

FORMULAR DE CERERE PENTRU VARIAȚIE LA TERMENII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UMAN ☐

VETERINAR ☐

- ☐ AUTORIZARE NAȚIONALĂ PRIN PRM
☐ AUTORIZARE CENTRALIZATĂ
☐ AUTORIZARE NAȚIONALĂ

Numărul/Numerele variației¹:

Statul Membru de Referință/Autoritatea de Referință pentru evaluarea partajată

- ☐ AT ☐ BE ☐ BG ☐ CY ☐ CZ ☐ DE ☐ DK ☐ EE ☐ EL ☐ ES ☐ FI ☐ FR ☐ HR ☐ HU ☐ IE
☐ IS ☐ IT ☐ LI ☐ LT ☐ LU ☐ LV ☐ MT ☐ NL ☐ NO ☐ PL ☐ PT ☐ RO ☐ SE ☐ SI ☐ SK
☐ UK ☐ EMA

Stat Membru Interesat/State Membre Interesate

- ☐ AT ☐ BE ☐ BG ☐ CY ☐ CZ ☐ DE ☐ DK ☐ EE ☐ EL ☐ ES ☐ FI ☐ FR ☐ HR ☐ HU ☐ IE
☐ IS ☐ IT ☐ LI ☐ LT ☐ LU ☐ LV ☐ MT ☐ NL ☐ NO ☐ PL ☐ PT ☐ RO ☐ SE ☐ SI ☐ SK
☐ UK ☐ NICIUNUL

Tipul cererii (se bifează toate opțiunile aplicabile)

- | | |
|--|--|
| ☐ Tip IA _{IN} | ☐ Variație individuală |
| ☐ Tip IA | ☐ Variații grupate |
| ☐ Tip IB neclasificată ² | ☐ Inclusiv o extensie de linie ³ |
| ☐ Tip IB | ☐ Evaluare partajată |
| ☐ Tip II | |
| ☐ Tip II Art. 29 ⁴ | |

Modificarea privește/Modificările privesc (numai pentru variațiile tip IB și tip II, se bifează toate opțiunile aplicabile):

- ☐ Indicație
☐ Cerințe pediatrice
☐ Siguranță
☐ Urmare a unei restricții urgente din motive de siguranță
☐ Calitate
☐ Variație anuală pentru vaccinurile umane ale gripei
☐ Specii țintă neproducătoare de hrană pentru consumul uman
☐ Alte modificări

¹ Medicamente de uz uman: Numărul trebuie completat de către deținătorul autorizației de punere pe piață, astfel încât să reflecte numărul corect al procedurii de recunoaștere mutuală conform Capitolului 1 din „Ghidul de bună practică pentru depunerea și gestionarea variațiilor în Procedura de recunoaștere mutuală” (<http://www.hma.eu>).

Medicamente de uz veterinar: Numărul variației se emite de Statul Membru de Referință înaintea depunerii cererii, conform Ghidului de bună practică aferent VMRF (<http://www.hma.eu>).

Procedura centralizată: Se furnizează numărul procedurii EMA (nu numărul intern al DAPP), în caz că este cunoscut DAPP. Pentru procedurile de evaluare partajată cu EMA ca autoritate de referință, se furnizează numărul procedurii de evaluare partajată EMA „de înalt nivel”.

² O variație se consideră „neclasificată” în situația în care variația propusă nu este considerată variație minoră de tip IB conform Ghidului Comisiei Europene sau nu a fost clasificată ca variație tip IB într-o recomandare în baza art. 5. În cazul neîndeplinirii uneia sau mai multor condiții stabilite în ghid pentru variații de tip IA, modificarea respectivă poate fi depusă ca variație de tip IB, cu excepția cazului în care modificarea este clasificată în mod specific ca variație majoră de tip II.

³ În cazul în care variațiile fac parte dintr-o depunere grupată care include o extensie de linie, acest formular de cerere trebuie considerat anexă a formularului de cerere de autorizare a extensiei de linie.

⁴ Variație tip II depusă în baza art. 29 al Regulamentului (CE) Nr. 1901/2006.

Denumirea și adresa solicitantului/deținătorului
autorizației de punere pe piață⁵:

Numele și adresa persoanei de contact⁶:

Număr de telefon:

Număr de fax (opțional):

E-mail:

⁵ Pentru evaluarea partajată sau variațiile grupate care afectează mai multe autorizații de punere pe piață (APP), se indică deținătorul APP care urmează a fi deținător APP de referință pentru gestionarea procedurii.

⁶ Conform prevederilor din secțiunea 2.4.3 din Partea IA/Modulul 1 a *Formularului de cerere*. Dacă diferă, se atașează documentul de împuternicire. În cazul evaluării partajate sau al variațiilor grupate care afectează mai multe autorizații de punere pe piață (APP), pentru cerere se desemnează o singură persoană de contact (vezi și căsuța semnatarului de mai jos).

MEDICAMENTE CARE FAC OBIECTUL PREZENTEI CERERI⁷

Denumirea (inventată) comercială a medicamentului/ medicamentelor:	Substanța/ Substanțele active	Forma farmaceutică	Concentrația	Denumirea deținătorului autorizației/autorizațiilor de punere pe piață:	Numărul/ Numerele autorizației/ autorizațiilor de punere pe piață: ⁸	Numărul variației PRM ⁸

⁷ În cazul unei liste foarte lungi (mai mult de o pagină), se poate atașa ca anexă la cererea de variație.
Pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată, Anexa A a medicamentului/medicamentelor care fac obiectul cererii trebuie atașată ca anexă la cererea de variație.
Pentru procedura de evaluare partajată depusă la EMA, care include medicamente autorizate național, detaliile referitoare la medicamentele și statele membre respective trebuie atașate ca Anexă B la cererea de variație (se utilizează macheta de pe *website-ul EMA*).

⁸ Se indică numerele APP-urilor care fac obiectul cererii (un interval, dacă este adecvat). Pentru numărul variației, care este specific medicamentului, vezi *Ghidul de bună practică privind variațiile*, Capitolul 1, exemplu: NL/H/0123/001-004/IB/033/G

TIPUL DE MODIFICARE/TIPURILE DE MODIFICĂRI

☐ Se atașează copia paginii/paginilor relevante din Ghid pentru această modificare/aceste modificări și se bifează căsutele relevante pentru condiții și documentație (atât pentru tipul IA cât și pentru tipul IB)

VARIATII INCLUSE ÎN PREZENTA CERERE:

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

(În această secțiune se selectează și se includ variația/variațiile din Lista variațiilor de la sfârșitul prezentului formular de cerere (vezi instrucțiunile detaliate care însoțesc lista). Exemplul de mai sus și lista variațiilor de la sfârșitul formularului se șterg apoi din formularul completat care se depune).

SCOPUL EXACT ȘI CADRUL MODIFICĂRII, JUSTIFICAREA GRUPĂRII, A EVALUĂRII PARTAJATE ȘI A CLASIFICĂRII VARIATIILOR NECLASIFICATE (dacă este cazul)

(Se furnizează o descriere și cadrul modificării pentru toate modificările propuse. În cazul grupării variațiilor și al evaluării partajate, se furnizează o justificare într-un paragraf separat. Dacă variația vizează o modificare neclasificată, se include o justificare a clasificării propuse).

PREZENT ^{9,10}	PROPOS ^{9,10}
Numărul D-U-N-S: ¹¹ Numărul ASMF UE sau național: ¹²	Numărul D-U-N-S: ¹¹ Numărul ASMF UE sau național: ¹²

ALTE CERERI¹³

⁹ Se menționează cu exactitate situația curentă și propusă a textului sau specificației, inclusiv numărul/numerele secțiunii din dosar, detaliat la nivelul necesar.

¹⁰ Pentru modificările ale RCP, etichetării și prospectului, se subliniază sau se evidențiază cuvintele modificate prezentate în tabelul de mai sus sau informațiile se furnizează într-o anexă separată

¹¹ Dacă este cazul, se include numărul D-U-N-S. Datele privind sistemul de numerotare universal [Data Universal Numbering System (D-U-N-S)] reprezintă un sistem dezvoltat de către compania Dun & Bradstreet (D&B), care alocă un identificator numeric digital unic unei singure entități comerciale. În acest caz, este utilizat pentru facilitarea identificării locurilor de fabricație din afara SEE.

¹² Dacă este cazul, se include numărul de referință ASMF UE sau național (numai în cazul în care numărul de referință UE ASMF nu este disponibil)

¹³ Din cauza complexității, completarea acestei secțiuni nu este necesară în cazul variațiilor grupate sau în evaluarea partajată care vizează mai multe autorizații de punere pe piață.

