

II

(Съобщения)

СЪОБЩЕНИЯ НА ИНСТИТУЦИИТЕ, ОРГАНИТЕ,
СЛУЖБИТЕ И АГЕНЦИИТЕ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

ЕВРОПЕЙСКА КОМИСИЯ

Съобщение на Комисията — Насоки за данните на различните категории промени в условията на разрешената за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти

(2010/С 17/01)

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията от 24 ноември 2008 г. относно разглеждането на промените в условията на разрешената за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти⁽¹⁾, наричан по-долу „регламентът за промените“, беше публикуван в Официален вестник на 12 декември 2008 г. Целта на регламента за промените е да установи проста, по-ясна и по-гъвкава правна рамка за третиране на промените в разрешената за търговия с лекарствени продукти, като същевременно обезпечи високо ниво на защита на общественото здраве и здравето на животните.

Регламентът за промените определя общи правила за типовете и класификацията на промените в членове 2 и 3 и приложение II. Освен това с член 4, параграф 1, буква а) на Комисията се възлага задачата да изготвя насоки за данните на различните категории промени.

Следователно настоящите насоки предоставят данни за класификацията на промените в следните категории, както са определени в член 2 от регламента за промените: незначителни промени от тип IA, незначителни промени от тип IB и значителни промени от тип II, и предоставя допълнителни данни, когато е целесъобразно, относно научните данни, които следва да се представят за специфични промени, и как да се документират тези данни. Следва да се отбележи, че общата документация, съпътстваща всяко заявление за промени в условията на разрешението за търговия, е посочена в приложение IV към регламента за промените и в насоките на Комисията за използване на процедурите, предвидени в глави II, III и IV от Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията от 24 ноември 2008 г. относно разглеждането на промените в условията на разрешената за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти.

Определенията, приложими към настоящите насоки, са предоставени в Директива 2001/82/ЕО, Директива 2001/83/ЕО, Регламент (ЕО) № 726/2004, както и в регламента за промените. Освен това за целите на настоящите насоки „методология на изпитване“ има същото значение като „аналитична процедура“, а „граница“ има същото значение като „критерии за приемане“. „Параметър на спецификациите“ означава признак на качеството, за който са зададени методология на изпитване и граници, например анализ, идентичност, съдържание на вода. Добавянето или заличаването на параметър на спецификациите следователно включва съответния му метод на изпитване и граници.

Когато следва да се направи позоваване на конкретни промени в настоящите насоки, въпросната промяна следва да се цитира, като се използва следната структура: X.N.x.n

- X отговаря на главната буква на главата в приложението към настоящите насоки, където е включена промяната (например А, Б, В или Г)
- N отговаря на римската цифра на раздела в дадена глава, където е включена промяната (например I, II, III ...)
- x отговаря на буквата на подраздела в дадена глава, където е включена промяната (например а, б, в ...)
- n отговаря на номера на конкретна промяна, даден в приложението към настоящите насоки (например 1, 2, 3 ...)

Настоящите насоки ще бъдат актуализирани редовно, като се вземат предвид препоръките, дадени в съответствие с член 5 от регламента, както и научния и технически прогрес.

(1) ОВ L 334, 12.12.2008 г., стр. 7.

2. НАСОКИ ОТНОСНО КЛАСИФИКАЦИЯТА НА НЕЗНАЧИТЕЛНИ ПРОМЕНИ ОТ ТИП IA, НЕЗНАЧИТЕЛНИ ПРОМЕНИ ОТ ТИП IB И ЗНАЧИТЕЛНИ ПРОМЕНИ ОТ ТИП II

Приложението към настоящите насоки съдържа четири глави, класифициращи промените, свързани с: А) Административни изменения; Б) Качествени изменения; В) Изменения, свързани с безвредността, ефикасността и фармакологичната бдителност и Г) Специфични изменения в основната документация за плазмата и основната документация на ваксинния антиген.

Приложението съдържа за всяка глава:

- Списък на промените, които следва да бъдат класифицирани като незначителни промени от тип IA или значителни промени от тип II в съответствие с определенията, посочени в член 2 от регламента за промените, и класификацията, предоставена в приложение II към регламента за промените. Посочено е също така кои незначителни промени от тип IA изискват незабавно уведомление, както е установено в член 8, параграф 1 от регламента за промените
- Списък с примери, които следва да се считат за незначителни промени от тип IB, като се има предвид, че тази категория се прилага по подразбиране, както е установено в член 3 от регламента за промените, и че приложението към настоящите насоки следователно не се опитва да установи изчерпателен списък за тази категория промени.

Приложението не засяга класификацията на разширявания, тъй като те са изброени изчерпателно в приложение I към регламента за промените. Всички изменения, посочени в приложение I към регламента за промените, трябва да се считат за разширявания на обхвата на разрешенията за търговия; никое друго изменение не може да бъде класифицирано като такова.

Когато не са спазени едно или повече от условията, установени в приложението към настоящите насоки за незначителна промяна от тип IA, въпросното изменение може да се представи като промяна от тип IB, освен ако изменението изрично е класифицирано като значителна промяна от тип II.

Специфичните допълнителни данни за промени от тип IB и тип II ще зависят от конкретния характер на изменението. В някои случаи се прави препратка към специфични научни насоки.

Освен това, ако дадена промяна води до преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етикетването или на листовката в опаковката (заедно наричани в настоящите насоки

„информация за продукта“), това изменение се смята за част от посочената промяна. В такива случаи следва да се представи актуализирана информация за продукта като част от заявлението. Следва да се предоставят образци или модели в съответствие с „Правилата, уреждащи лекарствените продукти в Европейската общност“, том 2А, Процедури по разрешения за търговия; глава 7, Обща информация по Указанията към заявителите (по-долу глава 7 от Указанията към заявителите) или съгласно обсъденото с референтната държава-членка или Агенцията за всеки конкретен случай.

Не е необходимо уведомяване на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава-членка, в случай че документацията се приведе в съответствие с актуализираната монография в рамките на шест месеца от нейното публикуване и в документацията на получилия разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“.

Всяко изменение в съдържанието на досието, което придружава сертификата за годност по Европейската фармакопея, следва да се представи на Европейската дирекция по качеството на лекарствата (EDQM). Ако сертификатът обаче бъде ревизиран след оценяването на това изменение от EDQM, всяко съответно разрешение за търговия следва да бъде актуализирано в съответствие с това.

Във връзка с част III, точка 1 от приложение I към Директива 2001/83/ЕО измененията в основната документация за плазмата (по-долу ОДП) и основната документация на ваксинния антиген (ОДВА) следват процедурите по оценяване на промени, посочени в регламента за промените. Следователно в глава Г от настоящите насоки е предоставен списък на промените, които са характерни за такива ОДП или ОДВА. След преглед на тези промени всяко съответно разрешение за търговия трябва да бъде актуализирано в съответствие с глава Б. V от настоящите насоки. В случай че документацията за човешката плазма, използвана като изходен материал за лекарствен продукт, произведен от плазма, не бъде представена като ОДП, то с промените в този изходен материал, както е описан в досието на разрешението за търговия, следва също да се процедира в съответствие с това приложение.

Посочените в настоящите насоки изменения в досието на разрешението за търговия означават добавяне, замяна или заличаване, освен ако е изрично посочено. Ако измененията на досието се отнасят единствено до редакторски изменения, такива изменения като цяло не следва да се представят като отделна промяна, а могат да бъдат включени в промяна, засягаща въпросната част от досието. В такива случаи следва да се представи декларация, че съдържанието на въпросната част от досието не е изменено от редакторските изменения отвъд същността на представената промяна.

ПРИЛОЖЕНИЕ

<i>Тема/Обхват на измененията</i>	<i>Промяна</i>	<i>Страница</i>
A. АДМИНИСТРАТИВНИ ИЗМЕНЕНИЯ	1—7	4
B. КАЧЕСТВЕНИ ИЗМЕНЕНИЯ		5
I. Активно вещество		5
а) Производство	1—5	5
б) Контрол на активното вещество	1—2	9
в) Система за затваряне на съда за съхранение	1—3	11
г) Стабилност	1	13
д) Проектен диапазон	1—3	13
II. Готов продукт		14
а) Описание и състав	1—6	14
б) Производство	1—5	18
в) Контрол на ексципиенти	1—4	23
г) Контрол на готовия продукт	1—3	25
д) Система за затваряне на съда за съхранение	1—7	26
е) Стабилност	1	30
ж) Проектен диапазон	1—3	31
III. Сертификат за годност/ТСЕ/монографии	1—2	32
IV. Медицински изделия	1—3	34
V. Изменения в разрешение за търговия в резултат на други регулаторни процедури		35
а) ОДП/ОДВА	1-2	35
б) Препращане	1	36
в) Протокол за управление на изменения	1	37
B. ИЗМЕНЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С БЕЗВРЕДНОСТТА, ЕФИКАСНОСТТА И ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ		37
I. Лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти	1—9	37
II. Специфични изменения при ветеринарни лекарствени продукти	1—6	40
Г. ОДП/ОДВА	1—23	41

A. АДМИНИСТРАТИВНИ ИЗМЕНЕНИЯ

A.1 Изменение в наименованието и/или адреса на титуляра на разрешението за търговия	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA _{IN}
Условия			
1. Титулярът на разрешението за търговия следва да остане същото юридическо лице.			
Документация			
1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование или новият адрес.			
2. Преразгледана информация за продукта.			
A.2 Изменение в наименование (генерично наименование) на лекарствения продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) за продукти, които са обект на централизирана процедура за издаване на разрешение	1	1, 2	IA _{IN}
б) за продукти, които са обект на национална процедура за издаване на разрешение		2	IB
Условия			
1. Проверката от Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) относно приемливостта на новото наименование е приключила с положителен резултат.			
Документация			
1. Копие от писмото от ЕМЕА за приемане на новото (генерично) наименование.			
2. Преразгледана информация за продукта.			
A.3 Изменение в наименованието на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Условия			
1. Активното вещество следва да остане същото.			
2. За ветеринарни лекарствени продукти за видове за производство на храна новото име е било публикувано в Регламент (ЕО) № 470/2009 преди прилагане на това изменение.			
Документация			
1. Доказателство за приемане от СЗО (Световната здравна организация) или копие от списъка по INN (международно непатентовано наименование). За растителни лекарствени продукти — декларация, че името съответства на Указанията за качеството на растителните лекарствени продукти и на насоката за деклариране на растителни вещества и растителни препарати в (традиционни) растителни лекарствени продукти.			
2. Преразгледана информация за продукта.			
A.4 Изменение в наименованието и/или адреса на производител (включително, когато е уместно, обекти по контрол на качеството) или доставчик на активното вещество, изходния материал, реактиви или междинни продукти, използвани за производството на активното вещество (когато са посочени в досието на продукта), когато в одобреното досие няма сертификат за годност по Европейската фармакопея	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2, 3	IA
Условия			
1. Производственият обект и всички производствени операции следва да останат същите.			
Документация			
1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование и/или адрес.			
2. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-Общ технически документ (ОТД) или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).			
3. В случай на изменение в наименованието на титуляра на основната документация на активното вещество — актуализирано „писмо за достъп“.			
A.5 Изменение в наименованието и/или адреса на производителя на готовия продукт, включително обекти по контрол на качеството	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Производител, отговорен за пускането на партиди	1	1, 2	IA _{IN}

б) Всички други	1	1, 2	IA
Условия			
1. Производственият обект и всички производствени операции следва да останат същите.			
Документация			
1. Копие от измененото разрешение за производство, ако е налично; или официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара или ако не е на разположение, от регулаторна агенция), в който е посочено новото наименование и/или адрес.			
2. Ако е приложимо, изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледаната информация за продукта, ако е целесъобразно.			
A.6 Изменение в АТС код (анатомичен терапевтичен химичен код)/АТС ветеринарен код (анатомичен терапевтичен химичен ветеринарен код)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA
Условия			
1. Изменение след предоставяне или изменение на АТС код/АТС ветеринарен код от СЗО.			
Документация			
1. Доказателство за приемане (от СЗО) или копие от списък на АТС (ветеринарен) код.			
2. Преразгледана информация за продукта.			
A.7 Зачистване на производствени обекти (в това число за активно вещество, междинен или готов продукт, опаковъчен обект, производител, отговорен за пускането на партиди, обект, в който се осъществява контролът на партидите, или доставчик на изходния материал, реактив или експципент (когато е посочен в досието))	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1, 2	IA
Условия			
1. Следва да остане поне един обект/производител, както първоначално е разрешено, който да изпълнява същата функция като този/тези, които касаят зачистването.			
2. Зачистването не следва да се дължи на съществени недостатъци на производството.			
Документация			
1. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители така, както са изброени в раздел 2.5 на формуляра на заявление (част IA).			
2. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукти, ако е целесъобразно.			

