 al Comisiei din 11 martie 2024.

I. DISPOZIȚII GENERALE

Secțiunea 1

Obiectul și domeniul de aplicare

1. Prezentul Regulament stabilește dispozițiile privind examinarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele acordate în conformitate cu prevederile capitolelor III și IV din Legea nr. 153/2025 cu privire la medicamente (în continuare – *Legea nr. 153/2025*) și ale Regulamentului cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman.

2. Prezentul Regulament nu se aplică transferurilor unei autorizații de punere pe piață de la un deținător de autorizație de punere pe piață (în continuare – deținător) la altul.

3. În sensul prezentului Regulament, termenul variație este sinonim cu termenul modificare.

4. În sensul prezentului Regulament se aplică noțiunile prevăzute în Legea nr. 153/2025, precum și următoarele noțiuni:

4.1. *expertiză specializată a variațiilor* – proces de cercetare complexă a documentației depuse în susținerea variațiilor, pentru evaluarea plenitudinii, autenticității și veridicității datelor și documentelor incluse în dosarul de variații, efectuat de către experți desemnați, în urma căruia se stabilește corespunderea sau necorespunderea documentației și autenticitatea acesteia;

4.2. *extindere a unei autorizații de punere pe piață* (în continuare – *extindere*) – modificare care este menționată în anexa nr. 1 și care îndeplinește condițiile stabilite în aceasta;

4.3. *modificare de importanță minoră de tip IA* – modificare care are doar un impact minim sau niciun impact asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului în cauză;

4.4. *modificare de importanță majoră de tip II* – modificare care nu reprezintă o extindere și care poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză;

4.5. *modificare de importanță minoră de tip IB* – modificare care nu este nici modificare de importanță minoră de tip IA, nici modificare de importanță majoră de tip II și nici extindere;

4.6. *restricție urgentă din motive de siguranță* – modificare provizorie a termenelor autorizăției de punere pe piață ca urmare a unor noi informații care afectează utilizarea în siguranță a medicamentului;

4.7. *validarea cererii* – evaluarea materialelor depuse în vederea confirmării prezenței documentelor și a datelor necesare pentru efectuarea expertizei dosarului produsului medicamentos propus pentru aprobarea variațiilor.

Secțiunea a 2-a **Clasificarea modificărilor**

5. În raport cu orice modificare care nu reprezintă o extindere, se aplică clasificarea prevăzută în anexa nr. 2.

6. O modificare care nu reprezintă o extindere și a cărei clasificare este nedeterminată după aplicarea normelor prevăzute în prezentul Regulament, ținând cont de ghidul menționat la pct. 9, precum și, acolo unde este relevant, de orice recomandări emise în conformitate cu prevederile secțiunii a 4-a, se consideră, din oficiu, o modificare minoră de tip IB.

7. Prin derogare de la pct. 6, o modificare care nu reprezintă o extindere și a cărei clasificare este nedeterminată după aplicarea normelor prevăzute în prezentul Regulament se consideră o modificare de importanță majoră de tip II în următoarele cazuri:

7.1 la cererea deținătorului, atunci când prezintă modificarea;

7.2 în cazul în care Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (în continuare – *AMDM*) concluzionează, în urma evaluării validității unei notificări în conformitate cu pct. 26, 27 și 28 și luând în considerare recomandările emise în conformitate cu prevederile secțiunii a 4-a, că modificarea poate avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză.

8. În cazul în care o modificare implică revizuirea Rezumatului caracteristicilor produsului, a machetei de ambalaj direct și exterior sau a prospectului, această revizuire se consideră parte integrantă a respectivei

modificări și nu necesită depunerea unei cereri separate pentru modificarea postautorizare.

Secțiunea a 3-a

Ghidul de aplicare a procedurilor privind examinarea variațiilor

9. Directorul AMDM aprobă prin ordin, în baza orientărilor Comisiei Europene privind examinarea variațiilor, ghidul referitor la clasificarea modificărilor, procedurile aplicabile prevăzute în capitolele II și III, precum și cerințele privind documentația aferentă acestor proceduri.

10. Ghidul menționat la pct. 9 se actualizează periodic, ținând cont de evoluțiile cadrului normativ al Uniunii Europene și de actualizarea orientărilor Comisiei Europene de aplicare a procedurilor privind examinarea variațiilor.

Secțiunea a 4-a

Recomandări privind modificările neprevăzute

11. Înainte de transmiterea unei modificări a cărei clasificare nu este prevăzută în prezentul Regulament, deținătorul poate solicita de la AMDM o recomandare privind clasificarea modificării în temeiul art. 15 din Legea nr. 153/2025. Recomandarea trebuie să fie în conformitate cu ghidul menționat la pct. 9.

12. Recomandarea se emite de către AMDM în termen de 60 de zile de la primirea solicitării și se transmite deținătorului.

13. Înainte de examinarea unei modificări a cărei clasificare nu este prevăzută în prezentul Regulament, AMDM solicită Comisiei medicamentului o recomandare privind clasificarea modificării.

Secțiunea a 5-a

Proceduri speciale

14. Pentru produsele aprobate prin procedura de autorizare simplificată și prin procedura de autorizare accelerată, notificările și variațiile se depun la AMDM, după aprobarea acestora în țara de referință, indicată în declarația pe proprie răspundere a deținătorului.

15. Pentru produsele aprobate spre comercializarea simultană a seriilor cu producere comună pentru Republica Moldova și România, variațiile/notificările, în cazul variațiilor de tip IA, notificate și necontestate în termenul legal de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România se

recunosc automat în Republica Moldova. Deținătorul notifică AMDM și prezintă copia documentelor relevante (notificarea/anunțul), în vederea actualizării condițiilor autorizației de punere pe piață în Republica Moldova.