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

(Secțiunea se completează numai pentru medicamentele de uz uman; se șterge această secțiune în cazul în care variația nu se referă la o indicație terapeutică nouă)

EXISTĂ O SOLICITARE DE DESEMNARE CA ORFAN, PENTRU ACEASTĂ INDICAȚIE TERAPEUTICĂ NOUĂ?

☐ Nu

☐ Da Numărul procedurii de desemnare ca orfan:

☐ Procedură în desfășurare

☐ Procedură finalizată

Data (aaaa-II-zz):

Pe baza criteriului „beneficiu semnificativ”: ☐ Da

☐ Nu

Numărul din Registrul medicamentelor orfane:

☐ Se atașează copia Deciziei de desemnare

☐ Desemnare ca orfan refuzată

Data (aaaa-II-zz):

Numărul de referință al deciziei Comisiei Europene:

☐ Retragerea desemnării ca orfan

Data (aaaa-II-zz):

INFORMAȚII REFERITOARE LA EXCLUSIVITATEA PE PIAȚĂ

Există un alt medicament desemnat ca orfan pentru o afecțiune privind noua indicație terapeutică propusă prin prezenta cerere de variație?

☐ Nu

☐ Da

Se precizează numărul/numerele din Registrul medicamentelor orfane:

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

☐ Nu

☐ Da

Se precizează:

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

Dacă DA, medicamentul care face obiectul prezentei cereri de variație este considerat „similar” oricărui medicament desemnat orfan autorizat? *(în conformitate cu definiția din art. 3 al Regulamentului Comisiei Europene (CE) Nr. 847/2000)*

☐ Nu (se completează modulul 1.7.1)

☐ Da (se completează modulele 1.7.1 și 1.7.2)

Notă: Se repetă, după caz

Variații de tip II – cerințe pentru medicamente de uz pediatric:

(Secțiunea se completează numai pentru medicamentele de uz uman; secțiunea se completează numai pentru variațiile care se referă la o indicație terapeutică nouă sau variațiile legate de implementarea PIP).

(Notă: Pentru medicamentele aceluiși¹⁴ deținător de autorizații de punere pe piață, trebuie avută în vedere noțiunea de „autorizație globală” prevăzută de art. 700 alin. (3) din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare, care transpune art. 6 alin. (1) al doilea subparagraf al Directivei 2001/83/CE, amendată).

☐ ACESTEI CERERI DE VARIAȚIE I SE APLICA PREVEDERILE ARTICOLULUI 8 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC, DEOARECE:

- ☐ Cererea se referă la o indicație terapeutică nouă pentru un medicament autorizat, care:
 - ☐ este protejat de un certificat suplimentar de protecție în baza Regulamentului (CE) Nr. 469/2009
 - ☐ este protejat de un brevet care susține obținerea unui certificat suplimentar de protecție
- ☐ Cererea se referă la o procedură anterioară/în desfășurare/paralelă, care determină aplicarea prevederilor art. 8. Numărul procedurii autorității competente/EMA:

☐ ACESTEI CERERI DE VARIAȚIE NU I SE APLICA PREVEDERILE ARTICOLULUI 8 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC, DEOARECE:

- ☐ medicamentul autorizat nu este protejat de un certificat suplimentar de protecție în baza Regulamentului (CE) Nr. 469/2009 sau de un brevet care susține obținerea unui certificat suplimentar de protecție
- ☐ cererea se referă la o autorizație de punere pe piață ca medicament cu utilizare medicală bine stabilită, generic, hibrid, biosimilar sau medicament din plante medicinale cu utilizare tradițională

☐ CEREREA SE REFERĂ LA O INDICAȚIE TERAPEUTICĂ NOUĂ PENTRU UN MEDICAMENT DE UZ PEDIATRIC AUTORIZAT [PAEDIATRIC USE MARKETING AUTHORISATION (PUMA)].

☐ CEREREA SE REFERĂ LA STUDII PEDIATRICE DEPUSE ÎN CONFORMITATE CU ART. 45 SAU 46 DIN REGULAMENTUL PEDIATRIC.

☐ CEREREA SE REFERĂ LA STUDII PEDIATRICE INCLUSE ÎN PLANUL DE INVESTIGAȚIE PEDIATRICĂ

CEREREA INCLUDE:

- ☐ PIP¹⁵ Numărul/Numerele deciziei/deciziilor PIP:
- ☐ Exceptarea specifică produsului¹⁶ Numărul/Numerele deciziei/deciziilor de exceptare:
- ☐ Exceptarea de clasă Numărul/Numerele deciziei/deciziilor de exceptare:

(Notă: în modulul 1.10 se introduce o copie a deciziei PIP/de exceptare specifică produsului, inclusiv opinia Comitetului Pediatric (Paediatric Committee - PDCO) și Rezumatul Raportului)

CEREREA A FĂCUT OBIECTUL VERIFICĂRII CONFORMITĂȚII PIP?

- ☐ Nu
- ☐ Da

Dacă, DA, se indică documentul de referință de conformitate:

(Notă: Dacă sunt disponibile, o copie a raportului de conformitate al PDCO însoțit, unde este cazul, de opinia PDCO sau de documentul emis de autoritatea națională competentă trebuie incluse în modulul 1.10)

☐ Sumarul rezultatelor PIP sub formă tabelară se găsește în modulul 1.10

¹⁴ „Același” solicitant/deținător al autorizației de punere pe piață: conform Comunicatului Comisiei Europene (98/C 299/03) (adică aparținând aceleiași societăți-mamă sau grup de societăți sau care au încheiat acorduri sau care au recurs la practici concertate de punere pe piață)

¹⁵ Se bifează când opinia PIP include o exceptare

¹⁶ Se bifează numai dacă există o opinie de exceptare specifică produsului, care acoperă toate subgrupurile populației pediatrice

Variații de tip II – extinderea exclusivității datelor/exclusivității pe piață:

(Dacă nu este cazul, această secțiune se șterge)

PREZENTA SOLICITARE ESTE SUSȚINUTĂ ȘI DE URMĂTOARELE ARTICOLE DIN LEGEA NR. 95/2006 PRIVIND REFORMA ☐ N DOMENIUL SĂNĂTĂȚII, CU MODIFICĂRILE ȘI COMPLETĂRILE ULTERIOARE (DENUMITĂ ☐ N CONTINUARE LEGE), SAU DE REGULAMENTUL (CE) NR. 726/2004:

- ☐ Art. 704 alin. (1) din Lege/Art. 14 alin. (11) din Regulamentul (CE) Nr. 726/2004 (un an de exclusivitate pe piață pentru o nouă indicație)
- ☐ Art. 704 alin. (5) din Lege (un an de exclusivitate a datelor pentru o nouă indicație)
- ☐ Art. 785 din Lege (un an de exclusivitate a datelor pentru schimbarea clasificării pentru eliberare)

(Notă: În modulul 1.5.3 trebuie inclus raportul care susține solicitarea privind extinderea exclusivității datelor/exclusivității pe piață)

Unde este cazul, se includ următoarele propuneri de modificare a informațiilor despre medicament în secțiunile relevante ale formatului DTC-UE sau ale formatului din volumul 6B, *Instrucțiuni pentru solicitanți*:

- ☐ Rezumatul caracteristicilor produsului
- ☐ Deținătorul autorizației de fabricație responsabil pentru eliberarea seriei și condițiile la autorizația de punere pe piață¹⁷
- ☐ Etichetare
- ☐ Prospect
- ☐ Machete¹⁸
- ☐ Specimene

Eroare! Marcaj în document nedefinit.

Declarația solicitantului:

Aceasta reprezintă o notificare/cerere de modificare a termenilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață de mai sus, conform propunerilor deja precizate. Declar că (Se marchează declarațiile corespunzătoare):

- ☐ Nu există alte modificări în afara celor identificate în această cerere (cu excepția celor vizate în alte variații depuse în paralel);
- ☐ Unde este cazul, sunt îndeplinite toate condițiile stabilite pentru variația/variațiile în discuție;
- ☐ În cazul notificărilor de tip IA: au fost depuse documentele necesare, conform tipului de modificare propus;
- ☐ Tariful de evaluare a fost plătit;
- ☐ Această cerere a fost depusă simultan în SMR și toate SMI (pentru medicamentele autorizate în cadrul Procedurii de recunoaștere mutuală și de evaluare partajată) sau atât la EMA cât și (Co-) Raportorului (pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată) sau, în caz de evaluare partajată care implică EMA, la autoritățile competente relevante și/sau SMR/SMI (după caz) și EMA;
- ☐ În cazul evaluării partajate sau al variațiilor grupate care vizează mai multe autorizații de punere pe piață: autorizațiile de punere pe piață aparțin aceluiași deținător.