Б. КАЧЕСТВЕНИ ИЗМЕНЕНИЯ**Б.1 АКТИВНО ВЕЩЕСТВО****Б.1.а) Производство**

Б.1.а.1 Изменение на производителя на изходен материал/реактив/междинен продукт, използвани в производствения процес на активното вещество или изменение на производителя (в това число, когато е уместно, обекти за контрол на качеството) на активното вещество, когато одобреното досие не съдържа сертификат за годност по Европейската фармакопея	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Предложеният производител е част от същата фармацевтична група, както и понастоящем одобреният производител	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
б) Въвеждане на нов производител на активното вещество, придружавано от ОДВА			II

в) Предложеният производител използва значително различен начин на синтез или производствени условия, което може да предизвика изменение във важни качествени характеристики на активното вещество, като качествен и/или количествен вид примеси, изискващи квалифициране, или физикохимични свойства, засягащи бионаличността			II
г) Нов производител на материал, за който се изисква оценка на вирусната безвредност и/или риска от ТСЕ			II
д) Изменението се отнася до биологично активно вещество или изходен материал/реактив/междинен продукт, използвано при производството на биологичен/имунологичен продукт			II
е) Изменения в организацията за изпитване на качествения контрол на активното вещество — замяна или добавяне на обект, където се извършва контрол/изпитване на партиди	2, 4	1, 5	IA

Условия

1. За изходни материали и реактиви спецификациите (включително междинни („in-process“) проверки, методи за анализ на всички материали) са идентични с тези, които вече са одобрени. За междинни продукти и активни вещества спецификациите (включително междинни („in-process“) проверки, методи за анализ на всички материали), методът на приготвяне (включително големината на партидата) и подробният начин на синтез) са идентични с тези, които вече са одобрени.
2. Активното вещество не е биологично/имунологично вещество или стерилно.
3. Когато в процеса се използват материали от човешки или животински произход, производителят не използва никакви нови доставчици, за които се изисква оценка за вирусна безопасност или съответствие с актуалните *Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти*.
4. Методът на преминаване от стария към новия обект е изпълнен успешно.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по NTA, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), ако е приложимо.
2. Декларация от титуляра на разрешението за търговия или титуляра на ОДВА, когато е приложимо, че методът на синтез (или в случай на растителни лекарствени продукти, където е уместно, методът на приготвяне, географският източник, производството на растителни лекарства и начинът на производство), процедурите по качествен контрол и спецификациите на активното вещество и на изходния материал/реактиви/междинни продукти в производствения процес на активното вещество (ако е приложимо) са същите като тези, които вече са одобрени.
3. Сертификат за годност по отношение на ТСЕ по Европейската фармакопея за всеки нов източник на материал или когато е приложимо, документално доказателство, че конкретният източник на материал, представляващ риск от ТСЕ, предварително е проверен от компетентните органи и се е оказало, че спазва текущите *Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти*. Информацията следва да включва: наименование на производителя, видове и тъкани, от които материалът е произведен, страна на произход на изходните животни, неговата употреба и предишно приемане. За централизирана процедура — тази информация следва да бъде включена в актуализирана таблица А за ТСЕ (и Б, ако е уместно).
4. Данни за анализ на партидата (в сравнителен табличен формат) за поне две партиди (минимум лабораторен мащаб) на активното вещество от настоящите и предложените производители/обекти.
5. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители така, както са изброени в раздел 2.5 на формуляра на заявление (част IA).
6. Декларация от квалифицираното лице (КЛ) на всеки от титулярите на разрешение за производство, посочени в заявлението, когато активното вещество се използва като изходен материал, и декларация от квалифицираното лице (КЛ) на всеки от титулярите на разрешение за производство, посочени в заявлението като отговорни за пускането на партидата. В тези декларации следва да бъде заявено, че производителят/ите на активното вещество, посочен/и в заявлението, функционира/т в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали. При някои обстоятелства може да е достатъчна само една декларация — вж. забележката към промяна № Б.П.б.1.
7. Където е уместно, ангажимент на производителя на активното вещество да уведомява титуляра на разрешението за производство за всички изменения в производствения процес, спецификациите и методологиите на изпитване на активното вещество.

Б.1.а.2 Изменение в производствения процес на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначително изменение в производствения процес на активното вещество	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
б) Значително изменение в производствения процес на активното вещество, което може да окаже съществено въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт			II
в) Изменението се отнася до биологично/имунологично вещество или използването на различно, химически получено вещество в производството на биологичен/имунологичен лекарствен продукт и не е свързано с протокол			II
г) Изменението е свързано с растителен лекарствен продукт и има промяна в някое от следните: географски източник, начин на производство или получаване			II
д) Незначително изменение в поверителната част на основната документация на активното вещество		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Няма неблагоприятно изменение в качествения или количествения вид на примесите или физикохимичните свойства.
2. Начинът на синтез остава същият, т.е. междинните продукти остават същите и няма нови реактиви, катализатори или разтворители, използвани в процеса. В случай на растителни лекарствени продукти географският източник, производството на растителното вещество и начинът на производство остават същите.
3. Спецификациите на активното вещество или на междинните продукти остават непроменени.
4. Изменението е описано изцяло в отворената („на заявителя“) част на основната документация на активното вещество, ако е приложимо.
5. Активното вещество не е биологично/имунологично вещество.
6. Изменението не се отнася до географския източник, начина на производство или получаване на растителен лекарствен продукт.
7. Изменението не се отнася до поверителната част на основната документация на активно вещество.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност) и на одобрената основна документация на активното вещество (когато е приложимо), включително пряко сравнение на съществуващия процес и новия процес.
2. Данни от анализ на партидата (в сравнителен табличен формат) на поне две партии (минимум лабораторен мащаб), произведени в съответствие с понастоящем одобрения и предложения процес.
3. Копие от одобрените спецификации на активното вещество.
4. Декларация от титуляра на разрешението за търговия или титуляра на ОДВА, когато е приложимо, че няма изменение в качествения и количествения вид примеси или във физикохимичните свойства, че начинът на синтез остава същият и че спецификациите на активното вещество или междинните продукти са непроменени.

Забележка: За Б.1.а.2.б: за химични активни вещества това се отнася до значителни изменения в начина на синтез или производствени условия, което може да има потенциала да промени важни качествени характеристики на активното вещество, като качествен и/или количествен състав на примесите, изискващо квалифициране, или физикохимичните свойства, оказващо въздействие върху бионаличността.

Б.1.а.3 Изменение в големината на партидите (в това число диапазоните на големината на партидите) на активното вещество или междинен продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) До 10-кратно увеличение в сравнение с понастоящем одобрената големина на партидите	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
б) Намаляване на мащаба	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
в) Изменението изисква оценка на сравнимостта на биологично/имунологично активно вещество			II
г) Повече от 10-кратно увеличение в сравнение с понастоящем одобрената големина на партидите		1, 2, 3, 4	IB

д) Мащабът за биологично/имунологично активно вещество е увеличен/намален без изменение в процеса (например дублиране на линия)	1, 2, 3, 4	ІБ
--	------------	----

Условия

1. Всички изменения в производствените методи са само тези, наложени от увеличението или намалението на мащаба, например използване на различно по големина оборудване.
2. За предложената големина на партидите следва да има на разположение резултати от изпитванията на поне две партии в съответствие със спецификациите.
3. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.
4. Изменението не засяга неблагоприятно възпроизводимостта на процеса.
5. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.
6. Спецификациите на активното вещество/междинните продукти остават същите.
7. Активното вещество не е стерилно.
8. Понастоящем одобрената големина на партидата не е била одобрена чрез промяна от тип ІА.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Партидните номера на изпитаните партии с предложената големина на партидите.
3. Данни за анализ на партидите (в сравнителен табличен формат) за поне една производствена партида от активното вещество или междинния продукт, което е целесъобразно, произведени и в двете големи — в одобрената понастоящем и в предложената големина. При поискване следва да се предоставят данни за партидите от следващите две пълни производствени партии и титулярът на разрешението за търговия следва да докладва, ако са извън спецификациите (с предложение за действие).
4. Копие от одобрените спецификации на активното вещество (и на междинния продукт, ако е приложимо).
5. Декларация от титуляра на разрешението за търговия или титуляра на ОДВА, което е целесъобразно, че измененията в методите на производство са само тези, наложени от увеличението или намалението на мащаба, например използване на различно по големина оборудване, че изменението не засяга неблагоприятно възпроизводимостта на процеса, че не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността и че спецификациите на активното вещество/междинните продукти остават същите.

Б.Іа.4 Изменение на междинните („in-process“) тестове или граници, прилагани по време на производството на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги междинни („in-process“) граници	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) Добавяне на нов междинен („in-process“) тест и граници	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	ІА
в) Заличаване на маловажен междинен („in-process“) тест	1, 2	1, 2, 5	ІА
г) Разширяване на одобрените граници за междинни („in-process“) тестове, което може да окаже значително въздействие върху цялостното качество на активното вещество			ІІ
д) Заличаване на междинен („in-process“) тест, което може да окаже значително въздействие върху цялостното качество на активното вещество			ІІ
е) Добавяне или замяна на междинен („in-process“) тест в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	ІБ

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип ІІ).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примесите.
3. Всяко изменение следва да бъде в диапазона на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.

5. Никой нов метод на изпитване не засяга нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Новият метод на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопеята).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените междинни („in-process“) тестове.
3. Подробности за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаването, които не са по фармакопеята, където е уместно.
4. Данни за анализ на партидата за две производствени партии (3 производствени партии за биологични вещества, освен ако е обосновано друго) от активното вещество за всички параметри на спецификацията.
5. Обосновка/оценка на риска от титуляра на разрешението за търговия или титуляра на ОДВА, което е целесъобразно, показваща, че параметърът е несъществен.
6. Обосновка от титуляра на разрешение за търговия или ОДВА, което е целесъобразно, на новите междинни („in-process“) тестове и граници.

Б.1.a.5 Изменения в активното вещество на сезонна, предпандемична или пандемична противогрипна ваксина за хуманна употреба	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Замяна на шам/шамове в сезонна, предпандемична или пандемична противогрипна ваксина за хуманна употреба			II

Б.1.б) Контрол на активното вещество

Б.1.б.1 Изменение в параметрите на спецификацията и/или границите на активно вещество, изходен материал/междинни продукти/реактиви, използвани в производствения процес на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията за лекарствени продукти, предмет на официално пускане на партидите	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
б) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
в) Добавяне на нов параметър на спецификацията към спецификацията с неговия съответен метод на изпитване	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
г) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 6	IA
д) Заличаване на параметър на спецификацията, което може да има значително влияние върху цялостното качество на активното вещество и/или готовия продукт			II
е) Промяна извън диапазона на одобрените граници на спецификациите за активното вещество			II
ж) Разширяване на одобрените граници на спецификациите за изходни материали/междинни продукти, което може да има значително въздействие върху цялостното качество на активното вещество и/или готовия продукт			II
з) Добавяне или замяна (с изключение на биологично или имунологично вещество) на параметър на спецификацията в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; промяна в общите граници на примеси.

3. Всяка промяна следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
5. Никой нов метод на изпитване не е свързан с нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество (не включват стандартни микробиологични методи по фармакопейта)
7. Промяната не засяга генотоксичен примес.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Подробности за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаването, където уместно.
4. Данни за анализ на партидата за две производствени партии (3 производствени партии за биологични вещества, освен ако друго е обосновано) от съответното вещество за всички параметри на спецификацията.
5. Когато е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне на готовия продукт от поне една лабораторна партида, която съдържа активното вещество, съответствало на настоящата и предложената спецификация. За растителни лекарствени продукти — сравнителни данни за разпадане може да са приемливи.
6. Обосновка/оценка на риска от титуляра на разрешителното за търговия или титуляра на ОДВА, което е целесъобразно, показваща, че параметърът е незначителен.
7. Обосновка от титуляра на разрешителното за търговия или титуляра на ОДВА, което е целесъобразно, за новия параметър на спецификацията и границите.

Б.1.6.2 Изменение в методологията на изпитване на активното вещество или изходен материал/реактив/междинен продукт, използвани в производствения процес на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Заличаване на методология на изпитване за активното вещество или изходен материал/реактив/междинен продукт, ако алтернативна методология на изпитване вече е одобрена	7	1	IA
в) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна или добавяне) за реактив, които не оказват съществено въздействие върху цялостното качество на активното вещество	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
г) Изменение (замяна) на биологичен/имунологичен/имунохимичен метод на изпитване посредством биологичен реактив за биологично активно вещество, например пептидна карта, профил на гликоформите и т.н.			II
д) Други промени в методология на изпитване (включително замяна или добавяне) за активно вещество или изходен материал/междинен продукт		1, 2	IB

Условия

1. Проведени са съответните утвърдителни проучвания съгласно приложимите насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е най-малкото еквивалентна на предишната.
2. Няма изменения в общите граници на примеси; не са открити нови, неразрешени примеси.
3. Методът на анализ следва да остане същия (например изменение в дължината на колоната или температурата, но не различен вид колона или метод).
4. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопейта).
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Активното вещество не е биологично/имунологично.
7. Алтернативна методология на изпитване вече е одобрена за параметъра на спецификацията и тази процедура не е била добавена чрез уведомление за IA/IA(IN).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаването, преразгледани спецификации за примеси (ако е приложимо).
2. Сравнителни резултати от утвърждаването или, ако е обосновано, сравнителни резултати от анализа, показващи, че настоящото изпитване и предложеното такова са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.1.в) Система за затваряне на съда за съхранение

Б.1.в.1 Изменение в непосредствената опаковка на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Качествен и/или количествен състав	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
б) Качествен и/или количествен състав за стерилни и незазамразени биологични/имунологични активни вещества			II
в) Течни активни вещества (нестерилни)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Условия

1. Предложеният опаковъчен материал следва да бъде поне равностоеен на одобрения материал по отношение на съответните му свойства.
2. Стартирани са съответните изследвания на стабилността в съответствие с условията на Международната конференция по хармонизация (ICH) и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партиди в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и в момента на прилагането заявителят има на разположение поне тримесечни задоволителни данни за стабилността. Ако предложената опаковка обаче е по-устойчива от съществуващата, тримесечните данни за стабилността не е необходимо вече да са на разположение. Тези изследвания трябва да бъдат приключени и данните да бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите в края на срока на годност/период на повторно изпитване (с предложено действие).
3. Стерилни, течни и биологични/имунологични активни вещества са изключени.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Съответните данни за новата опаковка (например сравнителни данни за пропускливостта например на O₂, CO₂, влага), включително потвърждение, че материалът отговаря на съответните изисквания на фармакопеята или законодателството на Съюза в областта на пластмасовите материали и предмети в контакт с хранителни продукти.
3. Когато е целесъобразно, следва да се предостави доказателство за липса на взаимодействие между съдържанието и опаковъчния материал (например няма преминаване на компоненти от предложения материал в съдържанието и няма загуба на компоненти на продукта в опаковката), включително потвърждение, че материалът отговаря на съответните изисквания на фармакопеята или законодателството на Съюза в областта на пластмасовите материали и предмети в контакт с хранителни продукти.
4. Декларация от титуляра на разрешително за търговия или титуляра на ОДВА, което е целесъобразно, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността в съответствие с условията на ICH (с посочване на съответните номера на партидите) и че ако е уместно, в момента на прилагането заявителят е имал на разположение изискваните минимални задоволителни данни за стабилността и че данните на разположение не са посочвали наличието на проблем. Следва да се представят така също и гаранции, че изследванията ще бъдат приключени и данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите в края на одобрения срок на годност (с предложено действие).
5. Резултатите от изследванията на стабилността, извършени в съответствие с условията на ICH за съответните параметри на стабилността на поне две партиди в лабораторен мащаб или промишлен мащаб, които обхващат минимален период от 3 месеца, и е дадена гаранция, че тези изследвания ще бъдат приключени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения период за повторно изпитване (с предложено действие).
6. Сравнение между спецификациите на настоящата и предложената непосредствена опаковка, ако е приложимо.