II. MODIFICĂRI ALE AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Secțiunea 1

Procedura de notificare a modificărilor de importanță minoră de tip IA

16. În cazul efectuării unei modificări minore de tip IA, deținătorul transmite către AMDM o notificare care conține elementele menționate în anexele nr. 4 și 5.

17. Pentru toate modificările minore de tip IA, notificarea este transmisă în termen de 12 luni de la punerea în aplicare a modificării sau se prezintă ca parte a grupării modificărilor, în conformitate cu secțiunea a 4-a.

18. Prin derogare de la pct. 17, notificarea se transmite imediat după punerea în aplicare a modificării, în cazul modificărilor minore care necesită notificare imediată, pentru asigurarea supravegherii continua a medicamentului în cauză.

19. Dacă la etapa de validare se constată că notificarea îndeplinește cerințele menționate la pct. 16, 17 și 18, AMDM confirmă primirea unei notificări valabile și emite contul de plată, conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către AMDM.

20. În cazul în care la etapa de validare se constată că notificarea nu îndeplinește cerințele menționate la pct. 16, 17 și 18, AMDM solicită furnizarea elementelor stipulate în anexa nr. 4.

21. În termen de 30 de zile de la confirmarea încasării sumei în contul AMDM, se întreprind măsurile menționate la pct. 49-52.

22. În cazul în care notificarea necesită completări la etapa de expertiză specializată, AMDM solicită furnizarea unor informații suplimentare, cu suspendarea procedurii până la recepționarea materialelor solicitate.

23. În termen de 30 de zile de la primirea solicitării, deținătorul transmite către AMDM informația corespunzătoare.

24. Dacă deținătorul nu răspunde solicitării în conformitate cu pct. 22 și 23 sau informația este incompletă, notificarea se consideră respinsă.

25. În cazul în care a fost transmisă informația solicitată, AMDM o evaluează în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și se întreprind măsurile menționate în secțiunea a 5-a.

Secțiunea a 2-a **Procedura de notificare a modificărilor** **de importanță minoră de tip IB**

26. Deținătorul transmite AMDM o notificare care conține elementele prevăzute în anexele nr. 4 și 5.

27. În cazul în care la etapa de validare se constată că notificarea îndeplinește cerința prevăzută la pct. 26, AMDM confirmă primirea unei notificări valabile și emite contul de plată, conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

28. În cazul în care la etapa de validare se constată că notificarea nu îndeplinește cerința menționată la pct. 26, AMDM solicită furnizarea elementelor prevăzute în anexa nr. 4.

29. AMDM evaluează notificarea depusă în cadrul expertizei specializate, în vederea acceptării acesteia, în termen de 30 de zile de la data confirmării plății.

30. În cazul în care notificarea este acceptată de către AMDM, se întreprind măsurile menționate la pct. 55-58.

31. În cazul în care AMDM consideră că notificarea necesită completări, solicită deținătorului furnizarea unor informații suplimentare, cu suspendarea procedurii până la recepționarea materialelor solicitate.

32. În termen de 30 de zile de la primirea solicitării, deținătorul transmite către AMDM informația corespunzătoare.

33. Dacă deținătorul nu răspunde solicitării în conformitate cu pct. 31 și 32 sau informația este incompletă, notificarea se respinge.

34. În cazul în care a fost transmisă informația solicitată, AMDM o evaluează în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și se întreprind măsurile menționate la pct. 55-58.

35. Prezenta secțiune nu se aplică în cazul în care o cerere de modificare de tip IB este transmisă în cadrul unui grup care include o modificare de tip II și nu conține o extindere. Într-un astfel de caz, se aplică procedura aprobării prealabile, prevăzută în secțiunea a 3-a.

36. Prezenta secțiune nu se aplică în cazul în care o cerere de modificare de tip IB este transmisă în cadrul unui grup care include o extindere. Într-un astfel de caz, se aplică procedura de la pct. 69 și 70.

Secțiunea a 3-a

Procedura aprobării prealabile a modificărilor de importanță majoră de tip II

37. Deținătorul transmite către AMDM o cerere care conține elementele menționate în anexele nr. 4 și 5.

38. Dacă la etapa de validare se constată că cererea îndeplinește cerințele menționate la pct. 37, AMDM confirmă primirea unei cereri valabile și emite contul de plată, conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

39. Dacă la etapa de validare se constată că cererea nu îndeplinește cerințele menționate la pct. 37, AMDM solicită completarea acesteia cu elementele prevăzute în anexa 4.

40. În termen de 60 de zile de la confirmarea încasării sumei în contul AMDM, se încheie evaluarea.

41. Prin derogare de la pct. 40, la solicitarea deținătorului, evaluarea variației poate fi realizată prin procedură urgentată, în termen de până la 10 zile lucrătoare, conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

42. AMDM reduce perioada prevăzută la pct. 40, ținând cont de urgența procedurii, sau o extinde la 90 de zile pentru modificările care privesc schimbarea sau adăugarea indicațiilor terapeutice sau pentru grupuri de modificări, în conformitate cu pct. 49.

43. În cadrul perioadelor prevăzute la pct. 40 și 42, AMDM solicită deținătorului furnizarea unor informații suplimentare, ca urmare a expertizei specializate, într-un termen de 60 de zile, dacă informația prezentată nu este completă.

44. Procedura se suspendă până la furnizarea informațiilor suplimentare, iar AMDM extinde perioada menționată la pct. 40 și 42, la solicitarea în scris a deținătorului.

45. În termen de 30 zile de la încheierea evaluării, se aplică măsurile prevăzute în secțiunea a 5-a.

46. Prevederile prezentei secțiuni nu se aplică în cazul în care o cerere de modificare de tip II este transmisă în cadrul unui grup care include o extindere. Într-un astfel de caz, se aplică procedura din secțiunea 1 a capitolului III.