Schimbarea va fi implementată/Schimbările vor fi implementate începând cu data de¹⁹:

- ☐ Următoarea serie de producție/Următoarea tipărire
- ☐ Data: _____

¹⁷ numai pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată (Anexa II a autorizației de punere pe piață UE).

¹⁸ vezi Capitolul 7 al Volumului 6A din *Instrucțiuni pentru solicitanți* sau *Transferul de informații* conținute în *Instrucțiuni pentru solicitanți*, Volumul 2A, Capitolul 7 (<http://www.hma.eu>) sau *Cerințele privind dosarul medicamentelor autorizate prin procedură centralizată* (<http://www.ema.europa.eu>).

¹⁹ Se completează numai pentru variațiile tip IB și tip II.

Tarifele plătite *Suma*²⁰ _____

Se specifică tipul tarifului în conformitate cu reglementările naționale^{Eroare! Marcaj în document nedefinit.}

Semnatarul principal²¹ _____

Funcția (Denumirea postului)

Numele în clar _____

Data _____

☐ Pentru evaluarea partajată/gruparea mai multor autorizații de punere pe piață: primul semnatar confirmă împuternicirea de a semna în numele persoanelor de contact desemnate, conform celor menționate în secțiunea 2.4.3 din Partea IA/Modulul 1 al *Formularului de cerere de autorizare* pentru fiecare dintre autorizațiile de punere pe piață vizate.

Al doilea semnatar _____

Funcția (Denumirea postului)

Numele în clar _____

Data _____

²⁰ În cazul depunerii la EMA (inclusiv în cazul evaluării partajate care include medicamente PRM și/sau medicamente pur naționale), această secțiune poate fi lăsată necompletată.

²¹ Este obligatorie semnarea cererii de către semnatarul principal

LISTA VARIAȚIILOR (se șterge imediat după completarea cererii)

Variația va fi selectată /Variațiile vor fi selectate din lista prezentată în continuare și inclusă/incluse în secțiunea „Tipul de modificare/Tipurile de modificări – Variații incluse în prezenta cerere” de mai sus, în conformitate cu instrucțiunile următoare:

Se include/includ numai modificarea/modificările care face/fac obiectul cererii de variație.

În cazul cererilor pentru variații neclasificate în ghid, solicitantul trebuie să declare aceste variații ca „altă variație” („z”), cu utilizarea acelei secțiuni din listă care corespunde celei mai detaliate descrieri a modificării, inclusiv tipul variației propus în acest caz. Se indică dacă variația a făcut obiectul unei proceduri în baza art. 5 din Regulamentul privind variațiile. Exemple de astfel de variații z) au fost deja incluse în cadrul unui număr relevant de variații și secțiuni.

În cazul variațiilor tip IA, în ultima coloană, trebuie declarată data implementării acestora de către deținătorul autorizației de punere pe piață.

În secțiunea „Scopul exact” a formularului de cerere trebuie furnizate detalii complete privind scopul exact al variației vizate.

Exemple de prezentare a variației/variațiilor în secțiunea “Tip de modificare/Tipuri de modificări” din formularul de cerere.

De exemplu, cerere pentru modificare în afara limitelor aprobate ale specificației substanței active:

B.I.b.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unei substanțe active, material de start/produs intermediar/reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Tipul variației
☒ f) Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației substanței active	II

De exemplu, cerere pentru o variație „neclasificată” privind limitele din specificația substanței active:

B.I.b.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unei substanțe active, material de start/produs intermediar/reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Tipul variației	
☒ z) Altă variație	☐ IA ☒ IB ☐ II	☐ Art 5

De exemplu, cerere pentru o variație „neclasificată” privind controlul substanței active:

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

Din formularul de cerere care se depune se șterg toate modificările din listă care nu fac obiectul cererii.

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

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

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

A.2 Schimbarea denumirii (inventate) a medicamentului	Tipul variației	Data implementării:
☐ a) pentru medicamente autorizate centralizat	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	
☐ b) pentru medicamente autorizate național	IB	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II..

	Tipul variației	Data implementării:
☐ A.3 Schimbarea denumirii substanței active sau a unui excipient	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

	Tipul variației	Data implementării:
☐ A.4 Schimbarea denumirii și/sau a adresei: fabricantului (inclusiv, dacă este cazul, a locului/ale locurilor de testare pentru controlul calității); sau a/ale deținătorului dosarului standard al substanței active (Active Substance Master File - ASMF); sau a/ale furnizorului substanței active, materialului de start, reactivului sau produsului intermediar utilizat în fabricarea substanței active (în cazul specificării în dosarul tehnic) dacă la dosarul autorizat nu este anexat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană; sau a/ale fabricantului unui excipient nou (în cazul specificării în dosarul tehnic)	☐ IA ☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

A.5 Schimbarea denumirii și/sau adresei fabricantului/importatorului medicamentului [inclusiv a locului de eliberare a seriei sau de testare a seriei pentru control calității]	Tipul variației	Data implementării:
☐ a) Printre activitățile care intră în responsabilitatea fabricantului / importatorului se numără și eliberarea seriei	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	
☐ b) Printre activitățile care intră în responsabilitatea fabricantului / importatorului nu se numără și eliberarea seriei	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

	Tipul variației	Data implementării:
☐ A.6 Schimbarea codului ATC/codului Vet ATC	☐ IA ☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației		Data implementării:
☐ A.7	Renunțarea la locurile de fabricație a unei substanțe active, unui produs intermediar sau unui medicament, la locul de ambalare, la fabricantul responsabil de eliberarea seriei, la locul de testare a seriei pentru controlul calității sau la furnizorul unui material de start, reactiv sau excipient (dacă se specifică în dosar)*	☐ IA	☐ IB ^α	

^α Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

*Notă: În cazul în care autoritățile și-au anunțat intenția de a efectua o inspecție, eliminarea locului în cauză trebuie notificată imediat.

		Tipul variației		Data implementării:
☐ A.8	Modificarea datei de efectuare a auditului destinat verificării respectării bunei practici de fabricație (BPF) de către fabricantul substanței active *	☐ IA		

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

B.I.a.1 Schimbare la nivelul fabricantului unui material de start/unui reactiv/unui produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active sau schimbare la nivelul fabricantului substanței active (inclusiv a locurilor de testare pentru controlul calității, dacă este cazul), dacă la dosarul autorizat nu este anexat un certificat de conformitate cu Farmacopeea europeană	Tipul variației	
☐ a) Fabricantul propus face parte din același grup farmaceutic cu fabricantul deja autorizat.	☐ I _{ANI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Adăugarea unui fabricant al substanței active, pe baza unui ASMF	II	
☐ c) Fabricantul propus utilizează o cale de sinteză sau condiții de fabricație fundamental diferite, care pot conduce la modificări importante ale caracteristicilor de calitate ale substanței active, precum profilul calitativ și/sau cantitativ al impurităților, care necesită calificare, sau ale proprietăților fizico-chimice, cu influență asupra biodisponibilității	II	
☐ d) Fabricant nou de material pentru care este necesară o evaluare a siguranței virale și/sau a riscului TSE	II	
☐ e) Schimbarea se referă la o substanță activă biologică sau un material de start/un reactiv/un produs intermediar utilizat în fabricarea unui medicament biologic/imunologic	II	
☐ f) Schimbări la nivelul procesului de testare pentru controlul calității substanței active: înlocuirea sau adăugarea unui loc nou în care se efectuează controlul/testarea seriei	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ g) Adăugarea unui nou fabricant al substanței active fără ASMF și care necesită actualizarea semnificativă a secțiunii din dosar referitoare la substanța activă respectivă	II	
☐ h) Adăugarea unui loc alternativ de sterilizare pentru substanța activă, care utilizează o metodă din Farmacopeea Europeană	IB	
☐ i) Introducerea unui loc nou de micronizare	☐ IA ☐ IB ^a	
☐ j) Schimbări la nivelul procesului de testare pentru controlul calității unei substanțe active biologice: înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei, care să includă o metodă biologică/imunologică/ imunochimică	II	
☐ k) Loc nou de păstrare a băncii de celule master și/sau a băncilor de celule de lucru	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.a.2 Schimbări la nivelul procesului de fabricație a substanței active	Tipul variației	
☐ a) Schimbare minoră la nivelul procesului de fabricație a substanței active	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Schimbare majoră la nivelul procesului de fabricație a substanței active, care poate avea impact semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului.	II	
☐ c) Schimbarea se referă la o substanță biologică/imunologică sau la utilizarea unei substanțe derivate chimic diferite în fabricarea unei	II	