Б.1.в.2 Изменение в параметрите на спецификациите и/или границите на непосредствената опаковка на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификациите	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

в) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 5	IA
г) Добавяне или замяна на параметър на спецификациите в резултат от проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

- Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II), освен ако предварително е преценено и одобрено като част от последваща мярка.
- Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството на опаковъчния материал или по време на съхранение на активното вещество.
- Всяко изменение следва да бъде в рамките на диапазона на понастоящем одобрените граници.
- Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
- Никой нов метод на изпитване не засяга нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.

Документация

- Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
- Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
- Подробности за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаването, където е уместно.
- Данни за анализ на партидата, направен на две партии, на непосредствената опаковка за всички параметри на спецификацията.
- Обосновка/оценка на риска от титуляра на разрешението за търговия или титуляра на ОДВА, което е целесъобразно, показваща, че параметърът е незначителен.
- Обосновка от титуляра на разрешението за търговия или титуляра на ОДВА, което е целесъобразно, на новия параметър на спецификацията и на границите.

Б.І.в.3 Изменение на методологията на изпитване за непосредствената опаковка на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения на одобрена методология на изпитване	1, 2, 3,	1, 2	IA
б) Други изменения на методология на изпитване (включително замяна или добавяне)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) Заличаване на методология на изпитване, ако алтернативна методология на изпитване вече е разрешена	5	1	IA

Условия

- Проведени са съответните утвърдителни проучвания съгласно приложимите насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е най-малкото еквивалентна на предишната.
- Методът на анализ следва да остане същият (например промяна в дължината на колоната или температурата, но не различен вид колона или метод).
- Никой нов метод на изпитване не засяга нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
- Активното вещество/готовият продукт не са биологични/имунологични.
- Все още има регистрирана методология на изпитване за параметъра на спецификациите и тази процедура не е добавена чрез уведомление за IA/IA(IN).

Документация

- Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), в това число описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаването.
- Резултати от сравнително утвърждаване или, ако е обосновано, резултати от сравнителен анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното такова са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.1.г) Стабилност

Б.1.г.1 Изменение в периода на повторно изпитване/периода на съхранение или условията на съхранение на активното вещество, когато сертификат за годност по Европейската фармакопея, обхващащ периода на повторно изпитване, е част от одобреното досие.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Период на повторно изпитване/период на съхранение			
1. Намаляване	1	1, 2, 3	IA
2. Удължаване на периода на повторно изпитване въз основа на екстраполиране на данните за стабилността, които не отговарят на насоките на ICH (*)			II
3. Удължаване на периода на съхранение на биологично/имунологично активно вещество, което не е в съответствие с одобрен протокол за стабилността			II
4. Удължаване или въвеждане на период на повторно изпитване/период на съхранение, придружено от данни в реално време		1, 2, 3	IB
б) Условия за съхранение			
1. Изменение към по-ограничаващи условия на съхранение на активното вещество	1	1, 2, 3	IA
2. Изменение в условията на съхранение на биологични/имунологични активни вещества, когато изследванията на стабилността не са извършени в съответствие с понастоящем одобрения протокол за стабилност			II
3. Изменение в условията на съхранение на активното вещество		1, 2, 3	IB

Условия

- Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.

Документация

- Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност). То следва да съдържа резултатите от подходящите изследвания на стабилността в реално време, направени в съответствие със свързаните насоки за стабилност на поне две (за биологични лекарствени продукти — три) партии на активното вещество в лабораторен или производствен мащаб в разрешен опаковъчен материал, и да обхващат продължителността на изискания период на повторно изпитване или изисканите условия на съхранение.
- Потвърждение, че изследванията на стабилността са направени в съответствие с понастоящем одобрения протокол. Изследванията следва да показват, че съответните одобрени спецификации все още се спазват.
- Копие от одобрените спецификации на активното вещество.

(*) Забележка: период на повторно изпитване не е приложим за биологични/имунологични активни вещества.

Б.1.д) Проектен диапазон

Б.1.д.1 Въвеждане на нов проектен диапазон или разширение на одобрен проектен диапазон за активното вещество по отношение на:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Един типов процес в производствения процес на активното вещество, в това число в произтичащите междинни („in-process“) проверки и/или методологии на изпитване		1, 2, 3	II
б) Методологии на изпитване за изходни материали/реагенти/междинни продукти и/или активното вещество		1, 2, 3	II

Документация

1. Проектният диапазон е разработен според съответните европейски и международни научни насоки. Резултати от изследвания на продукти, процеси и аналитични разработки (например следва да се изследва взаимодействието между различните параметри, които формират проектния диапазон, в това число оценка на риска и многопараметърни изследвания по целесъобразност), показващи, където е уместно, че е постигнато систематично механистично разбиране на характеристиките на материала и процесните параметри към критичните за качеството характеристики на активното вещество.
2. Описание на проектния диапазон в табличен вид, включително променливи (характеристики на материалите и процесни параметри, по целесъобразност) и техните предложени обхвати.
3. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.І.д.2 Въвеждане на протокол за управление на изменения след одобрението, свързан с активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	II

Документация

1. Подробно описание на предложеното изменение.
2. Протокол за управление на изменения, свързан с активното вещество.

Б.І.д.3 Заличаване на одобрен протокол за управление на изменения, свързан с активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA _{IN}

Условия

1. Заличаването на одобрения протокол за управление на изменения, свързан с активното вещество, не е резултат от непредвидени събития или извън резултатите по спецификациите по време на прилагане на промяната/промените, описана/ни в протокола.

Документация

1. Обосновка на предложеното заличаване.

Б.ІІ ГОТОВ ПРОДУКТ**Б.ІІ.а) Описание и състав**

Б.ІІ.а.1 Изменение или добавяне на вдлъбнати, изгънати релефни белези или други отметки, включително замяна или добавяне на мастила, използвани за маркировка на продукта.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменения във вдлъбнати, изгънати релефни белези или други маркировки	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
б) Изменения в линиите за разделяне/прекъсване, предназначени за разделяне на равни дози		1, 2, 3	IB

Условия

1. Спецификациите относно пускането на готовия продукт и изтичането на срока на годност не са променени (освен външния вид).
2. Всяко мастило следва да отговаря на съответното законодателство в областта на фармацевтиката.
3. Линиите за разделяне/прекъсване не са предназначени за разделяне на равни дози.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително подробен чертеж или писмено описание на настоящия и новия външен вид и включително преразгледана информация за продукта, което е целесъобразно.
2. Мостри от готовия продукт, когато е приложимо (вж. Указания към заявителите, Изисквания за проби в държавите-членки).
3. Резултати от подходящите изпитвания по европейската фармакопея, показващи еквивалентността на характеристиките/правилното дозиране.

Б.П.а.2 Изменение във формата и размерите на фармацевтичната форма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Таблетки, капсули, свещички и песарии за незабавно освобождаване	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
б) Гастроустойчиви и модифицирани фармацевтични форми или фармацевтични форми с удължено освобождаване и таблетки с делителна черта, предназначени за разделяне на равни дози		1, 2, 3, 4, 5	IB

Условия

1. Ако е целесъобразно, профилът на разтваряне на преформулирания продукт е сравним със стария. За растителни лекарствени продукти, при които изпитване на разтворимостта може да не е приложимо, времето на разпад на новия продукт е сравнимо с това на стария.
2. Спецификациите относно пускането и изтичането на срока на годност на продукта не са променени (с изключение на размерите).
3. Качественият и количественият състав и средна маса остават непроменени.
4. Изменението не се отнася до таблетка с делителна линия, която е предназначена да се разделя на равни дози.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително подробен чертеж на настоящото и предложеното положение и включително преразгледата информация за продукта по целесъобразност.
2. Сравнителни данни за разтварянето от поне една лабораторна партида на настоящите и предложените размери (без съществени разлики по отношение на сравнимостта, виж съответните насоки за бионаличността (хуманни или ветеринарни). За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпадане.
3. Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологична еквивалентност според съответните насоки за бионаличността (хуманни или ветеринарни).
4. Мостри от готовите продукти, където е приложимо (вж. Указания към заявителите, Изисквания за мостри в държавите-членки).
5. Резултати от съответните изследвания по европейската фармакопея, показващи еквивалентност на характеристиките/правилното дозиране.

Б.П.а.3 Изменения в състава (ексципиентите) на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменения в компонентите на системата за овкусяване или оцветяване			
1. Добавяне, заличаване, замяна	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Увеличаване или намаляване	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Биологични ветеринарни лекарствени продукти за перорална употреба, за които оцветителят или овкусителят/ароматизаторът е важен за приема от целевия животински вид			II
б) Други ексципиенти			
1. Всяка незначителна корекция на количествения състав на готовия продукт по отношение на ексципиентите	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Качествени или количествени изменения в един или повече ексципиента, които може да окажат съществено въздействие върху безвредността, качеството или ефикасността на лекарствения продукт			II
3. Изменение, свързано с биологичен/имунологичен продукт			II
4. Всеки нов ексципиент, който включва използване на материали от човешки или животински произход, за които се изисква оценка на данните за вирусната безвредност или риска от TSE			II

5. Изменение, което е подкрепено с изследване на биологичната еквивалентност			II
6. Замяна на единичен ексципиент със сравним ексципиент със същите функционални характеристики и на подобно ниво		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Условия

1. Няма изменение във функционалните характеристики на фармацевтичната форма, например време на разпадане, профил на разтваряне.
2. Всяка незначителна корекция на рецептурата за поддържане на общото тегло следва да бъде направена с ексципиент, който понастоящем формира съществена част от рецептурата на готовия продукт.
3. Спецификацията на готовия продукт е била актуализирана само по отношение на външния вид/аромата/вкуса и ако е уместно, заличаването на изпитване за идентифициране.
4. Започнати са изследвания на стабилността според условията на ICH (с обозначаване на партидни номера) и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен или промишлен мащаб и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилността от поне три месеца (в момента на прилагане за промени от тип IA и в момента на уведомяване за промени от тип IB) и че профилът на стабилността е сходен с понастоящем регистрираната ситуация. Предоставена е гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификации при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие). Освен това, където е уместно, следва да се направи изпитване за фотостабилност.
5. Всички нови предложени компоненти следва да отговарят на съответните директиви (например директиви 94/36/ЕО и 2008/128/ЕО за оцветителите, които са предназначени за влагане в храни, и Директива 88/388/ЕИО за ароматизантите).
6. Никой нов компонент не включва влагане на материали от човешки или животински произход, за които се изисква оценка на данни за вирусна безвредност или съответствие с актуалните *Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформлни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти*.
7. Където е приложимо, промяната не засяга разграничаването между концентрациите и не оказва отрицателно въздействие върху приемливостта на вкуса за педиатрични рецептури.
8. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен на база на минимум две лабораторни партии, е сравним със стария (няма значителни различия по отношение на сравнимостта, вж. съответните насоки за (човешка или ветеринарна) бионаличност). За растителни лекарствени продукти, при които изпитване на разтворимостта може да не е приложимо, времето на разпадане на новия продукт е сравнимо със стария.
9. Изменението не е резултат от проблеми със стабилността и/или не следва да има като резултат евентуални опасения по отношение на безвредността, т.е. разграничаване между концентрациите.
10. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен продукт.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6B — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително метод на идентифициране на всеки нов оцветител, където е уместно, и включително преразглеждана информация за продукта по целесъобразност.
2. Декларация, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността според условията на ICH (с отбелязване на въпросните партидни номера) и че, както е уместно, изискваните минимални задоволителни данни за стабилността са били на разположение на заявителя в момента на прилагане и че наличните данни не са показали проблем. Следва също така да се гарантира, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).
3. Резултати от изследванията на стабилността, които са извършени според условията на ICH, на съответните параметри на стабилността, на поне две партии в лабораторен или промишлен мащаб, обхващащи минимален период от 3 месеца, и е дадена гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).
4. Мостра от новия продукт, където е приложимо (вж. Изисквания за мостри в държавите-членки от Указанията за заявителите).
5. Сертификат за годност по Европейската фармакопея за някой нов компонент от животно, податливо на риск от ТСЕ, или, където е приложимо, документални доказателства, че специфичният източник на материал с риск от ТСЕ е бил оценен предварително от компетентните органи и е установено, че отговаря на обхвата на настоящите *Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформлни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти*. За всеки такъв материал следва да се включи следната информация: наименование на производителя, вид и тъкани, от които е взет материалът, страна на произход на изходните животни и неговата употреба.

За централизираната процедура тази информация следва да бъде включена в актуализирана таблица А за ТСЕ (и Б, ако е уместно).

6. Данни, с които да се покаже, че новият ексципиент не засяга спецификацията на методите на изпитване на готовия продукт, ако е целесъобразно.
7. Обосновка на изменението/избора на ексципиенти и т.н. следва да бъде предоставена чрез съответното галеново производство (включително аспекти на стабилността и антимикробно съхранение, където е целесъобразно).
8. За твърди фармацевтични форми - сравнителни данни за профила на разтваряне на поне две партиди в лабораторен мащаб от готовия продукт с новия и стария състав. За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителните данни за разпадане.
9. Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологична еквивалентност в съответствие с актуалните *Обяснителни бележки към Ръководството за проучване на бионаличност и биологична еквивалентност*.
10. За ветеринарни лекарства, предназначени за използване при животни, отглеждани за производство на храна — доказателство, че ексципиентът е класифициран съгласно член 14, параграф 2, буква в) от Регламент (ЕО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г. относно установяване на процедури на Общността за определяне на допустимите стойности на остатъчни количества от фармакологичноактивни субстанции в храни от животински произход, за отмяна на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета и за изменение на Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета и на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета или ако не е, обосновка, че ексципиентът няма фармакологично действие в дозата, в която се предписва на целевото животно.