Secțiunea a 4-a

Acceptarea automată a variațiilor aprobate de către autoritatea de referință

47. Pentru medicamentele autorizate în Republica Moldova prin procedura accelerată, variațiile, indiferent de clasificarea acestora, aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului sau de către autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene, de către statele prevăzute la art. 1 alin. (3) din Legea nr. 153/2025 se acceptă de către AMDM pe baza notificării (cererii) și a dovezii aprobării de către autoritatea de referință.

48. Variațiile de tip IA pot fi implementate imediat de către deținătorul autorizației de punere pe piață, iar notificarea către AMDM se transmite în termen de maximum 12 luni de la implementare sau imediat pentru variațiile IA-IN.

49. AMDM aprobă automat variațiile menționate la pct. 47 în termen de 15 zile de la primirea notificării, în cazul depunerii complete și conforme a actelor.

50. Deținătorul depune la AMDM o notificare a variației, însoțită de:

- 50.1. copia deciziei autorității de referință privind aprobarea variației;
- 50.2. versiunile actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului, prospectului și etichetării, aprobate de către autoritatea de referință;
- 50.3. traducerea în limba română a documentelor prevăzute la pct. 50.2, după caz;
- 50.4. analiza impactului asupra specificului național, dacă este relevant.

51. AMDM verifică conformitatea documentației și poate recunoaște variația fără reevaluarea completă a datelor științifice privind calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului.

52. Pentru produsele aprobate spre comercializarea simultană a seriilor cu producere comună pentru Republica Moldova și România, variațiile/notificările

aprobate sau, în cazul variațiilor de tip IA, notificate și necontestate în termenul legal de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România se recunosc automat în Republica Moldova. Deținătorul notifică AMDM și prezintă copia documentelor relevante (notificarea autorității din România), pentru actualizarea condițiilor autorizației de punere pe piață în Republica Moldova.

Secțiunea a 5-a **Gruparea modificărilor autorizațiilor de punere pe piață**

53. În cazul în care sunt notificate sau solicitate mai multe modificări, pentru fiecare modificare solicitată se transmite către AMDM o notificare sau o cerere separată în funcție de tipul modificării, în conformitate cu secțiunile 1, a 2-a și a 3-a sau cu secțiunea 1 din capitolul III.

54. Prin derogare de la pct. 53, în cazul în care mai multe modificări ale termenilor aceleiași autorizații de punere pe piață sunt transmise simultan către AMDM, acestea se pot include într-o singură transmitere, cu condiția încadrării lor în unul dintre cazurile prevăzute în anexa nr. 3.

55. Transmiterea menționată la pct. 54 se efectuează prin intermediul:

55.1. unei singure notificări, în conformitate cu secțiunea a 2-a, în cazul în care cel puțin una dintre modificări este o modificare minoră de tip IB, iar celelalte modificări sunt modificări minore;

55.2. unei singure cereri, în conformitate cu secțiunea a 3-a, în cazul în care cel puțin una dintre modificări este o modificare majoră de tip II și niciuna dintre modificări nu reprezintă o extindere;

55.3. unei singure cereri, în conformitate cu secțiunea 1 din capitolul III, în cazul în care cel puțin una dintre modificări reprezintă o extindere care nu face obiectul unei noi autorizații de punere pe piață.

Secțiunea a 6-a **Măsurile de încheiere a procedurilor** **menționate la secțiunile 1, a 2-a și a 3-a**

56. În cazul în care se face o trimitere la prezenta secțiune, AMDM întreprinde următoarele măsuri:

56.1 informează, prin scrisoare, deținătorul dacă modificarea este acceptată sau respinsă, în termen de 30 de zile de la aprobarea notificării/cererii;

56.2 în cazul în care modificarea este respinsă, informează, prin scrisoare, deținătorul cu privire la motivele respingerii;

56.3 în cazul în care este necesar, modifică decizia de acordare a autorizației de punere pe piață în conformitate cu modificarea acceptată în termen de 2 luni de

la data primirii informațiilor pentru modificările majore de tip II și 6 luni de la data primirii informațiilor, în celelalte cazuri.

57. La recepționarea modificării deciziei de acordare a autorizației de punere pe piață, deținătorul este obligat să verifice corectitudinea datelor în termen de 15 zile.

58. În cazul depistării unor erori în termenul prevăzut la pct. 57, deținătorul informează AMDM în scopul rectificării acestora.

59. În cazul informării AMDM după depășirea termenului menționat la pct. 57, orice rectificare este subiectul unei notificări/cereri de variație.

Secțiunea a 7-a **Vaccinurile împotriva gripei umane**

60. Prin derogare de la secțiunea a 3-a, procedura menționată la pct. 61-66 se aplică examinării modificărilor privind schimbările aduse substanței active în scopul actualizării anuale a unui vaccin antigripal de uz uman.

61. Deținătorul transmite AMDM o cerere care conține elementele menționate în anexele nr. 4 și 5.

62. Dacă la etapa de validare se constată că cererea îndeplinește cerințele menționate la pct. 61, AMDM confirmă primirea unei cereri valabile și emite contul de plată, conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de către AMDM.

63. Dacă la etapa de validare se constată că cererea nu îndeplinește cerințele menționate la pct. 61, AMDM solicită furnizarea elementelor stipulate în anexa nr. 4.

64. AMDM evaluează cererea transmisă, iar în cazul în care se consideră necesar, în cadrul procedurii de expertiză, solicită de la deținător informații suplimentare, pentru a finaliza evaluarea.

65. AMDM adoptă o decizie în termen de 45 de zile de la primirea confirmării plății și întreprinde măsurile menționate la pct. 56-59.

66. Perioada de 45 de zile la care se face referire la pct. 65 se suspendă din momentul în care informațiile suplimentare menționate la pct. 64 sunt solicitate până în momentul în care informațiile sunt transmise.