	substanțe biologice/imunologice, care poate avea un impact semnificativ asupra calității/siguranței și eficacității medicamentului, fără a avea legătură cu un protocol		
☐ d)	Schimbarea se referă la un medicament din plante medicinale și implică modificarea oricăreia dintre următoarele elemente: sursa geografică, etapele de fabricație sau procesul de fabricație	II	
☐ e)	Schimbare minoră la nivelul părții restrictive/închise a unui dosar standard al substanței active	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.a.3 Schimbare la nivelul mărimii seriei (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) de substanță activă sau produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației	
☐ a)	Creșterea de până la 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a seriei la momentul autorizării	☐ IA	☐ IB [□] Data implementării:
☐ b)	Reducerea de până la 10 ori	☐ IA	☐ IB [□] Data implementării:
☐ c)	Schimbarea impune evaluarea comparabilității unei substanțe active biologice/imunologice	II	
☐ d)	Creșterea de peste 10 ori comparativ cu mărimea aprobată a seriei la momentul autorizării	IB	
☐ e)	Mărimea seriei de substanță activă biologică/imunologică crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, duplicarea liniei).	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.a.4 Schimbare la nivelul testărilor interfazice sau al limitelor aplicate în timpul fabricației substanței active		Tipul variației	
☐ a)	Restrângerea limitelor interfazice	☐ IA	☐ IB [□] Data implementării:
☐ b)	Adăugarea unor noi limite și teste interfazice	☐ IA	☐ IB [□] Data implementării:
☐ c)	Eliminarea unui test interfazic nesemnificativ	☐ IA	☐ IB [□] Data implementării:
☐ d)	Extinderea limitelor aprobate în cadrul testărilor interfazice, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	II	
☐ e)	Eliminarea unui test interfazic, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	II	
☐ f)	Adăugarea sau înlocuirea unui test interfazic ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

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

B.I.b.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unei substanțe active, material de start/produs intermediar/ reactiv utilizat în procesul de fabricație a substanței active		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației pentru medicamentele care fac obiectul eliberării seriei de către autoritatea oficială de control	☐ IA _{NI}	☐ IB ^{rt}	Data implementării:
☐ b)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^{rt}	Data implementării:
☐ c)	Adăugarea unui nou parametru de testare, împreună cu metoda de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^{rt}	Data implementării:
☐ d)	Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA	☐ IB ^{rt}	Data implementării:
☐ e)	Eliminarea unui parametru de testare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active și/sau a medicamentului	II		
☐ f)	Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației substanței active	II		
☐ g)	Extinderea limitelor aprobate ale specificației pentru materiale de start/produs intermediari, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a substanței active și/sau a medicamentului	II		
☐ h)	Adăugarea sau înlocuirea (cu excepția substanțelor active biologice sau imunologice) unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB		
☐ i)	În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru pentru substanța activă, o schimbare în specificație de la referința internă la cea dintr-o farmacopee neoficială sau dintr-o farmacopee a unei țări terțe	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.b.2 Schimbarea procedurii de testare a unei substanțe active sau a unui material de start/a unui reactiv/ unui produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active	Tipul variației		
☐ a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Eliminarea unei proceduri de testare a substanței active sau a unui material de start/a unui reactiv/ unui produs intermediar, în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Alte schimbări ale procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unui reactiv, fără efect semnificativ asupra calității globale a substanței active	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d) Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imuno-chimică sau a unei metode care	II		

	utilizează un reactiv biologic pentru o substanță activă biologică	
☐ e)	Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare) a unei substanțe active sau a unui material de start/produs intermediar	IB

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

B.I.c.1 Schimbare la nivelul ambalajului primar al substanței active	Tipul variației	
☐ a) Compoziție calitativă și/sau cantitativă	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Compoziție calitativă și/sau cantitativă în cazul unei substanțe active biologice/imunologice sterile și necongelate	II	
☐ c) Substanțe active lichide (nesterile)	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.c.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor specificației ambalajului primar al substanței active	Tipul variației	
☐ a) Restrângerea limitelor specificației	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Adăugarea unui parametru de testare nou și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.c.3 Schimbare în procedura de testare a ambalajului primar al substanței active	Tipul variației	
☐ a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.d.1 Schimbare la nivelul perioadei de retestare/păstrare sau a condițiilor de păstrare a substanței active, în lipsa din dosarul autorizat a unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană, care să includă perioada de retestare		Tipul variației		
a) Perioadă de retestare/păstrare				
☐	1. Reducere	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	2. Extinderea perioadei de retestare pe baza extrapolării rezultatelor unui studiu de stabilitate efectuat în alte condiții decât cele prevăzute de ghidurile ICH*	II		
☐	3. Extinderea perioadei de păstrare a unei substanțe active biologice/imunologice, care nu este în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat.	II		
☐	4. Extinderea sau introducerea unei perioade de retestare/păstrare susținute de date de stabilitate în timp real	IB		
b) Condiții de păstrare				
☐	1. Trecerea la condiții de păstrare mai restrictive a substanței active	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	2. Schimbarea condițiilor de păstrare ale unei substanțe active biologice/imunologice, în situația în care studiile de stabilitate nu s-au efectuat conform cu protocolul de stabilitate aprobat	II		
☐	3. Schimbarea condițiilor de păstrare a substanței active	IB		
c) Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat		☐ IA	☐ IB ^a	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.e.1 Introducerea unui nou spațiu optim de proiectare sau extinderea unui spațiu optim de proiectare aprobat pentru substanța activă, cu privire la:	Tipul variației
☐ a) Fabricarea substanței active în cadrul unei singure unități operative, inclusiv testele și/sau procedurile de testare interfazică rezultate	II
☐ b) Proceduri de testare pentru materialele de start/reactivi/produși intermediari și/sau substanța activă	II

B.I.e.2 Introducerea unui protocol post-autorizare de gestionare a ☐ schimbărilor în cazul substanței active	Tipul variației II
---	------------------------------

B.I.e.3 Eliminarea unui protocol aprobat de gestionare a ☐ schimbărilor în cazul substanței active	Tipul variației ☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
---	--	----------------------------

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.I.e.4 Modificări ale unui protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Variații majore la un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor	II	
☐ b) Variații minore la un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor, care nu afectează strategia definită în protocol	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.I.e.5 Implementarea schimbărilor prevăzute într-un protocol aprobat privind gestionarea schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Implementarea schimbării nu necesită date justificative suplimentare	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	
☐ b) Implementarea schimbării necesită date justificative suplimentare	IB	
☐ c) Implementarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

B.II.a.1 Schimbarea sau adăugarea de inscripționări, ștanțări sau alte marcaje, inclusiv înlocuirea sau adăugarea unor cerneluri utilizate pentru marcarea medicamentelor.	Tipul variației	
☐ a) Modificări ale inscripționărilor, ștanțărilor sau altor marcaje	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Modificări ale șanțurilor/liniilor mediane destinate divizării în doze egale	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a.2 Schimbarea formei sau dimensiunilor formei farmaceutice	Tipul variației	
☐ a) Comprimate cu eliberare imediată, capsule, supozitoare și ovule	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită și comprimate prevăzute cu linie mediană cu rol de divizare în doze egale	IB	
☐ c) Adăugarea unui nou kit pentru un preparat radiofarmaceutic cu un alt volum de umplere	II	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a.3 Schimbări ale compoziției (la nivelul excipienților) medicamentului	Tipul variației	
a) Schimbări în compoziția sistemului de aromatizare sau colorare		
☐ 1. Adăugare, eliminare sau înlocuire	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 2. Creștere sau scădere	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 3. Medicamente biologice de uz veterinar cu administrare orală pentru care agentul colorant sau aromatizant este important pentru administrare la speciile de animale țintă	II	
b) Alți excipienți		
☐ 1. Orice modificare minoră a compoziției cantitative a medicamentului în ceea ce privește excipienții.	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 2. Modificări cantitative sau calitative ale unuia sau mai multor excipienți, care pot avea efect semnificativ asupra siguranței, calității sau eficacității medicamentului.	II	
☐ 3. Modificare privind un medicament biologic/imunologic	II	
☐ 4. Orice excipient nou care include utilizarea unor materiale de origine umană sau animală pentru care	II	

	este necesară evaluarea datelor privind siguranța virală sau a riscului de TSE.		
☐	5. Modificare susținută printr-un studiu de bioechivalență.	II	
☐	6. Înlocuirea unui singur excipient cu un excipient comparabil, cu aceleași caracteristici funcționale și în cantitate similară.	IB	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.a.4 Modificare în masa filmului de acoperire în cazul formelor farmaceutice orale sau modificare în masa învelișului capsulelor		Tipul variației	
☐	a) Forme farmaceutice solide cu administrare orală	☐ IA	☐ IB ^a
☐	b) Forme farmaceutice gastrorezistente, cu eliberare modificată sau prelungită, al căror film de acoperire constituie un factor critic pentru mecanismul de eliberare	II	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