Б.П.а.4 Изменение в теглото на покритието на фармацевтични форми за перорална употреба или промяна в теглото на обвивките на капсулите	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Твърди фармацевтични форми за перорална употреба	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Гастроустойчиви, модифицирани фармацевтични форми или такива с удължено освобождаване, при които покритието е важен фактор за механизма на освобождаване			II

Условия

1. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен на минимум две партиди в лабораторен мащаб, е сравним със стария. За растителни лекарствени продукти, при които изпитването на разтварянето може да не е приложимо, времето на разпадане на новия продукт е сравнимо със стария.
2. Покритието не е важен фактор за механизма на освобождаване.
3. Спецификацията на готовия продукт е била актуализирана само по отношение на теглото и размерите, ако е приложимо.
4. Стартирани са изследвания на стабилността според съответните насоки с поне две партиди в лабораторен или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността в момента на прилагане и гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени. На компетентните органи незабавно ще бъдат предоставени данни, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите в края на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Декларация, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността според условията на ICH (с отбелязване на въпросните партидни номера) и че, както е уместно, изискваните минимални задоволителни данни за стабилността са били на разположение на заявителя в момента на прилагане и че наличните данни не са обозначавали проблем. Следва също така да се гарантира, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие). Освен това, когато е уместно, следва да се проведат изпитвания на фото-стабилността.

Б.П.а.5 Изменение в концентрацията на единична доза за еднократен прием на продукт за парентерално приложение, където количеството на активното вещество на единична доза (т.е. концентрацията) остава същото.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Б.П.а.6 Заличаване на съда за съхранение на разтворител/разредител от опаковката	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	IB

Документация

1. Обосновка на заличаването, в това число декларация по отношение на алтернативните средства за получаване на разтворителя/разредителя, както се изисква за безвредната и ефективна употреба на лекарствения продукт.
2. Преразгледана информация за продукта

Б.П.б) Производство

Б.П.б.1 Замяна или добавяне на производствен обект за част или за целия производствен процес на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Обект за вторично опаковане	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
б) Обект за първично опаковане	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
в) Обект, в който се извършва/т някаква/и производствена/и операция/и, с изключение на пускане на партиди, контрол на партиди и вторично опаковане, за биологични/имунологични лекарствени продукти			II
г) Обект, за който се изисква първоначална или специфична за продукта инспекция			II
д) Обект, в който се извършва/т някаква/и производствена/и операция/и, с изключение на пускане на партиди, контрол на партиди и вторично опаковане, за нестерилни лекарствени продукти		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
е) Обект, в който се извършва/т някаква/и производствена/и операция/и, с изключение на пускане на партиди, контрол на партиди и вторично опаковане, за стерилни лекарствени продукти, произвеждани според асептичен метод, с изключение на биологични/имунологични продукти		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Условия

1. Задоволителна инспекция през последните три години от инспекционна служба на една от държавите-членки или ЕИП или от страна, която има споразумение с ЕС за взаимно признаване (СВП) на добра производствена практика (ДПП).
2. Обектът е надлежно упълномощен (да произвежда въпросната фармацевтична форма или продукт).
3. Въпросният продукт не е стерилен продукт.
4. Където е уместно, например за суспензии и емулсии, има налична схема за утвърждаване или утвърждаването на производството в новия обект е било успешно извършено според действащия протокол с поне три партиди в производствен мащаб.
5. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.

Документация

1. Доказателство, че на предложения обект е надлежно разрешено да произвежда фармацевтичната форма или въпросния продукт, т.е.:

За производствен обект в рамките на ЕИП: копие от актуалното разрешение за производство. Препратка към база данни EudraGMP ще бъде достатъчна, след като публичната версия бъде приведена в действие;

За производствен обект извън ЕИП, ако има споразумение за взаимно признаване (СВП) на ДПП между въпросната страна и ЕС: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от съответния компетентен орган;

За производствен обект извън ЕИП, ако няма такова споразумение за взаимно признаване: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от инспекционна служба на една от държавите-членки на ЕИП. Препратка към база данни EudraGMP ще бъде достатъчна, след като публичната версия бъде приведена в действие.
2. Където е уместно, следва да бъдат посочени партидните номера, съответната големина на партидата и дата на производство на партидите (33), използвани в утвърдителното проучване, и да бъдат представени данните за утвърждаването или да бъде предоставен протокол (схема) за утвърждаването.
3. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители на готов продукт така, както са изброени в раздел 2.5 на формуляра на заявление (част IA).
4. Копие на одобрени спецификации за пускане и за изтичане на срок на годност, ако е уместно.
5. Данни за анализ на партида на поне една производствена партида и две партиди в лабораторен мащаб, симулиращи производствения процес (или две производствени партиди), и сравнителни данни за последните три партиди от предишния обект; при поискване следва да са на разположение данните за партидите за следващите две производствени партиди или да се докладват, ако са извън спецификациите (с предложено действие).

6. За полутвърди и течни рецептури, в които активното вещество присъства в неразтворена форма, съответните данни за утвърждаване, включително микроскопско изобразяване на разпределението и морфологията на частиците по размер.
- 7.
- i) Ако нов производствен обект използва активното вещество като изходен материал — декларация от квалифицираното лице (КЛ) на обекта, отговорно за пускането на партидата, че активното вещество се произвежда в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали, както са приети от Съюза.
- ii) Освен това, ако новият производствен обект се намира в рамките на ЕИП и използва активното вещество като изходен материал — декларация от квалифицираното лице (КЛ) на новия производствен обект, че използваното активно вещество е произведено в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали, както са приети от Съюза.
8. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
9. Ако производственият обект и обектът за първично опаковане са различни, следва да бъдат посочени и утвърдени условията за транспортиране и съхранение в насипно състояние.

Забележки: В случай на изменение в производствен обект или нов производствен обект в страна извън ЕИП без действащо споразумение за взаимно признаване на ДПП с ЕС, титулярите на разрешение за търговия следва първо да се консултират със съответните компетентни органи, преди да представят уведомлението и да предоставят информация за всяка предишна инспекция от ЕИП през последните 2—3 години и/или всяка/всички планирана/ни инспекция/и от ЕИП, включително дати на инспекциите, проверявана категория продукти, надзорен орган и друга информация. Това ще улесни организирането на инспекция на ДПП от инспекционната служба на една от държавите-членки, ако е необходимо.

Декларации на КЛ във връзка с активните вещества

Титулярите на разрешения за производство са длъжни да използват като изходни материали единствено активни вещества, които са произведени в съответствие с ДПП, така че се очаква декларация от всеки титуляр на разрешение за производство, който използва активното вещество като изходен материал. Освен това, тъй като КЛ, отговорно за сертифициране на партидата, носи пълната отговорност за всяка партида, то от КЛ, отговорно за сертифицирането на партидата, се очаква допълнителна декларация, когато обектът на пускане на партидата е различен обект от горния.

В много случаи участва единствено титулярът на разрешението за производство и следователно ще бъде необходима само една декларация. Когато обаче участват повече от един титуляр на разрешение за производство, вместо да се представят множество декларации, може да е приемливо да се предостави една декларация, подписана от едно КЛ. Това ще бъде прието, при условие че:

От декларацията става ясно, че е подписана от името на всички свързани КЛ.

Организацията на работа е потвърдена с техническо споразумение, описано в глава 7 от Насоките за ДПП, и КЛ, предоставящо декларацията, е това, посочено в споразумението, като носещо конкретна отговорност за съответствието с ДПП на производителя/ите на активното вещество. Забележка: Тези мерки подлежат на проверка от компетентните органи.

На заявителите се напомня, че титуляр на разрешение за производство в съответствие с член 41 от Директива 2001/83/ЕО и член 45 от Директива 2001/82/ЕО, който се намира в ЕИП, разполага с квалифицирано лице. Следователно декларации от служители, назначени от производители в трети страни, включително тези, намиращи се в страни партньори по СВП, не са допустими.

В съответствие с член 46а, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО и член 50а, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, производството включва пълно или частично производство, внос, разпределяне, опаковане или представяне преди неговото включване в лекарствен продукт, в т.ч. повторно пакетирание или повторно етиктиране, извършвани от дистрибутора.

Декларация не се изисква за кръв или кръвни съставки — те са предмет на изискванията на Директива 2002/98/ЕО.

Б.П.б.2 Изменение в организацията за пускане на партиди и изпитването за контрол на качеството на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Замяна или добавяне на обект, където се извършва контролът/изпитването на партидите	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
б) Замяна или добавяне на производител, отговорен за пускането на партидите			
1. Без да се включва контрол/изпитване на партидите	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Включително контрол/изпитване на партидите	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Включително контрол/изпитване на партидите за биологичен/имунологичен продукт и един от методите на изпитване, извършвани в този обект, е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод			II

Условия

1. Производителят, отговорен за пускането на партидите, следва да се намира в рамките на ЕИП.
2. Обектът разполага със съответното разрешение.
3. Продуктът не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.
4. Методът на прехвърляне от стария към новия обект или новата лаборатория за изпитване е изпълнен успешно.

Документация

1. За обект в рамките на ЕИП: да се приложи копие от разрешението/ята за производство или ако няма разрешение за производство, удостоверение за съответствие с ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от съответния компетентен орган.

За производствен обект извън ЕИП, ако има действащо споразумение за взаимно признаване (СВП) на ДПП между въпросната страна и ЕС: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от съответния компетентен орган. Ако няма такова споразумение — удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от компетентен орган на ЕС/ЕИП.

2. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители на готов продукт, така както са изброени в раздел 2.5 на формуляра на заявление (част IA).
3. Само за централизирана процедура: данни за контакт на новото лице за контакт в ЕИП относно дефекти и изтегляне на продукти от пазара, ако е приложимо.
4. Декларация от квалифицираното лице (КЛ), отговорно за сертифицирането на партидите, в която се заявява, че производителят/лите на активното вещество, посочен/и в разрешението за търговия, работи/ят в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали. При определени обстоятелства може да се приеме една декларация — вж. забележката към промяна № Б.П.б.1.
5. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.

Б.П.б.3 Изменение в производствения процес на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначително изменение в производствения процес на твърда фармацевтична форма за перорална употреба с незабавно освобождаване или разтвор за перорална употреба	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
б) Значителни изменения на производствения процес, които може да окажат съществено въздействие върху качеството, безвредността и ефикасността на лекарствения продукт			II
в) Продуктът е биологичен/имунологичен лекарствен продукт и изменението изисква оценка на сравнимостта			II
г) Въвеждане на нестандартен метод на пълно стерилизиране			II
д) Въвеждане или повишаване на предозирането, използвано за активното вещество			II
е) Незначително изменение в производствения процес на водна суспензия за перорална употреба		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Условия

1. Няма изменение в качествения и количествения вид примеси или във физикохимичните свойства.
2. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен или растителен лекарствен продукт.
3. Принципът на производство, включително отделните производствени стъпки, остава същият, например преработка на междинни продукти, и няма изменения в нито един производствен разтворител, използван в процеса.
4. Понастоящем регистрираният процес трябва да бъде контролиран от съответните междинни („in-process“) проверки и не се изискват изменения (разширяване или заличаване на граници) за тези проверки.
5. Спецификациите на готовия продукт или междинните продукти са непроменени.
6. Новият процес трябва да води до идентичен продукт по отношение на всички аспекти на качество, безвредност и ефикасност.
7. Стартирани са съответните изследвания на стабилността съгласно съответните насоки с поне една партида в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни данни за стабилността. Предоставена е гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително пряко сравнение на настоящия процес и новия процес.

2. За полутвърди и течни продукти, в които активното вещество е налично в неразтворена форма: съответното утвърждаване на изменението, включително микроскопското изобразяване на частиците за проверка за видими изменения в морфологията; сравнителни данни за разпределение на размера чрез подходящ метод.
3. За твърди фармацевтични форми: данни за профила на разтваряне на една представителна производствена партида и сравнителни данни за последните три партии от предишния процес; при поискване следва да са на разположение данни за следващите две пълни производствени партии или да се докладват, ако са извън спецификациите (с предложено действие). За растителни лекарствени продукти може да се приемат сравнителни данни за разпадане.
4. Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологичната еквивалентност в съответствие със свързаните насоки (хуманни или ветеринарни) за бионаличност.
5. В случай на изменение на процеса на стерилизация следва да се представят данни за утвърждаване.
6. Копие от одобрените спецификации за пускане и за изтичане на срока на годност.
7. Данни за анализ на партидата (в сравнителна таблична форма) поне на една произведена партида по одобрения понастоящем процес и по предложения процес. При поискване следва да се предоставят партидни данни за следващите две пълни производствени партии и да се докладва от страна на титуляра на разрешението за търговия, ако са извън спецификацията (с предложено действие).
8. Декларация, че са стартирани съответните изследвания на стабилността според условията на ICH (с отбелязване на въпросните партидни номера) и съответните параметри на стабилността са оценени в поне една партида в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността в момента на уведомяване и че профилът на стабилност е сходен с понастоящем регистрираното положение. Дадена е гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификации или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Б.П.б.4 Изменение в големината на партидата (включително диапазон на големината на партидата) на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) До 10-кратно увеличение в сравнение с понастоящем одобрената големина на партидата	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
б) До 10-кратно намаление на мащаба	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
в) Изменението изисква оценка на сравнимостта на биологичен/имунологичен лекарствен продукт			II
г) Изменението е свързано с всички други фармацевтични форми, произведени от комплексен производствен процес			II
д) Повече от 10-кратно увеличение в сравнение с понастоящем одобрената големина на партидата за незабавно освобождаване		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
е) Мащабът за биологичен/имунологичен лекарствен продукт е увеличен/намален без изменение в процеса (например дублиране на линия)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Условия

1. Изменението не засяга възпроизводимостта и/или съответствието на продукта.
2. Изменението е свързано със стандартни фармацевтични форми за перорална употреба с незабавно освобождаване или нестерилни течни фармацевтични форми.
3. Всички изменения в производствения метод и/или междинните („in-process“) проверки са само тези, които са наложени от изменението в големината на партидата, например използване на различен размер оборудване.
4. Има на разположение схема за утвърждаване или успешно е направено утвърждаване на производството съгласно понастоящем действащия протокол с поне три партии от предложената нова големина на партидата според съответните насоки.
5. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.
6. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.
7. Понастоящем одобрената големина на партидата не е била одобрена чрез промяна от тип IA.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

2. Данни за анализ на партидата (в сравнителна таблична форма) поне на една производствена партида, произведена при понастоящем одобрение и при предложените размери. При поискване следва да се предоставят данни за партидата за следващите две пълни производствени партии и да се докладва от страна на титуляра на разрешение за търговия, ако са извън спецификациите (с предложено действие).
3. Копие от одобрените спецификации за пускане и за изтичане на срока на годност.
4. Където е уместно, партидните номера, съответната големина на партидите и датата на производство на партидите (≥ 3), използвани в утвърдителното проучване, следва да бъдат посочени или да бъде представен протокол (схема) за утвърждаването.
5. Следва да бъдат предоставени резултатите от утвърждаването.
6. Резултатите от изследванията на стабилността, които са извършени според изискванията на ICH, на съответните параметри на стабилността, на поне една партида в лабораторен или производствен мащаб, обхващащи минимален период от 3 месеца, и е дадена гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие). За биологични/имунологични продукти: декларация, че не се изисква оценка на сравнимостта.