Secțiunea a 8-a **Modificări minore**

67. Prin derogare de la prevederile din secțiunile 1-6, se admit schimbări minore în designul ambalajului direct și exterior, care nu presupun plată pentru serviciile prestate de către AMDM, după cum urmează:

67.1. actualizarea numerelor de înregistrare în diferite țări;

67.2. modificări în codul de bare existent;

67.3. codurile farmaceutice (*Pharmcode*) existente;

67.4. alte modificări minore în amplasarea textului și a simbolurilor grafice (deplasarea textului, distanța între rânduri, dimensiunile caracterelor, schimbarea cu locul a codului de bare, a logo-ului și a pictogramelor).

68. Pentru modificările indicate la pct. 67, deținătorul transmite o scrisoare informativă către AMDM cu explicarea clară a divergențelor și prezentarea machetelor de ambalaj în varianta curentă și cea propusă, pe suport de hârtie și electronic.

69. Modificarea persoanei locale responsabile de activitatea de farmacovigilență nu este subiectul unei notificări/cereri de variații. Deținătorul este obligat să înștiințeze AMDM privind schimbarea, prin intermediul unei scrisori, cu atașarea informației actualizate.

III. PROCEDURI SPECIALE

Secțiunea 1

Extinderile autorizațiilor de punere pe piață

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

71. Unei extinderi i se acordă o autorizație de punere pe piață în conformitate cu aceeași procedură folosită pentru acordarea autorizației inițiale de punere pe piață la care se referă, conform Regulamentului cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman sau este inclusă în respectiva autorizație de punere pe piață.

Secțiunea a 2-a

Situația de urgență de sănătate publică

72. Prin derogare de la capitolele I și II sau în temeiul prevederilor Regulamentului privind sistemul de supraveghere epidemiologică a bolilor transmisibile și amenințările transfrontaliere grave pentru sănătate, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 741/2024, în cazul în care o situație de urgență de sănătate publică este recunoscută în mod oficial de către OMS, AMDM acceptă o modificare a termenelor unei autorizații de punere pe piață a unui vaccin de uz uman în legătură cu agentul patogen care cauzează situația de urgență de sănătate publică, în mod excepțional și temporar, în cazul în care lipsesc anumite date farmaceutice, clinice sau neclinice.

73. AMDM cere solicitantului să furnizeze informații suplimentare pentru a finaliza evaluarea într-un termen de 30 de zile. Procedura se suspendă până la prezentarea informațiilor solicitate.

74. Modificările autorizațiilor de punere pe piață pot fi acceptate în temeiul pct. 72, numai dacă raportul beneficiu/risc al medicamentului este favorabil.

75. Deținătorul transmite datele farmaceutice, neclinice și clinice care lipsesc în termen de 90 de zile, în cazul în care o modificare a unei autorizații este acceptată în temeiul pct. 72.

76. În cazul în care autorizația de punere pe piață a fost acordată în conformitate cu art. 68 și 69 din Legea nr. 153/2025, se aplică obligațiile specifice menționate la pct. 74.

Secțiunea a 3-a

Restricții urgente din motive de siguranță

77. Deținătorul întreprinde de urgență măsuri restrictive din motive de siguranță în eventualitatea unui risc pentru sănătatea publică, în cazul medicamentelor sau în cazul unui risc pentru sănătatea oamenilor sau pentru mediu, cu informarea de îndată a AMDM.

78. Măsurile restrictive din motive de siguranță se consideră acceptate de către AMDM în cazul în care nu au fost exprimate obiecții în termen de 24 de ore de la primirea informațiilor respective.

79. AMDM poate impune de urgență deținătorului măsuri restrictive din motive de siguranță, în cazul unui risc pentru sănătatea publică în cazul medicamentelor.

80. Deținătorul prezintă cererea de modificare corespunzătoare în termen de 15 zile de la data inițierii restricției respective, în cazul în care o restricție urgentă este întreprinsă din motive de siguranță de către deținător sau impusă de către AMDM.

Secțiunea a 4-a

Modificări la decizia de acordare a autorizației de punere pe piață

81. Modificările deciziei de acordare a autorizației de punere pe piață ca urmare a procedurilor menționate în capitolul II se efectuează:

81.1. în cazul unor modificări majore de tip II prevăzute la procedurile stabilite în capitolul II, în termen de două luni de la data primirii informațiilor menționate la subpct. 56.1, cu condiția ca documentele necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață au fost transmise către AMDM;

81.2. în celelalte cazuri prevăzute la procedurile stabilite în capitolul II, în termen de șase luni de la data primirii informațiilor menționate la subpct. 56.1, cu condiția ca documentele necesare pentru modificarea autorizației de punere pe piață să fi fost transmise către AMDM.

82. În cazul în care o decizie a Comisiei medicamentului de acordare a unei autorizații de punere pe piață este modificată ca urmare a unei dintre procedurile stabilite în capitolul II și în prezentul capitol, AMDM notifică deținătorului decizia modificată.

83. Pentru medicamentele pediatrice, la dosar se include declarația privind respectarea planului de investigație pediatrică, prevăzut la art. 72 din Legea nr. 153/2025.

84. AMDM transmite deținătorului o confirmare care atestă că declarația este inclusă în dosar în termen de 30 de zile de la încheierea evaluării relevante.

Secțiunea a 5-a

Punerea în aplicare a modificărilor

85. Modificările minore de tip IA sunt puse în aplicare în orice moment înainte de încheierea procedurilor menționate în secțiunea I din capitolul II.

86. În cazul în care o notificare privind una sau mai multe modificări minore de tip IA este respinsă, deținătorul încetează aplicarea modificării(lor) în cauză imediat după primirea informațiilor menționate în secțiunea a 5-a din capitolul II.