	Tipul variației
☐ B.II.a.5 Schimbare a concentrației unui medicament parenteral cu utilizare totală, în doză unică, a cărei cantitate de substanță activă pe unitate dozată (concentrația) rămâne aceeași	II

	Tipul variației
☐ B.II.a.6 Eliminarea din cutie a ambalajului primar care conține solventul/diluantul	IB

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

B.II.b.1 Înlocuirea sau adăugarea unui loc de fabricație pentru o parte sau întreg procesul de fabricație a medicamentului	Tipul variației	
☐ a) Locul de ambalare secundară	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Locul de ambalare principală	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, testării seriei pentru controlul calității și a ambalării secundare, pentru medicamente biologice/imunologice sau pentru forme farmaceutice obținute prin procese de fabricație complexe.	II	
☐ d) Loc de fabricație care necesită o inspecție inițială sau o inspecție specifică medicamentului	II	
☐ e) Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, a testării seriei pentru controlul calității și a ambalării primare și secundare pentru medicamente nesterile.	IB	
☐ f) Locul în care se desfășoară orice operațiune/operațiuni de fabricație, cu excepția eliberării seriei, a testării seriei pentru controlul calității și a ambalării secundare pentru medicamente sterile (inclusiv cele fabricate în mediu aseptice), cu excepția medicamentelor biologice/imunologice.	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.b.2 Schimbare la nivelul proceselor de import, eliberare a seriei și testare a seriilor pentru controlul calității medicamentului	Tipul variației	
☐ a) Înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Înlocuirea sau adăugarea unui loc în care se efectuează controlul/testarea seriei pentru un medicament biologic/imunologic, oricare dintre metodele de testare desfășurate în acel loc fiind o metodă biologică/imunologică	II	
☐ c) Înlocuirea sau adăugarea unui fabricant responsabil cu importul și/sau eliberarea seriei		
☐ 1. Nu include controlul/testarea seriei	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 2. Include controlul/testarea seriei	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 3. Include controlul/testarea seriei pentru un medicament biologic/imunologic, iar oricare dintre metodele de testare desfășurate în acel loc este o metodă biologică/imunologică/imunochimică.	II	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.b.3 Schimbare în procesul de fabricație a medicamentului, inclusiv a unui produs intermediar utilizat în fabricarea medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Schimbare minoră în procesul de fabricație	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Schimbare majoră în procesul de fabricație, care poate avea efect semnificativ asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului	II		
☐ c)	Medicamentul este un medicament biologic/imunologic, iar schimbarea impune o evaluare a comparabilității.	II		
☐ d)	Introducerea unei metode nestandardizate de sterilizare finală	II		
☐ e)	Introducerea sau creșterea supradozării pentru substanța activă	II		
☐ f)	Schimbare minoră în procesul de fabricație a unei suspensii orale apoase	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.b.4 Schimbare la nivelul mărimii seriei de fabricație (inclusiv a intervalelor de mărime a seriei) a medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Creștere de până la 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobată la momentul autorizării	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Reducerea de până la 10 ori	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Schimbarea impune evaluarea comparabilității unui medicament biologic/imunologic sau schimbarea de la nivelul mărimii seriei impune un nou studiu de bioechivalență	II		
☐ d)	Schimbarea se referă la toate celelalte forme farmaceutice obținute prin procese de fabricație complexe	II		
☐ e)	Creștere de peste 10 ori comparativ cu mărimea seriei aprobate la momentul autorizării pentru formele farmaceutice (cu administrare orală) cu eliberare imediată	IB		
☐ f)	Mărimea seriei unui medicament biologic/imunologic crește/descrește fără modificarea procesului (de exemplu, duplicarea liniei).	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.b.5 Schimbare la nivelul testărilor interfazice sau schimbarea limitelor aplicate în timpul procesului de fabricație a medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor interfazice	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Adăugarea unor teste și limite noi	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Eliminarea unui test interfazic nesemnificativ	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d)	Eliminarea unui test interfazic, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II		

☐ e)	Extinderea limitelor interfazice aprobate, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II	☐ Art 5 Data implementării:
☐ f)	Adăugarea sau înlocuirea unei test interfazic ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.c Schimbări la nivelul controlului excipienților în medicamentul finit	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.II.c.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația unui excipient		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d)	Schimbare în afara limitelor aprobate ale specificației	II		
☐ e)	Eliminarea unui parametru de testare care poate avea efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II		
☐ f)	Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)	IB		
☐ g)	În cazul în care nu există o monografie în Farmacopeea Europeană sau farmacopeea națională a unui stat membru pentru excipient, o schimbare în specificație de la referința internă la cea dintr-o farmacopee neoficială sau dintr-o farmacopee a unei țări terțe	IB		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.c.2 Schimbarea procedurii de testare a unui excipient		Tipul variației		
☐ a)	Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic	II		
☐ d)	Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuirea sau adăugarea)	IB		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.c.3 Schimbarea sursei unui excipient sau reactiv cu risc de TSE		Tipul variației		Data implementării:
a)	De la un material cu risc de TSE la material de origine vegetală sau de sinteză			
☐	1. Pentru excipienți sau reactivi neutilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic	☐ IA	☐ IB ^a	
☐	2. Pentru excipienți sau reactivi utilizați în fabricația unei substanțe active biologice/imunologice sau într-un medicament biologic/imunologic	IB		
☐	b) Schimbarea sau introducerea unui material cu risc de TSE	II		

sau înlocuirea unui material cu risc de TSE cu alt material cu risc de TSE, pentru care nu există certificat de conformitate TSE	
--	--

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.c.4 Schimbare la nivelul căii de sinteză sau de recuperare a unui excipient nedescris în farmacopee (dacă este descrisă în dosar) sau a unui excipient nou		Tipul variației		Data implementării:
☐ a)	Schimbare minoră în calea de sinteză sau de recuperare a unui excipient nedescris în farmacopee sau a unui excipient nou	☐ IA	☐ IB ^a	
☐ b)	Se modifică specificațiile sau există o modificare a proprietăților fizico-chimice ale excipientului, care poate influența calitatea medicamentului.	II		
☐ c)	Excipientul este o substanță biologică/imunologică.	II		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.d Schimbări la nivelul controlului medicamentului	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.II.d.1 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Restrângerea limitelor specificației	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Restrângerea limitelor specificației pentru medicamentele care fac obiectul eliberării seriei de către autoritatea oficială de control	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d)	Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat, precum mirosul și gustul sau a testului de identificare pentru un material colorant sau aromatizant)	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ e)	Schimbare care nu se încadrează în limitele aprobate ale specificației	II		
☐ f)	Eliminarea unui parametru de testare, care poate avea un efect semnificativ asupra calității globale a medicamentului	II		
☐ g)	Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare, ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate (cu excepția medicamentelor biologice sau imunologice)	IB		
☐ h)	Actualizarea dosarului în conformitate cu prevederile unei monografii generale actualizate din Farmacopeea Europeană pentru medicament *	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	
☐ i)	Introducerea prevederilor Farmacopeii Europene 2.9.40 (Uniformitatea unităților dozate) pentru înlocuirea metodei curent aprobate, fie Farmacopeea Europeană 2.9.5 (Uniformitatea masei), fie Farmacopeea Europeană 2.9.6 (Uniformitatea conținutului)	☐ IA	☐ IB ^a	
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.d.2 Modificare în procedura de testare a medicamentului		Tipul variației		
☐ a)	Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei metode alternative deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Schimbarea majoră sau înlocuirea unei metode de testare biologică/imunologică/imunochimică sau a unei metode care utilizează un reactiv biologic sau înlocuirea unui preparat biologic de referință și care nu face parte dintr-un protocol aprobat	II		
☐ d)	Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	IB		
☐ e)	Actualizarea procedurii de testare în conformitate cu monografia generală actualizată din Farmacopeea Europeană	☐ IA	☐ IB ^a	
☐ f)	Pentru a reflecta conformitatea cu Farmacopeea Europeană	☐ IA	☐ IB ^a	