Б.П.б.5 Изменение в междинните („in-process“) тестове или граници, прилагани по време на производството на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги междинни („in-process“) граници	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нови тестове и граници	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
в) Заличаване на незначителен междинен („in-process“) тест	1, 2	1, 2, 6	IA
г) Заличаване на междинен („in-process“) тест, което може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
д) Разширяване на одобрените граници на междинните проверки, което може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
е) Добавяне или замяна на междинен („in-process“) тест в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примеси.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Новият метод на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив или биологично активно вещество (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопеята)

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените междинни („in-process“) тестове и граници.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
4. Данни за анализ на партиди на поне две производствени партии (3 производствени партии за биологични продукти, освен ако не е обосновано друго) на готовия продукт за всички параметри на спецификациите.
5. Където е уместно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт на поне една лабораторна партида, произведена, използвайки настоящите и новите междинни („in-process“) тестове. За растителни лекарствени продукти може да бъдат приети сравнителни данни за разпадане.
6. Обосновка/оценка на риска, показваща, че параметърът е незначителен.
7. Обосновка на новия междинен („in-process“) тест и граници.

Б.П.в) Контрол на ексципиенти

Б.П.в.1 Изменение в параметрите на спецификацията и/или границите на ексципиент	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификациите	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификациите със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
в) Заличаване на незначителен параметър на спецификациите (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 7	IA
г) Изменение извън рамките на одобрените граници на спецификациите			II
д) Заличаване на параметър на спецификациите, който може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
е) Добавяне или замяна (с изключение на биологичен или имунологичен продукт) на параметър на спецификациите в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Условия

- Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
- Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примеси.
- Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
- Процедурата по изпитване остава същата или измененията в процедурата по изпитване са незначителни.
- Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
- Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопейта).
- Изменението не се отнася до генотоксичен примес.

Документация

- Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
- Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
- Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
- Данни за анализ на партиди на две производствени партиди (3 производствени партиди за биологични ексципиенти) от ексципиента за всички параметри на спецификациите.
- Където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готов продукт на поне една лабораторна партида, съдържаща ексципиент, който отговаря на настоящата и предложената спецификация. За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпадане.
- Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологичната еквивалентност в съответствие със свързаните насоки (хуманни, ветеринарни) за *бионаличност*, ако е целесъобразно.
- Обосновка/оценка на риска, показваща, че параметърът е незначителен.
- Обосновка на новия параметър и граници на спецификациите.

Б.П.в.2 Изменение в методологията на изпитване на ексципиент	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Заличаване на методология на изпитване, ако алтернативна методология на изпитване вече е разрешена	5	1	IA
в) Замяна на биологичен/имунологичен/имунохимичен метод на изпитване или на метод, използващ биологичен реактив			II

г) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна или добавяне)		1, 2	ІБ
---	--	------	----

Условия

1. Проведени са подходящите утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които са показали, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Няма изменения в общите граници на примеси; не са открити нови, неразрешени примеси.
3. Методът на анализ следва да остане същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).
4. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопейта).
5. Алтернативна методология на изпитване вече е разрешена за параметъра на спецификацията и тази процедура не е добавена чрез уведомление за ІА/ІА(ІІ).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаване, преразгледани спецификации за примеси (ако е приложимо).
2. Сравнителни резултати за утвърждаване или, ако е обосновано, сравнителни резултати от анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.П.в.3 Изменение в източника на ексципиент или реактив с риск от ТСЕ	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) От материал с риск от ТСЕ към такъв от растителен или синтетичен произход			
1. За ексципиенти или реактиви, които не се използват в производството на биологично/имунологично активно вещество или в биологичен/имунологичен лекарствен продукт	1	1	ІА
2. За ексципиенти или реактиви, използвани в производството на биологично/имунологично активно вещество или в биологичен/имунологичен лекарствен продукт		1, 2	ІБ
б) Изменение или въвеждане на материал с риск от ТСЕ или замяна на материал с риск от ТСЕ с различен материал с риск от ТСЕ, който не е обхванат от сертификат за годност по отношение на ТСЕ			ІІ

Условия

1. Спецификациите на пускането и изтичането на срока на годност на ексципиента и на готовия продукт остават същите.

Документация

1. Декларация от производителя на материала или титуляра на разрешение за търговия с него, че той е изцяло от растителен или синтетичен произход.
2. Изследване на еквивалентността на материалите и въздействието върху производството на готовия материал и въздействието върху поведението (например характеристики на разтваряне) на готовия продукт.

Б.П.в.4 Изменение в синтеза или възстановяването на ексципиент, който не отговаря на стандартите на фармакопейта (когато са описани в досието)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначително изменение в синтеза или възстановяването на ексципиент, който не отговаря на стандартите на фармакопейта	1, 2	1, 2, 3, 4	ІА
б) Спецификациите са засегнати или има изменение във физикохимичните свойства на ексципиента, което може да засегне качеството на готовия продукт			ІІ
в) Ексципиентът е биологично/имунологично вещество			ІІ

Условия

1. Начинът на синтез и спецификациите са идентични и няма изменение в качествения или количествения вид на примесите (с изключение на остатъчни разтворители, ако се контролират в съответствие с границите по (V)ICH) или във физикохимичните свойства.
2. Аджувантите са изключени.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Данни за анализ на партиди (в сравнителна таблична форма) на поне две партиди (минимум лабораторен мащаб) от ексципиента, произведен по стария и новия процес.
3. Където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт на поне две партиди (минимум лабораторен мащаб). За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпадане.
4. Копие от одобрените и новите (ако е приложимо) спецификации на ексципиента.

Б.П.г) Контрол на готовия продукт

Б.П.г.1 Изменение в параметрите на спецификацията и/или границите на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификациите	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Въвеждане на по-строги граници на спецификациите за лекарствени продукти, предмет на официално пускане на партиди	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
в) Добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификациите със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
г) Заличаване на незначителен параметър на спецификациите (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 6	IA
д) Изменение извън рамките на одобрените граници на спецификациите			II
е) Заличаване на параметър на спецификациите, което може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
ж) Добавяне или замяна (с изключение на биологичен или имунологичен продукт) на параметър на спецификациите в резултат на проблем по отношение на безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес, изменение в общите граници на примесите.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество.
7. Изменението не се отнася до генотоксичен примес.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.

4. Данни за анализ на партиди на две производствени партиди (3 производствени партиди за биологични продукти, освен ако е не е обосновано друго) от готовия продукт за всички параметри на спецификациите.
5. Където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт на поне една лабораторна партида, отговаряща на настоящата и на предложената спецификация. За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпадането.
6. Обосновка/оценка на риска, показваща, че параметърът е незначителен.
7. Обосновка на новия параметър и границите на спецификацията.

Б.П.г.2 Изменение в методологията на изпитване на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3, 4,	1,2	IA
б) Заличаване на методология на изпитване, ако вече е разрешен алтернативен метод	4	1	IA
в) Замяна на биологичен/имунологичен/имунохимичен метод на изпитване или метод, използващ биологичен реактив			II
г) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна или добавяне)		1, 2	IB

Условия

1. Направени са подходящите утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Няма изменения в общите граници на примеси; не са открити нови, неразрешени примеси.
3. Методът на анализ следва да остане същия (например изменение в дължината на колоната или температурата, но не различен вид колона или метод).
4. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопеята).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаване, преразгледани спецификации за примеси (ако е приложимо).
2. Сравнителни резултати от утвърждаването или ако е обосновано, сравнителни резултати от анализа, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.П.г.3 Промени, свързани с въвеждането на пускане в реално време или параметрично освобождаване в производството на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II

Документация

Б.П.д) Система за затваряне на съда за съхранение

Б.П.д.1 Изменение в непосредствената опаковка на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Качествен и количествен състав			
1. Твърди фармацевтични форми	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Полутвърди и нестерилни течни фармацевтични форми		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Стерилни лекарствени продукти и биологични/имунологични лекарствени продукти			II
4. Изменението е свързано с по-слабо защитена опаковка, което е свързано с изменения в условията на съхранение и/или намаляване на срока на годност			II

б) Вид съд за съхранение			
1. Твърди, полутвърди и нестерилни течни фармацевтични форми		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Стерилни лекарствени продукти и биологични/имунологични лекарствени продукти			II

Условия

1. Изменението се отнася само до същия вид опаковка/съд за съхранение (например от блистер към блистер).
2. Предложеният опаковъчен материал следва да бъде поне еквивалентен на одобрения материал по отношение на съответните му свойства.
3. Стартирани са съответните изследвания на стабилността според условията на ICH и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността към момента на прилагане. Ако предложената опаковка обаче е по-устойчива от съществуващата, например по-дебел блистер, не е необходимо вече тримесечните данни за стабилността да са на разположение. Тези изследвания следва да бъдат завършени и данните да бъдат незабавно предоставени на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.
2. Съответните данни за новата опаковка (сравнителни данни за пропускливостта, например на O₂, CO₂, влага).
3. Където е целесъобразно, следва да се предостави доказателство, че няма взаимодействие между съдържанието и опаковъчния материал (например няма преминаване на компоненти от предложения материал в съдържанието и загуба на компоненти от продукта в опаковката), включително потвърждение, че материалът отговаря на съответните изисквания на фармакопейта или законодателството на Съюза по отношение на пластмасови материали и предмети в контакт с храни.
4. Декларация, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността според условията на ICH (с обозначаване на въпросните партидни номера) и че ако е уместно, заявителят е разполагал с изискваните минимални задоволителни данни за стабилността в момента на прилагане, както и че наличните данни не сочат наличието на проблем. Следва да се даде също така гаранция, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).
5. Резултатите от изследванията на стабилността, направени в съответствие с условията на ICH на съответните параметри на стабилността на поне две партии в лабораторен или промишлен мащаб, обхващащи минимален период от 3 месеца, и е дадена гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат незабавно предоставени на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите в края на одобрения срок на годност (с предложено действие).
6. Сравнителна таблица на спецификациите на настоящата и предложената непосредствена опаковка, ако е приложимо.
7. Мостри на новия съд за съхранение/затваряне, където е приложимо (вж. Указания към заявителите, Изисквания за мостри в държавите-членки/ЕМЕА).

Забележка: За Б.П.д.1.б) на заявителите се напомня, че всяко изменение, което доведе до „нова фармацевтична форма“, изисква представяне на заявление за разширяване на обхвата.

Б.П.д.2 Изменение в параметрите и/или границите на спецификациите на непосредствената опаковка на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификацията към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 5	IA
г) Добавяне или замяна на параметър на спецификацията в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.

5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
4. Данни за анализ на партиди на две партиди от непосредствената опаковка за всички параметри на спецификациите.
5. Обосновка/оценка на риска, показваща, че параметърът е незначителен.
6. Обосновка на новия параметър на спецификациите и границите.