87. Modificările minore de tip IB sunt puse în aplicare după ce AMDM a informat deținătorul că a acceptat notificarea, în conformitate cu secțiunea a 2-a din capitolul II.

88. Modificările majore de tip II sunt puse în aplicare după ce AMDM a informat deținătorul că a acceptat modificarea în conformitate cu secțiunea a 3-a din capitolul II.

89. O extindere este pusă în aplicare numai după ce AMDM a modificat decizia de acordare a autorizației de punere pe piață și a notificat deținătorul în consecință.

90. Modificările autorizației de punere pe piață a medicamentului prevăzute la pct. 87, 88 și 89 se pun în aplicare de către deținător în cel mult 12 luni de la data emiterii documentelor care certifică aprobarea modificărilor respective.

91. Până la implementarea modificărilor indicate la pct. 87, 88 și 89, producătorul poate importa și, în cazul fabricanților autohtoni, poate comercializa serii de medicamente fabricate în conformitate cu prevederile anterioare emiterii documentelor care certifică aprobarea modificărilor respective.

92. Seriile de medicamente fabricate în conformitate cu prevederile anterioare modificărilor indicate la pct. 87, 88 și 89 rămân în circuitul terapeutic până la expirarea termenului de valabilitate a medicamentului, în funcție de perioada de valabilitate înscrisă pe ambalajul produsului fabricat.

93. Restricțiile urgente din motive de siguranță și modificările care sunt impuse din motive de siguranță se pun în aplicare într-un termen stabilit de către AMDM în baza recomandării Comisiei medicamentului.

94. La cererea AMDM, deținătorul furnizează fără întârziere orice informații referitoare la punerea în aplicare a unei modificări.

Anexa nr. 1
la Regulamentul cu privire la aprobarea
variațiilor postautorizare

Extinderile autorizațiilor de punere pe piață

1. Modificări ale substanței(lor) active:

1.1 înlocuirea unei substanțe (unor substanțelor) chimice active cu o sare/un complex de ester/un derivat diferit având aceeași fracțiune terapeutică, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;

1.2 înlocuirea cu un izomer diferit cu un amestec de izomeri diferit, a unui amestec cu un izomer izolat (de exemplu, înlocuirea unui amestec racemic cu un singur enantiomer), în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;

1.3 înlocuirea unei substanțe biologice active cu una având o structură moleculară ușor diferită, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea sau siguranța nu diferă în mod semnificativ, cu excepția:

1.3.1 modificărilor substanței active a unui vaccin sezonier, prepandemic sau pandemic antigripal de uz uman;

1.3.2 înlocuirii sau, cu acordul AMDM, adăugării unui serotip, a unei tulpini, a unui antigen ori a unei secvențe de codificare sau a unei combinații de serotipuri, de tulpini, de antigeni ori de secvențe de codificare pentru un vaccin împotriva coronavirusului uman;

1.3.3 înlocuirii sau, cu acordul AMDM, adăugării unui serotip, a unei tulpini, a unui antigen ori a unei secvențe de codificare sau a unei combinații de serotipuri, de tulpini, de antigeni ori de secvențe de codificare pentru un vaccin de uz uman, altul decât vaccinul antigripal de uz uman sau împotriva coronavirusului uman, care are potențialul de a aborda o situație de urgență de sănătate publică;

1.3.4 modificării vectorului utilizat pentru producerea antigenului sau a materialului-sursă, inclusiv a unei bănci de celule dominante noi dintr-o sursă diferită, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;

1.3.5 utilizării unui nou ligand sau mecanism de cuplare pentru un medicament radiofarmaceutic, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ;

1.3.6 schimbării solventului de extracție sau a raportului dintre ingredientul fitofarmaceutic și preparatul medicamentos fitofarmaceutic, în cazul în care caracteristicile privind eficacitatea/siguranța nu diferă în mod semnificativ.

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

2.1 schimbarea biodisponibilității;

2.2 schimbarea farmacocineticii, de exemplu a procentului de eliberare;

- 2.3 modificarea unei doze/concentrații sau adăugarea uneia noi;
- 2.4 modificarea unei forme farmaceutice sau adăugarea uneia noi;
- 2.5 modificarea unei căi de administrare sau adăugarea uneia noi ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ Pentru administrarea pe cale parenterală este necesar să precizeze distincția dintre calea intraarterială, intravenoasă, intramusculară, subcutanată și alte căi.

Anexa nr. 2
la Regulamentul cu privire la aprobarea
variațiilor postautorizare

Clasificarea modificărilor

1. Următoarele modificări se clasifică ca modificări de importanță minoră de tip IA:

1.1. modificările de natură pur administrativă care se referă la identitatea și datele de contact ale:

1.1.1. deținătorului;

1.1.2. fabricantului sau furnizorului oricărei(ui) materii prime, reactiv, substanțe intermediare sau active utilizate în procesul de fabricare sau în produsul finit;

1.2. modificările referitoare la dezactivarea oricărui loc de fabricație, inclusiv pentru o substanță activă intermediară sau produs finit, loc de ambalare, producător responsabil pentru eliberarea loturilor, loc de control al loturilor;

1.3. modificările referitoare la modificări minore aduse unei proceduri de testare fizico-chimică aprobată, în cazul în care procedura actualizată se dovedește a fi cel puțin echivalentă cu procedura de testare anterioară, dacă au fost efectuate studiile de validare corespunzătoare și rezultatele arată că procedura de testare actualizată este cel puțin echivalentă cu cea anterioară;

1.4. modificările referitoare la modificările aduse specificațiilor substanței active sau unui excipient în vederea respectării unei actualizări a monografiei relevante din Farmacopeea europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru UE, dacă schimbarea este efectuată exclusiv în scopul conformării la farmacopee, iar specificațiile referitoare la proprietățile specifice ale produsului rămân neschimbate;

1.5. modificările referitoare la modificările aduse materialului de ambalaj care nu se află în contact cu produsul finit, care nu afectează livrarea, utilizarea, siguranța sau stabilitatea medicamentului;

1.6. modificările referitoare la înăsprirea limitelor de specificație, dacă schimbarea nu reprezintă o consecință a unui angajament luat în cadrul unei evaluări anterioare destinate examinării limitelor specificațiilor și nu reprezintă rezultatul unor evenimente neprevăzute survenite în cursul fabricării;

1.7. modificările referitoare la schimbările aduse unui dispozitiv medical care este parte integrantă a medicamentului sau utilizat exclusiv cu medicamentul și care nu au niciun impact asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului.