și eliminarea trimiterii la metoda de testare internă perimată și la codul metodei de testare*		
---	--	--

* Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

B.II.e Schimbări la nivelul sistemului de închidere a recipientului medicamentului	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.II.e.1 Schimbare la nivelul ambalajului primar al medicamentului	Tipul variației	
a) Compoziția calitativă și cantitativă		
☐ 1. Forme farmaceutice solide	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 2. Forme farmaceutice semisolide și lichide nesterile	IB	
☐ 3. Medicamente sterile și medicamente biologice/ imunologice	II	
☐ 4. Variația se referă la un ambalaj cu o capacitate redusă de protecție, care determină modificări ale condițiilor de păstrare și/sau o restrângere a termenului de valabilitate.	II	
b) Modificarea tipului de recipient sau adăugarea unui nou recipient		
☐ 1. Forme farmaceutice solide, semisolide și lichide nesterile	IB	
☐ 2. Medicamente sterile și medicamente biologice/ imunologice	II	
☐ 3. Eliminarea unui recipient destinat ambalării primare, ceea ce nu conduce la eliminarea completă a unei concentrații sau a unei forme farmaceutice	☐ IA ☐ IB ^a	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor specificației ambalajului primar al medicamentului	Tipul variației	
☐ a) Restrângerea limitelor specificației	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Adăugarea unui parametru nou de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unui parametru nesemnificativ de testare (de exemplu, eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ d) Adăugarea sau înlocuirea unui parametru de testare ca urmare a apariției unei probleme de siguranță sau calitate	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.3 Schimbare la nivelul procedurii de testare a ambalajului primar al medicamentului	Tipul variației	
☐ a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:

☐ b) Alte schimbări la nivelul procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei proceduri alternative de testare deja aprobate	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.4 Schimbarea formei sau dimensiunilor recipientului sau a sistemului de închidere (ambalajul primar)	Tipul variației		
☐ a) Medicamente nesterile	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Schimbarea formei sau dimensiunilor afectează o parte importantă a materialului ambalajului, care poate avea un efect semnificativ asupra eliberării, utilizării, siguranței sau stabilității medicamentului	II		
☐ c) Medicamente sterile	IB		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.5 Schimbare la nivelul mărimii ambalajului medicamentului	Tipul variației		
☐ a) Schimbarea numărului unităților dozate (comprimate, fiole etc.) dintr-un ambalaj			
☐ 1. Schimbarea se încadrează în limitele curent aprobate	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 2. Schimbarea nu se încadrează în limitele curent aprobate	IB		
☐ b) Eliminarea unei/unor mărimi de ambalaje	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Schimbarea masei/volumului de umplere a medicamentelor parenterale sterile multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială), inclusiv în cazul medicamentelor biologice/imunologice.	II		
☐ d) Schimbarea masei/volumului de umplere a medicamentelor non-parenterale multidoză (sau unidoză cu utilizare parțială)	IB		
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este listată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.6 Schimbarea oricărei părți a materialului de ambalaj (primar) care nu se află în contact cu formularea medicamentului [culoarea capselor de tip <i>flip-off</i> , inelele care reprezintă codul de culoare de pe fiole, schimbarea tecii acului de seringă (utilizarea unui tip diferit de material plastic)]	Tipul variației		
☐ a) Schimbare care afectează informațiile despre medicament	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Schimbare care nu afectează informațiile despre medicament	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.e.7 Schimbarea furnizorului dispozitivelor sau componentelor ambalajului (dacă a fost declarat în dosar)		Tipul variației		
☐ a)	Eliminarea unui furnizor	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b)	Înlocuirea sau adăugarea unui furnizor	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c)	Orice schimbare a furnizorilor de spațiatoare pentru inhalatoarele cu doze măsurate	II		

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.f.1 Schimbarea termenului de valabilitate sau a condițiilor de păstrare a medicamentului		Tipul variației		
a) Reducerea termenului de valabilitate a medicamentului				
☐	1. După ambalarea pentru comercializare	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	2. După prima deschidere	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
☐	3. După diluare sau reconstituire	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a	Data implementării:
b) Extinderea termenului de valabilitate a medicamentului				
☐	1. După ambalarea pentru comercializare (pe baza unor date în timp real)	IB		
☐	2. După prima deschidere (pe baza unor date în timp real)	IB		
☐	3. După diluare sau reconstituire (pe baza unor date în timp real)	IB		
☐	4. Extinderea termenului de valabilitate pe baza extrapolării datelor de stabilitate neconforme cu prevederile ghidurilor ICH*	II		
☐	5. Extinderea termenului de valabilitate a unui medicament biologic/imunologic în conformitate cu un protocol de stabilitate aprobat	IB		
☐	c) Schimbarea condițiilor de păstrare a medicamentelor biologice, în situația în care studiile de stabilitate nu s-au efectuat conform unui protocol de stabilitate aprobat	II		
☐	d) Schimbarea condițiilor de păstrare a medicamentului sau a medicamentului diluat/reconstituit	IB		
☐	e) Modificarea unui protocol de stabilitate aprobat	☐ IA	☐ IB ^a	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.g.1 Introducerea unui spațiu optim de operare nou sau extinderea unui spațiu optim de operare aprobat pentru medicament, în ceea ce privește următoarele:	Tipul variației
☐ a) Una sau mai multe operații unitare la nivelul procesului de fabricație a medicamentului, inclusiv testele intermediare și/sau procedurile de testare intermediară rezultate	II
☐ b) Proceduri de testare pentru excipienți/produși intermediari și/sau medicament.	II

☐ B.II.g.2 Introducerea unui protocol post-autorizare de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament	Tipul variației
	II

☐ B.II.g.3 Eliminarea unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor referitoare la medicament	Tipul variației	Data implementării:
	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.g.4 Modificări ale unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Modificări majore aduse unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	II	
☐ b) Modificări minore aduse unui protocol autorizat de gestionare a schimbărilor, care nu afectează strategia definită în protocol	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

B.II.g.5 Implementarea schimbărilor prevăzute într-un protocol autorizat de gestionare a schimbărilor	Tipul variației	
☐ a) Implementarea schimbării nu necesită date justificative suplimentare	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Implementarea schimbării necesită date justificative suplimentare	IB	
☐ c) Implementarea unei schimbări privind un medicament biologic/imunologic	IB	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.II.h.1 Actualizarea informațiilor din „Evaluarea siguranței agenților adventițiali” (secțiunea 3.2.A.2)		Tipul variației
☐ a)	Studii referitoare la etapele de fabricație investigate pentru prima dată în vederea identificării unuia sau mai multor agenți adventițiali	II
☐ b)	Înlocuirea studiilor perimate referitoare la etapele de fabricație și la agenții adventițiali deja declarați în dosar	
	1) cu modificarea evaluării riscului	II
	2) fără modificarea evaluării riscului	IB

B.III.1 Depunerea unui certificat nou sau a versiunii actualizate a unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană ori eliminarea unui certificat de conformitate cu Farmacopeea Europeană: - pentru o substanță activă - pentru un material de start/un reactiv/un produs intermediar utilizat în procesul de fabricație a substanței active - pentru un excipient		Tipul variației	
a) Certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană.			
☐	1. Certificat nou de la un fabricant deja autorizat	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a Data implementării:
☐	2. Certificat actualizat de la un fabricant deja autorizat	☐ IA	☐ IB ^a Data implementării:
☐	3. Certificat nou de la un fabricant nou (înlocuire sau adăugare)	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a Data implementării:
☐	4. Eliminarea unor certificate (în cazul în care există mai multe certificate per material)	☐ IA	☐ IB ^a
☐	5. Certificat nou pentru o substanță activă nesterilă, care urmează a fi utilizată într-un medicament steril, în cazul în care apa este utilizată în ultimele etape ale sintezei și materialul nu este declarat ca fiind lipsit de endotoxine	IB	
b) Certificat TSE de conformitate cu Farmacopeea Europeană pentru o substanță activă/material de start /reactiv/produs intermediar sau excipient			
☐	1. Certificat nou pentru o substanță activă de la un fabricant nou sau deja autorizat	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a Data implementării:
☐	2. Certificat nou pentru un material de start/un reactiv/un produs intermediar sau un excipient de la un fabricant nou sau deja autorizat	☐ IA	☐ IB ^a Data implementării:
☐	3. Certificat actualizat de la un fabricant deja autorizat	☐ IA	☐ IB ^a Data implementării:
☐	4. Eliminarea unor certificate (în cazul în care există mai multe certificate per material)	☐ IA	☐ IB ^a
☐	5. Certificat nou/actualizat de la un fabricant deja autorizat/nou care folosește materiale de origine umană sau animală pentru care este necesară o evaluare a riscurilor cu privire la posibila contaminare cu agenți adventițiali	II	
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.III.2 Schimbare în vederea realizării conformității cu Farmacopeea Europeană sau cu o farmacopee națională a unui stat membru		Tipul variației	
a) Schimbarea specificației/specificațiilor unei substanțe nedescrise anterior în Farmacopeea Europeană, în vederea realizării conformității depline cu Farmacopeea Europeană sau cu o farmacopee națională a unui stat membru			
☐	1. Substanță activă	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a Data implementării:
☐	2. Excipient/Materialul de start al substanței active	☐ IA	☐ IB ^a Data implementării:
☐	b) Schimbare în vederea realizării conformității cu versiunea	☐ IA	☐ IB ^a Data

