

II

(Meddelelser)

MEDDELELSER FRA DEN EUROPÆISKE UNIONS INSTITUTIONER,
ORGANER, KONTORER OG AGENTURER

EUROPA-KOMMISSIONEN

Meddelelse fra Kommissionen — Udførlige retningslinjer for de forskellige kategorier af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler

(2010/C 17/01)

1. INDLEDNING

Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler ⁽¹⁾, i det følgende benævnt »ændringsforordningen«, blev offentliggjort i EU-Tidende den 12. december 2008. Ændringsforordningen har til formål at etablere en enklere, klarere og mere fleksibel retlig ramme for behandling af ændringer i markedsføringstilladelserne for lægemidler og samtidig sikre et højt niveau for beskyttelse af folke- og dyresundheden.

Med ændringsforordningen fastlægges der generelle regler for typer og klassificering af ændringer i artikel 2 og 3 og i bilag II. Endvidere får Kommissionen i henhold til artikel 4, stk. 1, litra a), til opgave at udarbejde udførlige retningslinjer for de forskellige kategorier af ændringer.

Derfor indeholder disse retningslinjer oplysninger om klassificering af ændringerne i følgende kategorier, jf. artikel 2 i ændringsforordningen: mindre ændringer af type IA, mindre ændringer af type IB og større ændringer af type II. Hvor det er relevant, indeholder de yderligere oplysninger om, hvilke videnskabelige data der skal indgives for bestemte ændringer, og hvordan disse data skal dokumenteres. Det skal bemærkes, at den generelle dokumentation, der vedlægges hver ansøgning om ændring af betingelserne i en markedsføringstilladelse, er fastlagt i bilag IV til ændringsforordningen og i Kommissionens retningslinjer for anvendelsen af procedurerne i kapitel II, III og IV i Kommissionens forordning (EF) nr. 1234/2008 af 24. november 2008 om behandling af ændringer af betingelserne i markedsføringstilladelser for humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler.

Definitioner af relevans for disse retningslinjer er indeholdt i direktiv 2001/82/EF, direktiv 2001/83/EF og forordning (EF) nr. 726/2004 og i ændringsforordningen. I disse retningslinjer har »afprøvningsprocedure« endvidere samme betydning som »analyseprocedure«, og »grænseværdier« har samme betydning som »acceptkriterier«. »Specifikationsparameter« betyder den kvalitetsegenskab, som der fastsættes en afprøvningsprocedure og grænseværdier for, f.eks. prøvning, identitet og vandindhold. Tilføjelse eller fjernelse af en specifikationsparameter skal derfor omfatte en tilsvarende afprøvningsmetode og grænseværdier herfor.

Hvis der skal henvises til specifikke ændringer i disse retningslinjer, skal den pågældende ændring omtales på følgende måde: X.N.x.n

- X henviser til det store bogstav i det kapitel i bilaget til disse retningslinjer, hvor ændringerne er anført (f.eks. A, B, C eller D).
- N henviser til romertallet for det afsnit i et kapitel, hvor ændringen er anført (I, II, III osv.).
- x henviser til bogstavet for det delafsnit i et kapitel, hvor ændringen er anført (a, b, c, osv.).
- n henviser til det tal i bilaget til disse retningslinjer, som en bestemt ændring har fået (1, 2, 3 osv.).

Disse retningslinjer vil jævnligt blive opdateret under hensyntagen til de anbefalinger, der fremsættes i overensstemmelse med forordningens artikel 5, og til den videnskabelige og tekniske udvikling.

⁽¹⁾ EUT L 334 af 12.12.2008, s. 7.

2. RETNINGSLINJER FOR KLASSIFICERING AF MINDRE ÆNDRINGER AF TYPE IA, MINDRE ÆNDRINGER AF TYPE IB OG STØRRE ÆNDRINGER AF TYPE II

Bilaget til disse retningslinjer består af fire kapitler med klassificering af ændringer i forbindelse med: A) administrative ændringer, B) kvalitetsændringer, C) ændringer vedrørende sikkerhed, virkning og lægemiddelovervågning og D) specifikke ændringer i Plasma Master Files og Vaccine Antigen Master Files.