2. Următoarele modificări se clasifică ca modificări de importanță majoră de tip II:

2.1. modificările referitoare la adăugarea unei noi indicații terapeutice sau la modificarea unei indicații existente;

2.2 modificările referitoare la modificările semnificative ale rezumatului caracteristicilor produsului datorate în special unor noi rezultate preclinice, clinice, sau referitoare la calitate sau farmacovigilență;

2.3. modificările referitoare la schimbările care se situează în afara domeniului de specificații, limitelor sau criteriilor de acceptare aprobate;

2.4. modificările referitoare la schimbările substanțiale aduse procesului de fabricație, formulării, specificațiilor sau profilului impurităților substanței active sau a medicamentului finit, care au un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză;

2.5. modificările referitoare la introducerea unui nou spațiu experimental, dacă acesta a fost realizat în conformitate cu orientările științifice relevante la nivel european și internațional;

2.6. modificările referitoare la introducerea unui protocol de gestionare a schimbărilor după aprobare, dacă acesta a fost realizat în conformitate cu orientările științifice relevante la nivel european și internațional;

2.7. modificările substanței active a unui vaccin sezonier, prepandemic sau pandemic contra gripei speciei umane;

2.8. modificările unei autorizații determinate de înlocuirea sau, cu acordul AMDM, adăugarea unui serotip, a unei tulpini, a unui antigen ori a unei secvențe de codificare sau a unei combinații de serotipuri, de tulpini, de antigeni ori de secvențe de codificare pentru un vaccin împotriva coronavirusului uman;

2.9. modificările unei autorizații determinate de înlocuirea sau, cu acordul AMDM, adăugarea unui serotip, a unei tulpini, a unui antigen ori a unei secvențe de codificare sau a unei combinații de serotipuri, de tulpini, de antigeni ori de secvențe de codificare pentru un vaccin de uz uman care are potențialul de a aborda o situație de urgență de sănătate publică;

2.10. modificările referitoare la schimbările aduse unui dispozitiv medical care este parte integrantă a medicamentului sau este utilizat exclusiv cu medicamentul și care ar putea avea un impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului.

Anexa nr. 3
la Regulamentul cu privire la aprobarea
variațiilor postautorizare

CAZURILE
pentru gruparea modificărilor prevăzute la pct. 47
din Regulamentul cu privire la aprobarea variațiilor postautorizare

1. Una din modificările grupului este o extindere a unei autorizații de punere pe piață care nu face obiectul unei noi autorizații de punere pe piață.
2. Una din modificările grupului este o modificare de importanță majoră de tip II; toate celelalte modificări din grup sunt modificări care decurg din această modificare de importanță majoră de tip II.
3. Una din modificările grupului este o modificare de importanță minoră de tip IB; toate celelalte modificări ale grupului sunt modificări care decurg din această modificare de importanță minoră de tip IB.
4. Toate modificările grupului se referă exclusiv la schimbări de natură administrativă aduse rezumatului caracteristicilor produsului, machetei de ambalaj direct și exterior și prospectului însoțitor.
5. Toate modificările grupului sunt schimbări aduse dosarului principal al substanței active, dosarului principal pentru antigenii destinați vaccinurilor sau dosarului principal al produselor din plasmă.
6. Toate modificările grupului se referă la un proiect care vizează îmbunătățirea procesului de fabricație și calitatea medicamentului în cauză sau a substanțelor sale active, inclusiv modificările administrative aferente.
7. Toate modificările grupului sunt schimbări care afectează calitatea unui vaccin pandemic antigripal de uz uman sau împotriva coronavirozei umane.
8. Toate modificările grupului sunt schimbări aduse sistemului de farmacovigilență prevăzute conform reglementărilor privind farmacovigilența, aprobate de către Guvern.

9. Toate modificările grupului decurg dintr-o anumită restricție urgentă din motive de siguranță și prezentată în conformitate cu secțiunea a 3-a a capitolului III din prezentul Regulament.

10. Toate modificările grupului se referă la punerea în aplicare a unei anumite clase de etichetare.

11. Toate modificările grupului decurg din evaluarea unui anumit raport al siguranței actualizat periodic.

12. Toate modificările grupului decurg dintr-un anumit studiu de postautorizare, realizat sub supravegherea deținătorului.

13. Toate modificările grupului decurg dintr-o obligație specifică.

14. Toate modificările grupului decurg dintr-o procedură specifică sau dintr-o condiție realizată în conformitate cu art. 62 și 63 din Legea nr. 153/2025.