	actualizată a monografiei relevante a Farmacopeii Europene sau a farmacopeii naționale a unui stat membru.			implementării:
☐ c)	Schimbarea specificațiilor în vederea trecerii de la farmacopeea națională a unui stat membru la Farmacopeea Europeană	☐ IA	☐ IB ^a	Data implementării:
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IV Schimbări la nivelul dispozitivelor medicale	Tipul variației	☐ Art 5 Data implementării:
☐ z) Alte variații	☐ IA ☐ IB ☐ II	

B.IV.1 Schimbarea unui dispozitiv de măsurare sau de administrare	Tipul variației	
a) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care nu face parte integrantă din ambalajul primar		
☐ 1. Dispozitiv cu marcaj CE	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ 2. Dispozitiv fără marcaj CE (numai pentru medicamente de uz veterinar)	IB	
☐ 3. Dispozitiv de administrare de tip spațiator pentru inhalatoare cu doze măsurate sau alt dispozitiv care poate avea un impact major asupra eliberării substanței active a medicamentului (de exemplu, nebulizator)	II	
☐ b) Eliminarea unui dispozitiv	☐ IA _{NI} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Adăugarea sau înlocuirea unui dispozitiv care este parte integrantă din ambalajul primar.	II	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IV.2 Schimbarea parametrilor și/sau a limitelor din specificația dispozitivului de măsurare sau de administrare pentru medicamentele de uz veterinar	Tipul variației	
☐ a) Restrângerea limitelor specificației	☐ IA ☐ IB ^a	
☐ b) Adăugarea unui nou parametru de testare și a metodei de testare corespunzătoare	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Lărgirea limitelor aprobate ale specificației, care are un efect semnificativ asupra calității globale a dispozitivului	II	
☐ d) Eliminarea unui parametru din specificație care are un effect semnificativ asupra calității globale a dispozitivului	II	
☐ e) Adăugarea unui nou parametru în specificație ca urmare a problemelor de siguranță sau calitate	IB	
☐ f) Eliminarea unui parametru nesemnificativ din specificație (de exemplu eliminarea unui parametru perimat)	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.IV.3 Schimbări la nivelul procedurii de testare a dispozitivului de măsurare sau de administrare pentru medicamentele de uz veterinar	Tipul variației	
☐ a) Schimbări minore la nivelul unei proceduri de testare aprobate	☐ IA ☐ IB ^a	
☐ b) Alte modificări ale procedurii de testare (inclusiv înlocuire sau adăugare)	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ c) Eliminarea unei proceduri de testare în cazul existenței unei metode alternative deja aprobate	☐ IA ☐ IB ^a	Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.V.a.1 Includerea în dosarul autorizației de punere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii PMF) a unei versiuni noi, actualizate sau modificate a dosarului standard al plasmiei (Plasma Master File - PMF)		Tipul variației	
☐ a)	Prima includere a unei versiuni noi a dosarului standard al plasmiei, care afectează proprietățile medicamentului	II	
☐ b)	Prima includere a unei versiuni noi a dosarului standard al plasmiei, care nu afectează proprietățile medicamentului	IB	
☐ c)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al plasmiei, în situația în care modificările afectează proprietățile medicamentului	IB	
☐ d)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al plasmiei, în situația în care modificările nu afectează proprietățile medicamentului	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a
Data implementării:			

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.V.a.2 Includerea în dosarul autorizației de punere pe piață a unui medicament (a doua etapă a procedurii VAMF) a versiunii noi, actualizate sau modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal (VAMF - Vaccine Antigen Master File)		Tipul variației	
☐ a)	Prima includere a versiunii noi a dosarului standard al antigenului vaccinal	II	
☐ b)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal, în situația în care schimbările afectează proprietățile medicamentului	IB	
☐ c)	Includerea unei versiuni actualizate/modificate a dosarului standard al antigenului vaccinal, în situația în care schimbările nu afectează proprietățile medicamentului	☐ IA _{NI}	☐ IB ^a
Data implementării:			

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

B.V.b.1 Actualizarea dosarului privind calitatea în vederea punerii în aplicare a rezultatului unei proceduri de arbitraj la nivelul Uniunii Europene		Tipul variației	
☐ a)	Modificarea implementează rezultatul procedurii de arbitraj	☐ IA _{NI}	☐ IB ^{II}
☐ b)	Armonizarea dosarului de calitate nu a fost inclusă în procedura de arbitraj iar actualizarea urmărește armonizarea acestuia	II	
		Data implementării:	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I Schimbări (Siguranță/Eficacitate) la nivelul medicamentelor de uz uman și veterinar	Tipul variației	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

C.I.1 Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului în vederea implementării rezultatului procedurii de arbitraj la nivelul Uniunii Europene	Tipul variației	
☐ a) Medicamentul intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj	☐ IA _{Ni} ☐ IB ^a	Data implementării:
☐ b) Medicamentul nu intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj, dar modificarea/modificările implementează rezultatul procedurii, iar deținătorul autorizației de punere pe piață nu trebuie să prezinte date suplimentare noi	IB	
☐ c) Medicamentul nu intră în domeniul de aplicare al procedurii de arbitraj, dar modificarea/modificările implementează rezultatul procedurii, iar deținătorul autorizației de punere pe piață prezintă date suplimentare noi	II	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I.2 Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului unui medicament generic/hibrid/biosimilar în urma evaluării aceleiași modificări pentru medicamentul de referință	Tipul variației	
☐ a) Implementarea uneia sau mai multor modificări pentru care deținătorul autorizației de punere pe piață nu trebuie să prezinte date suplimentare noi	IB	
☐ b) Implementarea uneia sau mai multor modificări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață (de exemplu, date privind comparabilitatea)	II	

C.I.3 Modificarea/modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului medicamentelor de uz uman în vederea implementării rezultatului unei proceduri referitoare la rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) sau al studiilor de siguranță post-autorizare (PASS) sau rezultatul evaluării efectuate de către o autoritate competentă în temeiul art. 45 sau 46 din Regulamentul nr. 1901/2006	Tipul variației	
☐ a) Implementarea formulării textuale convenite de către autoritatea competentă	☐ IA _{Ni} ☐ IB ^a	
☐ b) Implementarea uneia sau mai multor modificări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață	II	
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Art 5 Data implementării:

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

☐	C.I.4 Modificarea / Modificările rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării sau prospectului în urma apariției unor date noi referitoare la calitate, preclinice, clinice sau de farmacovigilență.	Tipul variației	
		II	

C.I.5 Modificarea statutului legal al medicamentelor autorizate centralizat		Tipul variației	
☐	a) Pentru medicamente generice/hibride/biosimilare după aprobarea modificării statutului legal pentru medicamentul de referință	IB	
☐	b) Toate celelalte modificări ale statutului legal	II	

C.I.6 Modificarea/modificările indicației/indicațiilor terapeutice		Tipul variației	
☐	a) Adăugarea unei indicații terapeutice noi sau modificarea unei indicații aprobate	II	
☐	b) Eliminarea unei indicații terapeutice	IB	

C.I.7 Eliminarea unei:		Tipul variației	
☐	a) Forme farmaceutice	IB	
☐	b) Concentrații	IB	