For hvert kapitel indeholder bilaget:

- en liste over ændringer, der skal klassificeres som mindre ændringer af type IA eller større ændringer af type II i overensstemmelse med definitionerne i artikel 2 i ændringsforordningen og klassificeringerne i bilag II til ændringsforordningen. Det er også anført, hvilke mindre ændringer af type IA der kræver øjeblikkelig meddelelse som fastsat i artikel 8, stk. 1, i ændringsforordningen
- en liste over eksempler, der skal betragtes som mindre ændringer af type IB sådan at forstå, at denne kategori automatisk gælder som anført i artikel 3 i ændringsforordningen, og at bilaget til disse retningslinjer derfor ikke skal indeholde en udtømmende liste over denne kategori af ændringer.

Bilaget omhandler ikke klassificeringen af udvidelser, da disse er udtømmende anført i bilag I til ændringsforordningen. Alle ændringer, der er anført i bilag I til ændringsforordningen, skal betragtes som udvidelser af markedsføringstilladelsene. Ingen andre ændringer kan klassificeres som sådanne.

Når en eller flere af betingelserne i bilaget til disse retningslinjer for en mindre ændring af type IA ikke er opfyldt, kan den berørte ændring indgives som en type IB-ændring, medmindre ændringen specifikt klassificeres som en større ændring af type II.

Specifikke baggrundsdata for type IB- og type II-ændringer afhænger af ændringens specifikke art. I nogle tilfælde henvises der til specifikke videnskabelige retningslinjer.

Såfremt en ændring fører til revision af produktresumé, etikettering eller indlægsseddel (i disse retningslinjer under ét omtalt som »produktinformation«), betragtes denne revision endvidere som en

del af denne ændring. I disse tilfælde skal den opdaterede produktinformation indgives som en del af ansøgningen. Modeller eller prøveeksemplarer skal indsendes ifølge »The rules governing medicinal products in the European Community«, Volume 2A, Procedures for marketing authorisations, kapitel 7, General information of the Notice to applicants (herefter kapitel 7 i Notice to applicants) eller som drøftet med referencemedlemsstaten eller agenturet i hvert enkelt tilfælde.

Det er ikke nødvendigt at meddele de kompetente myndigheder en ajourført monografi i den europæiske farmakopé (Ph. Eur.) eller en medlemsstats nationale farmakopé, hvis der sikres overensstemmelse med den ajourførte monografi inden for seks måneder fra dens offentliggørelse, og der henvises til »den gældende udgave« i dossieret vedrørende et godkendt lægemiddel.

Enhver ændring af dossierets indhold, der støtter et certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé, skal indgives til European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Hvis certifikatet imidlertid revideres efter EDQM's vurdering af denne ændring, skal eventuelle berørte markedsføringstilladelser ajourføres i overensstemmelse hermed.

Under henvisning til del III, punkt 1, i bilag I til direktiv 2001/83/EF følger ændringer i Plasma Master Files (PMF) og Vaccine Antigen Master Files (VAMF) vurderingsprocedurene for ændringer, der er fastlagt i ændringsforordningen. Derfor indeholder kapitel D i disse retningslinjer en liste over ændringer, der er specifikke for disse PMF eller VAMF. Efter revidering af disse ændringer skal alle berørte markedsføringstilladelser ajourføres i overensstemmelse med kapitel B.V. i disse retningslinjer. Såfremt dokumentationen for det humane plasma, der bruges som råvare til et plasmabaseret lægemiddel, ikke indgives som en PMF, skal ændringer i denne råvare som beskrevet i dossieret til markedsføringstilladelsen også behandles i overensstemmelse med dette bilag.

Henvisninger i disse retningslinjer til ændringer i dossieret til markedsføringstilladelsen betyder tilføjelse, udskiftning eller fjernelse, medmindre andet er angivet. Hvis ændringer i dossieret kun vedrører redaktionelle ændringer, skal disse normalt ikke indgives som en særskilt ændring, men de kan inkluderes i en ændring vedrørende den pågældende del af materialet. I sådanne tilfælde skal der afgives en erklæring om, at substansen af indholdet af den berørte del af dossieret ikke er blevet ændret af de redaktionelle ændringer.