Anexa nr. 4
la Regulamentul cu privire la aprobarea
variațiilor postautorizare

ELEMENTE
care trebuie prezentate în cadrul notificării sau cererii
privind modificările autorizației de punere pe piață

1. O listă a tuturor autorizațiilor de punere pe piață afectate de notificare sau de cerere.
2. O descriere a tuturor modificărilor prezentate, inclusiv:
 - 2.1 în cazul modificărilor de importanță minoră de tip IA, data punerii în aplicare a fiecărei modificări descrise;
 - 2.2 în cazul modificărilor de importanță minoră de tip IA care nu necesită notificare imediată, descrierea tuturor modificărilor de importanță minoră de tip IA, a condițiilor autorizației (lor) de punere pe piață în cauză efectuate în cursul ultimelor 12 luni și care nu au făcut deja obiectul unei notificări.
3. Toate documentele necesare indicate în ghidul menționat în secțiunea a 3-a a capitolului I din prezentul Regulament.
4. În cazul în care o modificare constituie originea sau consecința altor modificări aduse condițiilor aceleiași autorizații de punere pe piață, o descriere a relației existente între aceste modificări.

Anexa nr. 5
la Regulamentul cu privire la aprobarea
variațiilor postautorizare

CERERE
pentru variațiile de tip IA/IB sau TIP II
la autorizația de punere pe piață a medicamentului

1. Denumirea comercială a produsului medicamentos

--

2. Substanța(e) activă(e) (date calitative, cantitative)

3. Forma farmaceutică, doza, concentrația, volumul, mărimea ambalajului, calea de administrare

Forma farmaceutică	
Doza, concentrația, volumul	
Mărimea ambalajului	
Calea de administrare	

4. Deținătorul autorizației de punere pe piață a medicamentului (DAPP)

Numele	
Adresa	
Orașul, țara	
Telefon, fax	

5. Autorizat

Autorizația de punere de piață nr. _____ /data eliberării _____

NOTĂ

Pentru produsele străine se înscriu date de identificare cu privire la aprobarea variației de către autoritatea competentă (după cum este cazul, în funcție de procedura de autorizare)

6. Plătitorul și propunerea formei de plată

Numele	
--------	--

Adresa	
Orașul, țara:	
Telefon, fax, email:	
Valuta (lei, dolari, euro)	

7. Persoana de contact/reprezentanța din Moldova

Numele	
Adresa	
Orașul, țara	
Telefon, fax, email	

Semnatarii își asumă răspunderea că datele din prezenta cerere și din documentația de variație anexată sunt în conformitate cu reglementările AMDM privind variațiile de tip IA/IB sau de tip II.

Data _____

Semnătura _____

Deținătorul autorizației de punere pe piață/reprezentanța din Moldova

X. Variația aplicabilă	Tipul variației
Y. Subtipul variației	
Data de implementare ¹	
PREZENT	PROPUS

Notă:

¹ Se va completa data de implementare pentru modificările minore de tip IA.

Se specifică situația curentă și cea propusă.

Variația(ile) aplicabilă(e) va(vor) fi obiectul cererii pentru variații. În cazul cererilor pentru variații neclasificate (fără precedent), deținătorul declară aceste variații ca „alt tip de variații” („z”), utilizând secțiunea din listă care corespunde celei mai detaliate descrieri a modificării, inclusiv tipul variației propus în acest caz.

Se atașează copia paginii/paginilor relevante din Ghidul de aplicare a procedurilor privind examinarea variațiilor și se bifează căsuțele relevante pentru condiții și documentații.

Pentru modificările în rezumatul caracteristicilor produsului, în machetele de ambalaj direct și exterior și în prospect se subliniază cuvintele modificate sau datele se furnizează ca anexă separată.

Următoarele anexe actualizate care privesc informațiile despre produs sunt incluse unde este aplicabil:

1. rezumatul caracteristicilor produsului;
2. prospectul;
3. machetele de ambalaj direct și exterior.

REGULAMENT

cu privire la transferul autorizației de punere pe piață

Prezentul Regulament transpune parțial Regulamentul (CE) nr. 2141/96 al Comisiei din 7 noiembrie 1996 privind examinarea unei cereri de transfer a unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament care se intră în domeniul de aplicare al Regulamentului (CE) nr. 2309/93 al Consiliului, publicat în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene L 286 din 8 noiembrie 1996, CELEX: 31996R2141.

1. Prezentul Regulament stabilește procedura pentru examinarea cererii cu privire la transferul autorizației de punere pe piață, eliberată în conformitate cu art. 65 din Legea nr. 153/2025 cu privire la medicamente (în continuare – *Legea nr. 153/2025*) și Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman.

2. În sensul prezentului Regulament, transferul autorizației de punere pe piață este o procedură de schimbare a destinatarului (în continuare – *deținător*) a deciziei privind autorizația de punere pe piață, adoptată în temeiul Legii nr. 153/2025 și a Regulamentului cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman, noul deținător fiind o persoană diferită de deținătorul anterior.

3. Pentru produsele aprobate prin procedurile de autorizare simplificată și accelerată, cererea cu privire la transferul autorizației de punere pe piață se depune în Republica Moldova după aprobarea în țara de referință indicată în declarația pe proprie răspundere a deținătorului, conform subpct. 67.2 și 103.6 din Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman.

5. Pentru a obține transferul unei autorizații de punere pe piață, deținătorul unei astfel de autorizații depune la Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (în continuare – *AMDM*) o cerere conform anexei nr. 1, însoțită de documentele prevăzute în anexa nr. 2. Cererea se referă la transferul unei singure autorizații de punere pe piață.

6. Dacă cererea îndeplinește cerința menționată la pct. 5, AMDM confirmă primirea cererii valabile și emite contul de plată pentru aprobarea transferului autorizației de punere pe piață, conform Hotărârii Guvernului nr. 348/2014 cu privire la tarifele pentru serviciile prestate de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.

7. Dacă cererea nu îndeplinește cerința menționată la pct. 5, AMDM solicită completarea cererii de transfer cu documentele stipulate în anexa nr. 2.

8. AMDM evaluează cererea cu privire la transferul autorizației de punere pe piață în termen de 30 de zile de la data confirmării plății menționate la pct. 6.

9. În cazul în care AMDM consideră că cererea necesită completări, solicită furnizarea unor informații suplimentare.