C.I.8 Introducerea unui rezumat al sistemului de farmacovigilență pentru medicamentele de uz uman sau modificarea acestuia *		Tipul variației	
☐	a) Introducerea unui rezumat al sistemului de farmacovigilență, modificări privind persoana calificată responsabilă cu farmacovigilența (inclusiv datele de contact) și/sau modificarea adresei unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență (DSSF)	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I.9 Modificarea/Modificările unui sistem de farmacovigilență existent, astfel cum este prezentat în descrierea detaliată a sistemului de farmacovigilență (DSSF)		Tipul variației		
☐	a) Schimbarea persoanei calificate responsabile cu farmacovigilența și/sau a datelor de contact ale acesteia și/sau a procedurii de rezervă	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐	b) Modificarea/Modificările bazei de date de siguranță și/sau a principalelor acorduri contractuale pentru îndeplinirea obligațiilor de farmacovigilență și/sau modificarea locului în care se desfășoară activități de farmacovigilență	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐	c) Altă modificare/Alte modificări ale DSSF, fără impact asupra funcționării sistemului de farmacovigilență (precum schimbarea principalelor locuri de stocare/arhivare, schimbările administrative)	☐ IA	☐ IB [□]	Data implementării:
☐	d) Modificarea/Modificările unei DSSF în urma evaluării acesteia în raport cu un alt medicament al aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐	z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
☐	C.I.10 Schimbarea frecvenței și/sau a datei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru medicamentele de uz uman	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]

[□] Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

C.I.11 Introducerea unor obligații și condiții la autorizația de punere pe piață inclusiv planul de management al riscului, sau modificarea unor asemenea obligații și condiții		Tipul variației		
☐ a)	Implementarea formulării textuale aprobate de ANMDM	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]	Data implementării:
☐ b)	Implementarea unei/unor schimbări care trebuie confirmate de date suplimentare noi care trebuie depuse de deținătorul autorizației de punere pe piață în situația în care este necesară o evaluare majoră de către ANMDM*	II		
☐ z)	Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Art 5 Data implementării:

* Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației	
☐	C.I.12 Includerea sau eliminarea simbolului negru și a declarațiilor explicative pentru medicamentele din lista medicamentelor care fac obiectul unei monitorizări suplimentare	☐ IA _{NI}	☐ IB [□]

* Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației
☐	C.I.13 Alte variații care nu sunt cuprinse în mod specific în altă parte a prezentei anexe și care implică depunerea de studii la ANMDM*	II

C.II Schimbări la nivelul medicamentelor de uz veterinar	Tipul variației	☐ Art 5 Data implementării:
☐ z) Altă variație	☐ IA ☐ IB ☐ II	

C.II.1 Variații referitoare la o modificare sau o adăugare a unei specii țintă neproducătoare de hrană pentru om.	Tipul variației
☐	II

C.II.2 Eliminarea unei specii țintă producătoare sau neproducătoare de hrană pentru om.	Tipul variației
☐ a) Eliminare ca urmare a unei probleme de siguranță	II
☐ b) Eliminarea nu este ca urmare a unei probleme de siguranță	IB

C.II.3 Modificări ale timpului de așteptare pentru un medicament de uz veterinar	Tipul variației
☐	II

C.II.4 Variații referitoare la înlocuirea sau adăugarea unui serotip, tulpini, antigen sau amestecuri de serotipuri, tulpini sau antigene pentru un vaccin de uz veterinar împotriva gripei aviare, febrei aftoase sau bolii limbii albastre.	Tipul variației
☐	II

C.II.5 Variații referitoare la înlocuirea unei tulpini pentru un vaccin de uz veterinar împotriva gripei ecvine	Tipul variației
☐	II

C.II.6 Schimbări ale etichetării sau prospectului care nu sunt în legătură cu rezumatul caracteristicilor produsului.	Tipul variației
☐	IB
☐ a) Informații administrative care privesc reprezentanța deținătorului	☐ IA _{Ni}
☐ b) Altă variație	IB

C.II.7 Introducerea unui nou sistem de farmacovigilență	Tipul variației
☐ a) Care nu a fost evaluat de autoritatea competentă națională relevantă/EMA pentru un alt medicament al aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață	II
☐ b) Care nu a fost evaluat de autoritatea competentă națională relevantă/EMA pentru un alt medicament al aceluiași deținător de autorizație de punere pe piață	IB

C.II.8 Schimbarea frecvenței și/sau a datei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS)	Tipul variației
☐	☐ IA _{Ni} ☐ IB ²¹

²¹ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

D.1 Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului certificatului ☐ VAMF	Tipul variației	Data implementării:
	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]	

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.2 Schimbarea denumirii și/sau a adresei deținătorului certificatului ☐ PMF	Tipul variației	Data implementării:
	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]	

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.3 Schimbarea deținătorului actual al certificatului PMF sau ☐ transferul certificatului PMF către un nou deținător (cu alte cuvinte, o altă persoană juridică).	Tipul variației	Data implementării:
	☐ IA _{NI} ☐ IB [□]	

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.4 Schimbarea denumirii și/sau a adresei unui centru de transfuzie ☐ sanguină, inclusiv a centrelor de colectare a sângelui/plasmei	Tipul variației	Data implementării:
	☐ IA ☐ IB [□]	

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.5 Înlocuirea sau adăugarea unui centru de colectare a ☐ sângelui/plasmei la nivelul unui centru de transfuzie sanguină inclus deja în PMF	Tipul variației
	IB

D.6 Eliminarea sau schimbarea statutului (operațional/neoperațional) ☐ al centrului/centrelor de transfuzie sanguină/centrului/centrelor de colectare a plasmei sau de testare a sângelui donat și a amestecurilor de plasmă	Tipul variației	Data implementării:
	☐ IA ☐ IB [□]	

□ Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

D.8 Înlocuirea sau adăugarea unui centru de testare a sângelui donat ☐ și/sau a amestecurilor de plasmă la nivelul unui centru de transfuzie sanguină deja inclus în PMF	Tipul variației
	IB

D.9 Adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină pentru ☐ testarea sângelui donat și/sau a amestecurilor de plasmă care nu este inclus în PMF	Tipul variației
	II

D.10 Înlocuirea sau adăugarea unui nou centru de transfuzie sanguină sau a unui nou centru/unor noi centre de păstrare a plasmei ☐	Tipul variației	
	IB	

D.11 Eliminarea unui centru de transfuzie sanguină sau a unui centru/unor centre de păstrare a plasmei ☐	Tipul variației		Data implementării:
	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.12 Înlocuirea sau adăugarea unei companii implicate în transportul de plasmă. ☐	Tipul variației	
	IB	

D.13 Eliminarea unei companii implicate în transportul de plasmă ☐	Tipul variației		Data implementării:
	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.14 Adăugarea unui kit de testare care poartă marcajul CE pentru testarea donărilor individuale de sânge ca nou kit de testare sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent ☐	Tipul variației		Data implementării:
	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.15 Adăugarea unui kit de testare care nu poartă marcajul CE pentru testarea donărilor individuale de sânge donat ca nou kit de testare sau ca înlocuitor al unui kit de testare existent		Tipul variației	
☐ a)	Noul kit de testare nu a mai fost aprobat în PMF pentru niciun centru de testare a sângelui donat	II	
☐ b)	Noul kit de testare a fost aprobat în PMF pentru un alt centru sau pentru alte centre de testare a sângelui donat	☐ IA	☐ IB ^a
		Data implementării:	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

D.17 Introducerea sau extinderea procedurii de carantină. ☐	Tipul variației		Data implementării:
	☐ IA	☐ IB ^a	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

D.18 Eliminarea perioadei de carantină sau reducerea acesteia. ☐	Tipul variației	
	IB	

D.19 Înlocuirea sau adăugarea de recipiente de păstrare a sângelui (de exemplu, pungi, flacoane)		Tipul variației	
☐ a)	Noile recipiente de păstrare a sângelui poartă marcajul CE	☐ IA	☐ IB ^a
☐ b)	Noile recipiente de păstrare a sângelui nu poartă marcajul CE	II	
		Data implementării:	

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

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

^a Dacă una dintre condiții nu este îndeplinită iar modificarea nu este menționată în mod specific ca variație de tip II.

		Tipul variației
☐	D.21 Introducerea unui test pentru markeri virali în cazul în care aceasta va avea impact major asupra evaluării siguranței virale.	II

		Tipul variației
☐	D.22 Schimbarea metodei de preparare a unui amestec de plasmă (de exemplu, metoda de fabricație, dimensiunea amestecului, păstrarea probelor din amestecul de plasmă)	IB

		Tipul variației
☐	D.23 Modificări la nivelul etapelor de urmat în cazul în care se constată retrospectiv necesitatea excluderii sângelui donat de la prelucrare (procedura „retrospectivă”).	II