Б.П.д.3 Изменение в методологията на изпитване за непосредствената опаковка на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3	1, 2	IA
б) Други изменения в методологията на изпитване (включително замяна и добавяне)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) Заличаване на методологията на изпитване, ако вече е разрешена алтернативна методология на изпитване	5	1	IA

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки и утвърдителните проучвания показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Методът на анализ следва да остане същият (например изменение в дължината на колоната или температурата, но не различен вид колона или метод).
3. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
4. Активното вещество/готовият продукт не са биологични/имунологични.
5. Вече е разрешена алтернативна методология на изпитване за параметъра на спецификацията и тази процедура не е добавена чрез уведомление за IA/IA(IN).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаване.
2. Резултати от сравнително утвърждаване или ако е оправдано, резултати от сравнителен анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.П.д.4 Изменение във формата или размерите на опаковката или затварянето (непосредствена опаковка)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Нестерилни лекарствени продукти	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
б) Изменението във формата или размерите се отнася до съществена част от опаковъчния материал, което може да окаже значително въздействие върху доставката, употребата, безвредността или стабилността на готовия продукт			II
в) Стерилни лекарствени продукти		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Няма изменение в количествения или качествения състав на съда за съхранение.
2. Изменението не се отнася до съществена част от опаковъчния материал, която се отразява на доставката, употребата, безвредността или стабилността на готовия продукт.
3. В случай на изменение на парофазния анализ или изменение в съотношението повърхност/обем, изследванията на стабилността според съответните насоки са стартирани и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партиди в лабораторен мащаб (три за биологични/имунологични лекарствени продукти) или промишлен мащаб и поне тримесечни (шестмесечни за биологични/имунологични лекарствени продукти) данни за стабилността са на разположение на заявителя. Дадена е гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание, подробен чертеж и състав на материала на опаковката или затварянето и включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.
2. Мостри от новия съд за съхранение/затваряне, където е приложимо (вж. Указания към заявителите, Изисквания за мостри в държавите-членки).
3. Направени са повторни утвърдителни проучвания в случай на пълно стерилизиране на стерилни продукти. Партидните номера на партидите, използвани при повторните утвърдителни проучвания следва да бъдат отбелязани, където е приложимо.
4. В случай на изменение в парофазния анализ или изменение в съотношението повърхност/обем — декларация, че са стартирани съответните изследвания на стабилността според условията на ICH (с отбелязване на въпросните партидни номера) и че, ако е уместно, изискваните минимални задоволителни данни за стабилността са били на разположение на заявителя в момента на прилагането за уведомление от тип IA и момента на подаване на уведомление от тип IB, както и че наличните данни не сочат наличието на проблем. Следва да се предоставят и гаранции, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако са извън спецификациите или евентуално извън спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Б.П.д.5 Изменение в размера на опаковката на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменение в броя единици (например таблетки, ампули и т.н.) в опаковката			
1. Изменение в рамките на понастоящем одобрените размери на опаковката	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Изменение извън рамките на понастоящем одобрените размери на опаковката		1, 2, 3	IB
б) Заличаване на размер/и на опаковка	3	1, 2	IA
в) Изменение в тегло/обем на стерилни многодозови (или една доза, частична употреба) парентерални лекарствени продукти и биологични/имунологични многодозови парентерални лекарствени продукти			II
г) Изменение в тегло/обем на непарентерални, многодозови продукти (или една доза, частична употреба)		1, 2, 3	IB

Условия

1. Новият размер на опаковката следва да отговаря на дозировката и продължителността на лечението, както са одобрени в обобщението на характеристиките на продукта.
2. Материалът на първичната опаковка остава същият.
3. Останалото/ите представяне/ия на продукта трябва да съответства/т на инструкциите за дозиране и продължителността на лечението, посочени в обобщението на характеристиките на продукта.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.
2. Обосновка за новия(те)/оставащия(те) размер/и на опаковката, показваща, че новия(те)/оставащия(те) размер/и съответства/т на режима на дозиране и продължителността на употреба, както са одобрени в обобщението на характеристиките на продукта.
3. Декларация, че изследванията на стабилността ще бъдат извършени съгласно съответните насоки за продукти, когато параметрите на стабилността може да бъдат засегнати. Данните следва да се докладват само ако са извън спецификациите (с предложено действие).

Забележка: За В.П.д.5.в) и г) — на заявителите се напомня, че всички изменения в „концентрацията“ на лекарствения продукт изискват представяне на заявление за разширяване на обхвата.

Б.П.д.6 Изменение в някоя част от (първичния) опаковъчен материал, който не е в контакт с рецептурата на готовия продукт (като цвят на капачките, цветни кодови пръстени по ампулите, изменение в предпазителите на иглите (употребена е различна пластмаса)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменение, което засяга информацията за продукта	1	1	IA _{IN}
б) Изменение, което не засяга информацията за продукта	1	1	IA

Условия

1. Изменението не засяга част от опаковъчния материал, която да засяга доставката, употребата, безвредността или стабилността на готовия продукт.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.

Б.П.д.7 Изменение в доставчика на компоненти или устройства за опаковане (когато е посочен в досието)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Заличаване на доставчик	1	1	IA
б) Замяна или добавяне на доставчик	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
в) Всякакви изменения в доставчиците на крайници за инхалаторите с определени дози			II

Условия

1. Не се заличава компонент или устройство за опаковане.
2. Количественият и качественият състав на компонентите/устройствата за опаковане и спецификациите на проекта остават същите.
3. Спецификациите и методът за контрол на качеството са поне еквивалентни.
4. Методът и условията за стерилизация се запазват, ако е приложимо.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. За устройства за лекарствени продукти за хуманна употреба — доказателство за маркировка CE.
3. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации, ако е приложимо.

Б.П.е) *Стабилност*

В.П.е.1 Изменение в срока на годност или условията на съхранение на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Намаляване на срока на годност на готовия продукт			
1. В опакован вид за продажба	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. След първото отваряне	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. След разтваряне или реконституиране	1	1, 2, 3	IA _{IN}
б) Удължаване на срока на годност на готовия продукт			
1. В опакован вид за продажба (подкрепено от данни в реално време)		1, 2, 3	IB
2. След първото отваряне (подкрепено от данни в реално време)		1, 2, 3	IB
3. След разтваряне или реконституиране (подкрепено от данни в реално време)		1, 2, 3	IB
4. Удължаване на срока на годност посредством екстраполиране на данните за стабилността, които не съответстват на насоките на ICH (*)			II
5. Удължаване на периода на съхранение на биологични/имунологични лекарствени продукти в съответствие с одобрения протокол за стабилността		1, 2, 3	IB
в) Изменение в условията на съхранение за биологични лекарствени продукти, когато изследванията по стабилността не са проведени в съответствие с одобрения протокол за стабилността			II
г) Изменение в условията на съхранение на готовия продукт или разтворения/реконституиран продукт		1, 2, 3	IB

Условия

1. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност). То следва да съдържа резултатите от съответните изследвания на стабилността в реално време (обхващащи целия срок на годност), проведени според съответните насоки за стабилност в поне две партии в лабораторен мащаб ⁽¹⁾ от готовия продукт в разрешен опаковъчен материал и/или след първо отваряне или реконституиране, което е целесъобразно; където е приложимо, следва да се включат и резултати от съответното микробиологично изпитване.

⁽¹⁾ Партии в лабораторен мащаб могат да бъдат приети с ангажимент за проверка на срока на годност на партидите в промишлен мащаб.

2. Преразгледана информация за продукта
3. Копие от одобрената спецификация за изтичане на срока на годност на готовия продукт и когато е приложимо, спецификации след разтваряне/реконституиране или първо отваряне.

(*) *Забележка:* екстраполиране не е приложимо за биологични/имунологични лекарствени продукти.

Б.П.ж) Проектен диапазон

Б.П.ж.1 Въвеждане на нов проектен диапазон или разширяване на обхвата на одобрен проектен диапазон за готовия продукт, с изключение на биологични продукти, в това число:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Един или повече типови процеси в производствения процес на готовия продукт, включително съответните междинни („in-process“) проверки и/или методологии на изпитване		1, 2, 3	II
б) Методологии на изпитване за ексципиенти/междинни продукти и/или готовия продукт		1, 2, 3	II

Документация

1. Резултати от изследвания за разработване на продукта и процеси (включително оценка на риска и многопараметърни изследвания, по целесъобразност), които показват, че е постигнато систематично механистично разбиране на характеристиките на материала и параметрите на процеса към критичните качествени характеристики на готовия продукт.
2. Описание на проектния диапазон в табличен вид, включително променливи (характеристики на материала и параметри на процеса, по целесъобразност) и техните предложени обхвати.
3. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.П.ж.2 Въвеждане на протокол за управление на измененията след одобрение във връзка с готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	II

Документация

1. Подробно описание на предложеното изменение.
2. Протокол за управление на измененията във връзка с готовия продукт.

Б.П.ж.3 Зачистване на одобрен протокол за управление на измененията във връзка с готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA _{IN}

Условия

1. Зачистването на одобрен протокол за управление на измененията във връзка с готовия продукт не е резултат от настъпването на непредвидени събития или извън резултатите по спецификациите при прилагане на изменението/ята, описано/и в протокола.

Документация

1. Обосновка на предложеното зачистване.

Б.ІІІ СЕРТИФИКАТ ЗА ГОДНОСТ/ТСЕ/МОНОГРАФИИ

Б.ІІІ.1 Представяне на нов или актуализиран сертификат за годност по Европейската фармакопея:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
За активно вещество За изходен материал/реактив/междинен продукт, използвани в производствения процес на активното вещество За ексципиент			
а) Сертификат за годност по Европейската фармакопея към съответната монография от Европейската фармакопея			
1. Нов сертификат от вече одобрен производител	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Актуализиран сертификат от вече одобрен производител	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Нов сертификат от нов производител (замяна или добавяне)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
б) Сертификат за годност по Европейската фармакопея по отношение на ТСЕ за активно вещество/изходен материал/реактив/междинен продукт/ексципиент			
1. Нов сертификат за активно вещество от нов или вече одобрен производител	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Нов сертификат за изходен материал/реактив/междинен продукт/ексципиент от нов или вече одобрен производител	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Актуализиран сертификат от вече одобрен производител	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Условия

1. Спецификациите за пускане на готовия продукт и изтичане на срока на годност остават същите.
2. Непроменени (с изключение на въвеждане на по-строги граници) допълнителни (по отношение на Европейската фармакопея) спецификации относно примеси (с изключение на остагъчни разтворители, при условие че те отговарят на ICH/VICH) и специфичните изисквания за продукта (например профили на размера на частиците, полиморфна форма), ако е приложимо.
3. Процесът на производство на активното вещество, изходния материал/реактив/междинен продукт не включва използването на материали от човешки или животински произход, за които да се изискват данни от оценка на вирусната безвредност.
4. Само за активното вещество, то ще бъде изпитано непосредствено преди употреба, ако сертификатът за годност по Европейската фармакопея не предвижда срок за повторно изпитване или ако все още в досието не са представени данни в подкрепа на период за повторно изпитване.
5. Активното вещество/изходният материал/реактивът/междинният продукт/ексципиентът не е стерилно/стерилен.
6. Веществото не е включено във ветеринарен лекарствен продукт за употреба при животински видове, податливи на ТСЕ.
7. За ветеринарни лекарствени продукти: няма изменение в източника на материала.
8. За растителни активни вещества: начинът на производство, физическата форма, екстракционен разтворител и съотношението лекарство/екстракт (DER) следва да останат същите.

Документация

1. Копие от настоящия (актуализиран) сертификат за годност по Европейската фармакопея.
2. В случай на добавяне на производствен обект формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители така, както са изброени в раздел 2.5 на формуляра на заявление (част IA).
3. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представени във формат ЕС-ОТД).

4. Където е приложимо, документ, предоставящ информация за всички материали, които попадат в обхвата на *Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиозни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти*, включително тези, които се използват при производството на активното вещество/ексципиента. За всеки такъв материал следва да бъде включена следната информация: наименование на производителя, видове и тъкани, от които материалът е произведен, страна на произход на изходните животни и неговата употреба.

За централизираната процедура тази информация следва да бъде включена в актуализирана таблица А за ТСЕ (и Б, ако е уместно).

5. За активно вещество — декларация от квалифицираното лице (КЛ) на всеки от титулярите на разрешение за производство, изброени в заявлението, когато активното вещество се използва като изходен материал, и декларация от КЛ на всеки от титулярите на разрешение за производство, изброени в заявлението като отговорни за пускане на партиди. В тези декларации следва да бъде заявено, че производителят/ите на активното вещество, посочен/и в заявлението, работи/ят в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали. При някои обстоятелства може да бъде приемлива и една декларация — вж. забележката към промяна № Б.П.б.1. За производството на междинни продукти също се изисква декларация от КЛ, но, що се отнася до всички актуализации на сертификатите за активни вещества и междинни продукти, декларация от КЛ се изисква само ако има изменение в действително изброените производствени обекти в сравнение с регистрираната преди това версия на сертификата.

Б.П.2 Изменение с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или с националната фармакопея на държава-членка	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменение на спецификацията/ите на вещество, което не е влизало във Фармакопеята, с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или с националната фармакопея на държава-членка			
1. Активно вещество	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Ексципиент/изходен материал за активно вещество	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
б) Изменение с цел привеждане в съответствие с актуализирана версия на съответната монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава-членка	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
в) Изменение на спецификациите от националната фармакопея на държава-членки съгласно Европейската фармакопея	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Условия

- Изменението е извършено изключително с цел привеждане в съответствие с фармакопеята.
- Допълнителните спецификации към фармакопеята за специфичните свойства на продукта са непроменени (например профилите на размера на частиците, полиморфните форми или например биологични анализи, съвкупности).
- Няма съществени изменения в качествения и количествения вид примеси, освен ако спецификациите са станали по-строги.
- Не се изисква допълнително утвърждаване на нов или изменен метод по фармакопеята.
- За растителни активни вещества: начинът на производство, физическата форма, екстракционният разтворител и съотношението лекарство/екстракт (DER) следва да останат същите.

Документация

- Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
- Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
- Данни за анализ на партиди с две производствени партиди от съответното вещество за всички изпитвания в новата спецификация.
- Данни, за да се покаже уместността на монографията да контролира веществото, например сравнение между потенциалните примеси със забележката за прозрачност на монографията.
- Където е целесъобразно, данни от анализ на партиди (в сравнителен табличен вид) на две производствени партиди от готовия продукт, съдържащи веществото, отговарящи на настоящата и предложената спецификация, и допълнително, където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт в поне една лабораторна партида. За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпада.

Забележка: Няма нужда от уведомяване на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или национална фармакопея на държава-членка, ако съответствието с актуализираната монография бъде постигнато в рамките на шест месеца от нейното публикуване и в досието на получилия разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“.

Б.IV МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ

Б.IV.1 Изменение на измервателно устройство или дозирач механизъм	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Добавяне или замяна на изделие, което не представлява неделима част от първичната опаковка			
1. Изделие със СЕ маркировка	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Изделие без СЕ маркировка само за ветеринарни продукти		1, 3, 4	IB
3. Накрайник за инхалатори с определени дози (спейсър)			II
б) Заличаване на изделие	4, 5	1, 5	IA _{IN}
в) Добавяне или замяна на изделие, което представлява неделима част от първичната опаковка			II

Условия

1. Предлаганото измервателно устройство трябва да подава точно предназначенията доза от съответния продукт и в съответствие с одобрената дозировка, като резултатите от такива изследвания следва да бъдат достъпни.
2. Новото изделие е съвместимо с лекарствения продукт.
3. Изменението не следва да води до съществено изменение на информацията за продукта.
4. Лекарственият продукт все още може да се дозира точно.
5. За ветеринарни лекарствени продукти изделието не е съществено важно за безопасността на лицето, което дава продукта.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание, подробен чертеж и състав на материала и доставчика на изделието, където е целесъобразно, включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.
2. Доказателство за маркировка СЕ.
3. Данни, за да се докажат точността, прецизността и съвместимостта на изделието.
4. Мостри от новото изделие, където е приложимо (вж. Указания към заявителите, Изисквания за мостри в държавите-членки).
5. Обосновка за заличаване на изделието.