10. În termen de 60 de zile de la primirea solicitării, deținătorul transmite către AMDM informația corespunzătoare.

11. Procedura se suspendă până la furnizarea informațiilor suplimentare.

12. În cazul în care deținătorul nu răspunde solicitării în termenul prevăzut la pct. 10 sau informația este incompletă, cererea se respinge.

13. În cazul în care cererea este respinsă, directorul AMDM emite ordinul privind întreruperea procedurii de aprobare a transferului autorizației de punere pe piață a medicamentului, cu informarea în scris a deținătorului cu privire la motivele respingerii, în termen de 30 de zile de la data emiterii ordinului.

14. În cazul în care deținătorul răspunde solicitării în termenul prevăzut la pct. 10, directorul AMDM aprobă transferul autorizației de punere pe piață prin emiterea ordinului cu privire la aprobarea transferului autorizației de punere pe piață a medicamentului.

15. AMDM informează deținătorul în favoarea căruia operează transferul, dacă cererea de transfer este acceptată în termen de 30 de zile de la aprobare, și modifică decizia privind autorizația de punere pe piață emisă în conformitate cu Legea nr. 153/2025 și cu Regulamentul cu privire la autorizarea medicamentelor de uz uman.

16. La recepționarea modificării deciziei de acordare a autorizației de punere pe piață, deținătorul este obligat să verifice corectitudinea datelor în termen de 15 zile din data recepționării acesteia.

17. În cazul depistării unor erori în termenul prevăzut la pct. 10, deținătorul informează AMDM în scopul rectificării acestora.

18. În cazul informării AMDM după depășirea termenului menționat la pct. 16, orice rectificare este subiectul unei notificări/cereri de variație.

Anexa nr. 1
la Regulamentul cu privire la transferul
autorizației de punere pe piață

CERERE
pentru transferul autorizației de punere pe piață

1. Denumirea comercială a medicamentului _____
2. Substanța activă/substanțele active _____
3. Forma farmaceutică _____
4. Concentrația _____
5. Calea de administrare _____
6. Numărul autorizației de punere pe piață _____

7. Deținătorul curent
Numele _____
Adresa _____
Telefon, fax _____

8. Deținătorul propus
Numele _____
Adresa _____
Telefon, fax _____

9. Numele și adresa reprezentanței/persoanei de contact (pentru deținătorul curent)
Numele _____
Adresa _____
Telefon, fax _____
Email _____

10. Numele și adresa reprezentanței/persoanei de contact (pentru deținătorul propus)
Numele _____
Adresa _____
Telefon, fax _____
Email _____

11. Numele și adresa companiei autorizate pentru plata tarifelor de transfer

Numele _____

Adresa _____

Țara _____

Telefon _____

Email _____

Tipul valutei _____

(lei, dolari, euro)

Deținătorul curent	Deținătorul propus
Numele _____	Numele _____
Funcția _____	Funcția _____
Semnătura _____	Semnătura _____
Data _____	Data _____

Anexa nr. 2
la Regulamentul cu privire la transferul
autorizației de punere pe piață

DOCUMENTE
prezentate către AMDM pentru evaluarea medicamentelor

1. Numele medicamentului vizat de transferul autorizației de punere pe piață, numărul autorizației și data la care autorizația a fost eliberată.

2. Identificarea (numele și adresa) deținătorului care urmează să fie transferat și identificarea (numele și adresa) persoanei căreia urmează să i se acorde transferul.

3. Un document prin care se certifică faptul că dosarul complet și actualizat privind medicamentul sau o copie a acestui dosar se pune la dispoziția persoanei căreia urmează să i se acorde transferul sau i s-a transferat.

4. Fără a aduce atingere deciziei finale, un document care să prevadă data la care persoana căreia urmează să i se acorde transferul preia toate responsabilitățile deținătorului medicamentului în cauză de la deținătorul anterior.

5. Dovada stabilirii noului deținător în Uniunea Europeană sau în alte țări.

6. Persoana căreia urmează să i se acorde transferul furnizează documente care să demonstreze capacitatea acesteia de a duce la îndeplinire toate responsabilitățile impuse unui deținător în temeiul Legii nr. 153/. Acestea includ:

6.1. un document care identifică persoana calificată responsabilă de activitatea de farmacovigilență, însoțit de un *Curriculum Vitae*, adresa, numărul de telefon și numărul de fax. Persoana calificată responsabilă de activitatea de farmacovigilență este permanent la dispoziția noului deținător și este stabilită în Republica Moldova;

6.2. un document care descrie serviciul științific însărcinat cu informațiile referitoare la medicament, inclusiv adresa, numărul de telefon și numărul de fax;

6.3. un document care identifică persoana/compania autorizată pentru comunicarea între noul deținător și AMDM, după aprobarea transferului autorizației de punere pe piață;

6.4. un document care identifică persoana de contact responsabilă de reclamațiile ulterioare referitoare la produs, incluzând numele, adresa, numărul de telefon, de fax și emailul.

7. O scrisoare semnată de către noul deținător în care sunt listate orice măsuri restante sau obligații specifice. Dacă nu mai este valabil niciunul din cele două aspecte, se face o scrisoare prin care se menționează că nu mai sunt de îndeplinit măsuri restante sau obligații specifice.

8. O declarație semnată că nu au fost făcute alte variații referitoare la informațiile despre produs, în afara celor care au vizat deținătorul și, dacă este cazul, detalii privind reprezentanța locală.

9. Rezumatul caracteristicilor produsului, macheta ambalajului exterior și cea a ambalajului direct, precum și prospectul însoțitor, toate aceste documente purtând numele persoanei căreia urmează să i se acorde transferul.

10. Documentele prevăzute la pct. 1-4 se autentifică prin semnătura deținătorului și cea a persoanei în favoarea căreia se operează transferul.