Забележка: За Б.IV.1.в) — на заявителите се напомня, че всяко изменение, която води до „нова фармацевтична форма“, изисква представяне на заявление за разширяване на обхвата.

Б.IV.2 Изменение в параметрите на спецификациите и/или границите на измервателно устройство или дозирач механизъм за ветеринарни лекарствени продукти	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификациите	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) Разширяване на одобрени граници на спецификациите, което оказва съществено въздействие върху цялостното качество на изделието			II
г) Заличаване на параметър на изделието, който оказва съществено въздействие върху цялостното качество на изделието			II
д) Добавяне на параметър на спецификациите в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	IB
е) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)		1, 2, 5	IA

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството.

3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Процедурата по изпитване остава същата.
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и обобщение на данните за утвърждаване.
4. Данни за анализ на партиди на две производствени партиди за всички изпитвания в новата спецификация.
5. Обосновка/оценка на риска, показваща, че параметърът е незначителен
6. Обосновка на новия параметър на спецификацията и границите

Б.IV.3 Изменение в методологията на изпитване на измервателно устройство или дозирач механизъм за ветеринарни лекарствени продукти	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначително изменение в одобрена методология на изпитване	1, 2	1, 2	IA
б) Други изменения в методологията на изпитване (включително замяна или добавяне)	1, 3	1, 2	IA
в) Заличаване на методологията на изпитване, ако вече е разрешена алтернативна методология на изпитване	4	1	IA

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Методът на анализ следва да остане същият.
3. Никой нов метод на изпитване не засяга нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
4. За параметъра на спецификацията вече е разрешена алтернативна методология на изпитване и тази процедура не е била добавена чрез уведомяване за IA/IA(IN).

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология и обобщение на данните за утвърждаване.
2. Резултати от сравнително утвърждаване или ако е обосновано, резултати от сравнителен анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.V ИЗМЕНЕНИЯ В РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ В РЕЗУЛТАТ НА ДРУГИ РЕГУЛАТОРНИ ПРОЦЕДУРИ**Б.V.a) ОДП/ОДВА**

Б.V.a.1 Включване на нова, актуализирана или изменена основна документация за плазма в досието на разрешението за търговия с даден лекарствен продукт (процедура ОДП 2-ра стъпка)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Включване за пръв път на нова основна документация за плазма, което засяга свойствата на готовия продукт			II
б) Включване за пръв път на нова основна документация за плазма, което не засяга свойствата на готовия продукт		1, 2, 3, 4	IB
в) Включване на актуализирана/изменена основна документация за плазма, когато измененията засягат свойствата на готовия продукт		1, 2, 3, 4	IB
г) Включване на актуализирана/изменена основна документация за плазма, когато измененията не засягат свойствата на готовия продукт	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Условия

1. На актуализираната или изменена основна документация за плазма е издаден сертификат за съответствие със законодателството на Съюза съгласно приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Документация

1. Декларация, че сертификатът и докладът за оценка на ОДП са напълно приложими за получилия разрешение продукт, титулярът на ОДП е предоставил сертификата за ОДП, доклада за оценка и досието на ОДП на титуляра на разрешението за търговия (когато титулярът на разрешението за търговия е различен от титуляра на ОДП), сертификатът и докладът за оценка на ОДП заменят предишната документация на ОДП за това разрешение за търговия.
2. Сертификат и доклад за оценка на ОДП.
3. Експертно становище, посочващо всички изменения, въведени в сертифицираната ОДП и оценяващо тяхното потенциално въздействие върху готовите продукти, включително оценка на специфичните за продукта рискове.
4. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящия“ и „предложения“ сертификат за ОДП от ЕМЕА (кодов номер) в досието на разрешението за търговия. Когато е приложимо, формулярът на заявлението за промяна следва ясно да изброява също така всички други ОДП, към които се отнася лекарственият продукт, дори ако те не са предмет на заявлението.

Б.V.a.2 Включване на нова, актуализирана или изменена основна документация за ваксинен антиген в досието на разрешението за търговия с даден лекарствен продукт (процедура ОДВА 2-ра стъпка)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Включване за пръв път на основна документация на ваксинния антиген			II
б) Включване на актуализирана/изменена основна документация на ваксинния антиген, когато измененията засягат свойствата на готовия продукт		1, 2, 3, 4	IB
в) Включване на актуализирана/изменена основна документация на ваксинния антиген, когато измененията не засягат свойствата на готовия продукт	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Условия

1. На актуализираната или изменена основна документация за ваксинния антиген е издаден сертификат за съответствие със законодателството на Съюза съгласно приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Документация

1. Декларация, че сертификатът и докладът за оценка на ОДВА са напълно приложими за получилия разрешение продукт, титулярът на ОДВА е предал сертификата, доклада за оценка на ОДВА и досието на ОДВА на титуляра на разрешението за търговия (когато титулярът на разрешението за търговия и титулярът на ОДВА са различни), сертификатът и докладът за оценка на ОДВА заместват предишната документация на ОДВА за това разрешение за търговия.
2. Сертификат и доклад за оценка на ОДВА.
3. Експертно становище, посочващо всички изменения, въведени в сертифицирана ОДВА, и оценяващо тяхното потенциално въздействие върху готовите продукти, включително оценки на специфичния за продукта риск.
4. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящия“ и „предложения“ сертификат за ОДВА от ЕМЕА (кодов номер) в досието на разрешението за търговия. Когато е приложимо, формулярът на заявление за промяна следва ясно да изброява също така всички други ОДВА, към които се отнася лекарственият продукт, дори ако те не са предмет на заявлението.

Б.V.б) Препращане

Б.V.б.1 Актуализиране на досието по качеството с решение на Комисията в съответствие с процедурата по член 30 или 31 от Директива 2001/83/ЕО или член 34 или 35 от Директива 2001/82/ЕО (процедура по препращане)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) С изменението се прилага резултатът от препращането (*)		1	IA _{IN}
б) Хармонизирането на досието по качеството не е било част от препращането и актуализацията има за цел да го хармонизира			II

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: препратка към съответното решение на Комисията.

(*) *Забележка:* Прилага се в случаи, в които титулярът/ите на разрешението за търговия следва да предприеме/ат стъпки, за да се позволи на държавите-членки да спазят решението на Комисията в рамките на 30 дни след нотифицирането му в съответствие с член 34, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО и член 38, параграф 3 от Директива 2001/82/ЕО.

Б.У.в) Протокол за управление на изменения

Б.У.в.1 Актуализиране на досието по качеството с цел прилагане на измененията, изискани от ЕМЕА/националния компетентен орган в резултат на оценка на протокол за управление на изменения	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагането на изменението не изисква допълнителни подкрепящи данни	1	1, 2, 4	IA_{IN}
б) Прилагането на изменението изисква допълнителни подкрепящи данни		1, 2, 3, 4	IB
в) Прилагане на изменение за биологичен/имунологичен лекарствен продукт		1, 2, 3, 4, 5	IB

Условия

1. Предложеното изменение е въведено изцяло в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения, което изисква незабавно уведомление за него след прилагането му.

Документация

1. Препратка към одобрения протокол за управление на изменения.
2. Декларация, че изменението е в съответствие с одобрен протокол за управление на изменения и че резултатите от изследването отговарят на критериите за приемане, посочени в протокола. Освен това декларация, че за биологични/имунологични лекарствени продукти не се изисква оценка на сравнимостта.
3. Резултатите от изследванията, направени в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения.
4. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
5. Копие от одобрените спецификации на активното вещество или готовия продукт.

В. ИЗМЕНЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С БЕЗВРЕДНОСТТА, ЕФИКАСНОСТТА И ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ**В.1 ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ХУМАННА УПОТРЕБА И ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

В.1.1 Изменения в обобщението на характеристиките на продукта, етикетването или листовката в опаковката съгласно процедура в съответствие с член 30 или 31 от Директива 2001/83/ЕО или член 34 или 35 от Директива 2001/82/ЕО (процедура по препащане)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Лекарственият продукт попада в определения обхват на препащането (*)		1, 2, 3	IA_{IN}
б) Лекарственият продукт не попада в определения обхват на препащането, но с изменението се прилага резултатът от препащането и не са представени нови допълнителни данни от титуляра на разрешение за търговия		1, 2, 3	IB
в) Лекарственият продукт не попада в определения обхват на препащането, но с изменението се прилага резултатът от препащането с нови допълнителни данни, представени от титуляра на разрешението за търговия		1, 3	II

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: препратка към съответното решение на Комисията с приложено обобщение на характеристиките на продукта, етикетване или листовка в опаковката.

2. Декларация, че предложеното обобщение на характеристиките на продукта, етикетирани и листовка в опаковката е идентично, по отношение на съответните раздели, с това, което е приложено към решението на Комисията по процедурата по препращане за референтния лекарствен продукт.

3. Преразгледана информация за продукта.

(*) *Забележка:* Прилага се в случаи, в които титулярът/ите на разрешението за търговия следва да предприеме/ат стъпки, за да се позволи на държавите-членки да спазят решението на Комисията в рамките на 30 дни след нотифицирането му в съответствие с член 34, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО и член 38, параграф 3 от Директива 2001/82/ЕО.

V.I.2 Изменение в обобщението на характеристиките на продукта, етикетиранието или листовката в опаковката на генерични/хибридни/биоподобни лекарствени продукти вследствие на оценка на същото изменение по отношение на референтния продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагане на изменение/я, за което/ито не са представени нови допълнителни данни от титуляра на разрешението за търговия		1, 2	IB
б) Прилагане на изменение/я, което/ито изисква/т да бъдат допълнително обосновани от нови допълнителни данни, които следва да бъдат представени от титуляра на разрешението за търговия (например сравнимост)			II

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: искане до ЕМЕА/националния компетентен орган, ако е приложимо.

2. Преразгледана информация за продукта.

V.I.3 Прилагане на изменение/я, изискано/и от ЕМЕА/националния компетентен орган вследствие на оценка на спешна ограничителна мярка за постигане на безвредност, етикетирани за определен клас, периодичен актуализиран доклад за безвредност, план за управление на риска, последваща мярка/специално задължение, данни, представени по членове 45 и 46 от Регламент (ЕО) № 1901/2006, или изменения с оглед отразяване на основното обобщение на характеристиките на продукта на компетентния орган	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагане на одобрено/и изменение/я на формулировката, за което/ито не са представени нови допълнителни данни от титуляра на разрешението за търговия		1, 2	IB
б) Прилагане на изменение/я, което/ито изискват допълнителна обосновка чрез нови допълнителни данни, които следва да бъдат представени от титуляра на разрешението за търговия			II

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: искане до ЕМЕА/националния компетентен орган с приложен съответния доклад за оценка, ако е на разположение.

2. Преразгледана информация за продукта.

Забележка: На титулярите на разрешения за търговия се напомня, че след като получат нова информация, която може да води до промяна на разрешението за търговия, тя следва да бъде съобщена незабавно на компетентните органи като промяна, а не да се чака оценката на тези данни чрез някоя от процедурите, посочени по-горе.

V.I.4 Промени, свързани със значителни модификации в обобщението на характеристиките на продукта, по-специално поради нови качествени, предклинични, клинични данни или данни от фармакологичната бдителност	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
V.I.5 Изменение в правния статут на лекарствен продукт с централизирано разрешение	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) За генерични/хибридни/биоподобни лекарствени продукти вследствие на одобрено изменение на правния статут на референтния лекарствен продукт		1, 2	IB
б) Всички други изменения в правния статут			II

Документация			
1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: доказателство за разрешаване на изменение в правния статут (например препратка към съответното решение на Комисията).			
2. Преразгледана информация за продукта.			
<i>Забележка:</i> За продукти с национални разрешения, одобрени чрез процедура по взаимно признаване/децентрализирана процедура, изменението в правния статут следва да бъде разглеждано на национално ниво (не чрез изменение в съответствие с процедурата по взаимно признаване).			
V.I.6 Изменение/я в терапевтичното/ите показание/я	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Добавяне на ново терапевтично показание или модифициране на одобрено такова			II
б) Заличаване на терапевтично показание			IB
<i>Забележка:</i> Когато добавянето или модифицирането на терапевтично показание се извършва в контекста на прилагане на резултата от процедура по препращане или от изменения в информацията за продукта на генеричен/хибриден/биоподобен продукт в резултат на оценка на същото изменение за референтния продукт, се прилагат съответно промени V.I.1 и V.I.2.			
V.I.7 Заличаване на:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Фармацевтична форма		1, 2	IB
б) Концентрация		1, 2	IB
Документация			
1. Декларация, че останалите данни за продукта са адекватни за указанията за дозиране и продължителността на лечението, както е посочено в обобщението на характеристиките на продукта.			
2. Преразгледана информация за продукта			
<i>Забележка:</i> В случаите, в които за дадена фармацевтична форма или концентрация е издадено разрешение за търговия, което е отделно от разрешението за търговия за други фармацевтични форми или концентрации, заличаването на първото няма да се счита за промяна, а за оттегляне на разрешението за търговия.			
V.I.8 Въвеждане на нова система за фармакологична бдителност	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) която не е оценена от съответния национален компетентен орган/ЕМЕА за друг продукт на същия титляр на разрешение за търговия			II
б) която е оценена от съответния национален компетентен орган/ЕМЕА за друг продукт на същия титляр на разрешение за търговия (*)		1	IB
Документация			
1. Новото подробно описание на системата за фармакологична бдителност (ПОСФБ).			
(*) <i>Забележка:</i> Тази промяна обхваща ситуацията, в която приложимостта на вече оценената система за фармакологична бдителност трябва да бъде оценена за съответните нови разрешения за търговия (например в момента на прехвърляне на разрешение за търговия).			
V.I.9 Изменения в съществуваща система за фармакологична бдителност, както е описана в ПОСФБ.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменение на квалифицираното лице по фармакологична бдителност	1	1	IA_{IN}
б) Изменение в данните за контакт на квалифицираното лице по фармакологична бдителност	1	2	IA_{IN}
в) Изменение в резервната процедура на квалифицираното лице по фармакологична бдителност	1	2	IA_{IN}
г) Изменение в базата данни по безвредността (например въвеждане на нова база данни по безвредността, включително прехвърляне на данни по безвредността и/или анализ и докладване на новата система)	1, 2, 3	2	IA_{IN}
д) Изменения в съществените договорни клаузи с други лица или организации, обвързани с изпълнението на задълженията относно фармакологичната бдителност и описани в ПОСФБ, по-специално когато електронното представяне на доклади за безопасност, отнасящи се до отделни случаи (доклади за безопасност), главните бази данни, засичане на сигнали или компилиране на периодичните актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ) е възложено на подизпълнители	1	2	IA_{IN}

е) Заличаване на теми, обхванати от писмена/и процедура/и, описваща дейностите по фармакологичната бдителност	1	2	IA _{IN}
ж) Изменение на обекта, занимаващ се с фармакологична бдителност	1	2	IA _{IN}
з) Други изменения в ПОСФБ, които не засягат функционирането на системата за фармакологична бдителност (например изменение в основното място на съхранение/архивиране, административни изменения, актуализиране на акронимите, изменения в наименованията на функции/процедури)	1	2	IA
и) Изменение/ния в ПОСФБ в резултат на оценка на същата ПОСФБ във връзка с друг лекарствен продукт на същия титуляр на разрешение за търговия	4	2, 3	IA _{IN}

Условия

1. Самата система за фармакологична бдителност остава непроменена.
2. Системата на базата данни е утвърдена.
3. Прехвърлянето на данни от други системи на бази данни е утвърдено.
4. Въведени са едни и същи изменения в ПОСФБ за всички лекарствени продукти на същия титуляр на разрешение за търговия (еднаква окончателна версия на ПОСФБ)

Документация

1. Последната версия на ПОСФБ, в това число: а) обобщена автобиография на новото квалифицирано лице по фармакологична бдителност, б) доказателство за регистрацията на квалифицираното лице по фармакологична бдителност в EudraVigilance, и в) нова декларация от титуляра на разрешение за търговия и от квалифицираното лице по фармакологична бдителност по отношение на тяхното разположение и средствата за уведомяване за неблагоприятни реакции, подписана от новото квалифицирано лице по фармакологична бдителност и титуляра на разрешение за търговия, в която са отразени всички други последващи изменения, например в организационната диаграма.
2. Последната версия на ПОСФБ и/или последната версия на специфично/и допълнение/я на продукта/и, което е приложимо. За б), ако данните за контакт на квалифицираното лице по фармакологична бдителност не са включени първоначално в ПОСФБ, представяне на преразгледана версия на ПОСФБ не се изисква/следва да се представи само формуляр на заявление/уведомление.
3. Препратка към заявлението/процедурата и продукта, в който изменението/ята вече е/са прието/и.

Забележка за и): Оценката на ПОСФБ, представена като част от нов МЛА/разширяване/промяна може да доведе до изменения по искане на националния компетентен орган/ЕМЕА в това ПОСФБ. В такъв случай същото/ите изменение/я може/могат да бъде/ат въведено/и в ПОСФБ на други разрешения за търговия на същия титуляр на разрешението за търговия чрез представяне на (групова) промяна от тип IA_{IN}.

В.П ВЕТЕРИНАРЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ — СПЕЦИФИЧНИ ИЗМЕНЕНИЯ

В.П.1 Промени, отнасящи се до изменение във или добавяне на целеви вид, непредназначен за производство на храна.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
В.П.2 Заличаване на целеви вид, предназначен или непредназначен за производството на храни.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Заличаване в резултат на проблем с безвредността			II
б) Заличаване, което не е резултат от проблем с безвредността		1, 2	IB

Документация

1. Обосновка на заличаването на целевия вид
2. Преразгледана информация за продукта

В.П.3 Изменение в периода на изтегляне за ветеринарен лекарствен продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
В.П.4 Промени, които се отнасят до замяна или добавяне на серотип, шам, антиген или комбинация от серотипове, шамове или антигени при ветеринарните ваксини срещу инфлуенца по птиците, шап или син език.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II

В.П.5 Промени, които се отнасят до замяна на щам за ветеринарна ваксина срещу инфлуенца по конете	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
В.П.6 Изменения в етикетиранието или листовката в опаковката, които не са свързани с обобщението на характеристиките на продукта	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			IB

Забележка: Настоящото приложение не се отнася до изменения в етикетиранието или листовката в опаковката, които не са свързани с обобщението на характеристиките на продукта за лекарствени продукти за хуманна употреба, тъй като член 61, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО предвижда специфична процедура на уведомление за такива изменения. Тъй като Директива 2001/82/ЕО не съдържа съответна разпоредба за ветеринарни лекарствени продукти, тези изменения са обхванати от настоящата промяна.

Г. ОДП/ОДВА

Г.1 Изменение в наименованието и/или адреса на титуляра на сертификат за ОДВА	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA_{IN}

Условия

1. Титулярът на сертификат за ОДВА следва да остане същото юридическо лице.

Документация

1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование или новия адрес.

Г.2 Изменение в наименованието и/или адреса на титуляра на сертификат за ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA_{IN}

Условия

1. Титулярът на сертификат за ОДП следва да остане същото юридическо лице.

Документация

1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование или новият адрес.

Г.3 Изменение или прехвърляне на настоящия титуляр на сертификат за ОДП към нов титуляр на сертификат за ОДП, т.е. различно юридическо лице	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}

Документация

1. Документ, съдържащ самоличността (наименование и адрес) на настоящия титуляр на ОДП (прехвърлител) и самоличността (наименование и адрес) на лицето, на което се прехвърля (приобретател), заедно с предложената дата на реализиране, подписан от двете дружества.
2. Копие от страницата „Сертификат на ЕМЕА за съответствие на основната документация за плазма (ОДП) със законодателството на Общността“ на последния сертификат за ОДП.
3. Доказателство за установяване на новия титуляр (извлечение от търговския регистър и негов превод на английски език), подписано от двете дружества.
4. Потвърждение за прехвърляне на приобретателя на цялата документация по ОДП след първоначалното сертифициране на ОДП, подписано от двете дружества.
5. Пълномощно, включващо данни за контакт на лицето, отговорно за комуникацията между компетентния орган и титуляра на ОДП, подписано от приобретателя.
6. Писмо за ангажимент за изпълнение на всички поети и оставащи ангажименти (ако има такива), подписано от приобретателя.

Г.4 Изменение в наименованието и/или адреса на кръвен център, включително пунктове за събиране на кръв/плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1, 2, 3	IA

Условия			
<ol style="list-style-type: none"> Кръвният център следва да остане същото юридическо лице. Изменението следва да бъде административно (например сливане, погъщане); изменение в наименованието на кръвния център/събирателен пункт, при условие че кръвният център следва да остане същият. 			
Документация			
<ol style="list-style-type: none"> Подписана декларация, че изменението не включва изменение на системата за качество в рамките на кръвния център. Подписана декларация, че няма изменение в списъка на събирателните пунктове. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП. 			
Г.5 Замяна или добавяне на пункт за събиране на кръв/плазма в рамките на кръвен център, който вече е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2, 3	IB
Документация			
<ol style="list-style-type: none"> Епидемиологични данни за вирусните маркери, свързани с пункта за събиране на кръв/плазма, обхващащи последните 3 години. За новооткрит/и пункт/ове или ако все още няма данни на разположение — декларация, че епидемиологичните данни ще бъдат предоставени при следващата/ите годишна/и актуализация/и. Декларация, че пунктът работи при същите условия, както и другите пунктове в рамките на кръвния център, както е посочено в стандартния договор между кръвния център и титуляра на ОДП. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП. 			
Г.6 Зачистване или изменение на статута (оперативен/неоперативен) на център(центрове)/пункт(пунктове), използван/и за събиране на кръв/плазма или при изпитване на дарената кръв и плазмените резервоари	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1	IA
Условия			
<ol style="list-style-type: none"> Причината за зачистване или изменение на статута не следва да бъде свързана с проблем с добрата производствена практика. Центърът(центровете)/пунктът(овете) следва да спазва/т законодателството от гледна точка на инспекции в случай на изменение на статута от неоперативен към оперативен. 			
Документация			
<ol style="list-style-type: none"> Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП. 			
Г.7 Добавяне на нов кръвен център за събиране на кръв/плазма, който не е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Г.8 Замяна или добавяне на кръвен пункт за изпитване на дарена кръв и/или плазмени резервоари в рамките на център, който вече е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	IB
Документация			
<ol style="list-style-type: none"> Декларация, че изпитването се извършва в съответствие със същите стандартни оперативни процедури и/или методи на изпитване, които вече са приети. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП. 			
Г.9 Добавяне на нов кръвен център за изпитване на дарена кръв и/или плазмени резервоари, който не е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Г.10 Замяна или добавяне на нов кръвен център или пункт/ове, в който/ито се съхранява плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	IB
Документация			
<ol style="list-style-type: none"> Декларация, че пунктът за съхранение работи, като следва същите стандартни оперативни процедури, както вече приетия център. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП. 			

Г.11 Заличаване на кръвен център или пункт/ове, в който/ито се съхранява плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA
Условия			
1. Причината за заличаването не следва да е свързана с проблеми с добрата производствена практика.			
Документация			
1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.			
Г.12 Замяна или добавяне на организация, занимаваща се с транспортирането на плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1	IB
Документация			
1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително списък на всички кръвни центрове, които използват тази организация за транспортиране, обобщение на съществуващата система за гарантиране, че транспортирането се извършва при правилни условия (време, температура и съответствие с добрата производствена практика) и потвърждение, че условията на транспортиране са утвърдени.			
Г.13 Заличаване на организация, занимаваща се с транспортиране на плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA
Условия			
1. Причината за заличаване не следва да е свързана с проблем с добрата производствена практика.			
Документация			
1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.			
Г.14 Добавяне на комплекти за анализ с маркировка SE за анализ на отделни дарения като нов комплект за анализ или като замяна на съществуващ комплект за анализ	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA
Условия			
1. Новият комплект за анализ има маркировка SE.			
Документация			
1. Списък на обектите за анализ, където се използва комплектът.			
2. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително актуализирана информация за изпитването, както се изисква от „Насоки за изискванията за научни данни за ОДП“.			
Г.15 Добавяне на комплект за анализ без маркировка SE за анализ на отделни дарения като нов комплект за анализ или като заместване на съществуващ комплект за анализ	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Новият комплект за анализ не е бил одобряван преди това в ОДП за никой кръвен пункт за анализ на дарена кръв			II
б) Новият комплект за анализ е бил одобрен в ОДП за друг/и кръвен/ни пункт/ове за анализ на дарена кръв		1, 2	IA
Документация			
1. Списък на пунктовете за анализ, където комплектът понастоящем се използва, и списък на пунктовете за анализ, където комплектът ще се използва.			
2. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително актуализирана информация за анализа, както се изисква от „Насоки за изискванията за научни данни за ОДП“.			
Г.16 Изменение на комплект/метод, използван за анализ на резервоари (анализ на антитела, антигени или техники за усилване на нуклеинови киселини).	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Г.17 Въвеждане или удължаване на процедура за инвентаризация	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA
Условия			
1. Процедурата за инвентаризация е по-строга процедура (например пускане само след повторно изследване на донорите).			

Документация			
1. Актуализирани съответни раздели на досието на ОДП, включително обосновка за въвеждането или удължаването на периода на инвентаризация, обектите, където се прави инвентаризация, и за изменения в процедурата, диаграма на решенията, включително новите условия.			
Г.18 Премахване на период на инвентаризация или намаляване на неговата продължителност	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1	ІБ
Документация			
1. Актуализирани съответни раздели на досието на ОДП.			
Г.19 Замяна или добавяне на контейнери за кръв (например сакове, банки)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Новите контейнери за кръв имат маркировка СЕ	1, 2	1	ІА
б) Новите контейнери за кръв нямат маркировка СЕ			ІІ
Условия			
1. Контейнерът има маркировка СЕ.			
2. Критериите за качество на кръвта в контейнера остават непроменени.			
Документация			
1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително името на контейнера, производител, спецификация на разтвора с ангиокоагулантен ефект, потвърждение на маркировката СЕ и наименованието на кръвните центрове, където се използва контейнерът.			
Г.20 Изменение по време на съхранение/транспортиране	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Условия на съхранение и/или транспортиране	1	1	ІА
б) Максимален срок на съхранение за плазма	1, 2	1	ІА
Условия			
1. Изменението следва да въвежда по-строги условия и да отговаря на изискванията на Европейската фармакопея за човешка плазма относно фракционирането.			
2. Максималният срок на съхранение е по-кратък от предишния.			
Документация			
1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително подробно описание на новите условия, потвърждение на утвърждаването на условията на съхранение/транспортиране и наименованието на кръвния/те център/центрове, където се въвежда изменението (ако е уместно).			
Г.21 Въвеждане на изпитване за вирусни маркери, когато това въвеждане ще окаже съществено въздействие върху оценката на вирусологичния риск	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			ІІ
Г.22 Изменение в приготвянето на плазмения резервоар (например производствен метод, размер на резервоара, съхранение на проби от плазмения резервоар)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1	ІБ
Документация			
1. Актуализирани съответни раздели на досието на ОДП.			
Г.23 Изменение в стъпките, които следва да се предприемат, ако впоследствие бъде установено, че определена дарена кръв е следвало да бъде изключена от обработка (процедура за „обратно проследяване“)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			ІІ