BILAG

	<i>Emne/Ændringernes omfang</i>	<i>Ændring</i>	<i>Side</i>
A.	ADMINISTRATIVE ÆNDRINGER	1-7	4
B.	KVALITETSMÆSSIGE ÆNDRINGER		5
I.	Virksomt stof		5
	a) Fremstilling	1-5	5
	b) Kontrol af det virksomme stof	1-2	9
	c) Beholderens lukkemekanisme	1-3	11
	d) Stabilitet	1	13
	e) Designrum	1-3	13
II.	Det færdige lægemiddel		14
	a) Beskrivelse og sammensætning	1-6	14
	b) Fremstilling	1-5	18
	c) Kontrol af hjælpestoffer	1-4	23
	d) Kontrol af det færdige lægemiddel	1-3	25
	e) Beholderens lukkemekanisme	1-7	26
	f) Stabilitet	1	30
	g) Designrum	1-3	31
III.	CEP/TSE/monografier	1-2	32
IV.	Medicinsk udstyr	1-3	34
V.	Ændringer i en markedsføringstilladelse som følge af andre forskriftsprocedurer		35
	a) PMF/VAMF	1-2	35
	b) Indbringelse	1	36
	c) Ændringsstyringsprotokol	1	37
C.	ÆNDRINGER I SIKKERHED, VIRKNING OG LÆGEMIDDELOVERVÅGNING		37
I.	Humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler	1-9	37
II.	Veterinærlægemidler — specifikke ændringer	1-6	40
D.	PMF/VAMF	1-23	41

A. ADMINISTRATIVE ÆNDRINGER

A.1 Ændring af navn og/eller adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1, 2	IA _{IN}
Betingelser			
1. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal forblive den samme retlige enhed.			
Dokumentation			
1. Et formelt dokument fra et relevant officielt organ (f.eks. handelskammeret), hvori det nye navn eller den nye adresse er nævnt.			
2. Revideret produktinformation.			
A.2 Ændring af lægemidlets navn (særnavn)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) for centralt godkendte lægemidler	1	1, 2	IA _{IN}
b) for nationalt godkendte lægemidler		2	IB
Betingelser			
1. EMEA's kontrol af, om det nye navn kan godkendes, er afsluttet og var positiv.			
Dokumentation			
1. Kopi af EMEA's brev om godkendelse af det nye navn (særnavn).			
2. Revideret produktinformation.			
A.3 Ændring af navnet på det virksomme stof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Betingelser			
1. Det virksomme stof skal forblive det samme.			
2. For veterinærlægemidler til arter bestemt til fødevarerproduktion er det nye navn blevet offentliggjort i forordning nr. (EF) nr. 470/2009 før gennemførelsen af denne ændring.			
Dokumentation			
1. Bevis for WHO's godkendelse eller kopi af INN-listen. For plantelægemidler erklæring om, at navnet er i overensstemmelse med Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products og med Guideline on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in (traditional) Herbal Medicinal Products.			
2. Revideret produktinformation.			
A.4 Ændring af navn og/eller adresse på en producent (herunder evt. kvalitetskontrolsteder) eller leverandør af virksomt stof, råvare, reagens eller mellemprodukt, der bruges i fremstillingen af det virksomme stof (hvor det er anført i produktmaterialet), og hvor der ikke indgår et Ph. Eur.-overensstemmelsescertifikat i det godkendte dossier	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1, 2, 3	IA
Betingelser			
1. Fremstillingssted og alle fremstillingsfaser skal forblive de samme.			
Dokumentation			
1. Et formelt dokument fra et relevant officielt organ (f.eks. handelskammeret), hvori det nye navn og/eller den nye adresse er nævnt.			
2. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).			
3. I tilfælde af ændring af navnet på indehaveren af en Active Substance Master File, opdateret »dataadgangstilladelse«.			
A.5 Ændring af navn og/eller adresse på en fremstiller af det færdige lægemiddel, inkl. kvalitetskontrolsteder	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelsen	1	1, 2	IA _{IN}

b) alle andre	1	1, 2	IA
Betingelser			
1. Fremstillingssted og alle fremstillingsfaser skal forblive de samme.			
Dokumentation			
1. Kopi af den ændrede fremstillingstilladelse, hvis den foreligger, eller et formelt dokument fra et relevant officielt organ (f.eks. handelskammeret eller, hvis det ikke foreligger, fra et kontrolorgan), hvori det nye navn og/eller den nye adresse er nævnt.			
2. Evt. ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.			
A.6 Ændring i ATC-kode/ATC-veterinærlægemiddelkode	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1, 2	IA
Betingelser			
1. Ændring som følge af, at WHO har tildelt en ATC-kode/ATC-veterinærlægemiddelkode eller har ændret den.			
Dokumentation			
1. Bevis for godkendelse (af WHO) eller kopi af ATC-(veterinærlægemiddel)kodelisten.			
2. Revideret produktinformation.			
A.7 Fjernelse af fremstillingssteder (herunder for et virksomt stof, et mellemprodukt eller et færdigt lægemiddel), emballeringssted, fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelsen, sted, hvor der foretages batchkontrol, eller leverandøren af en råvare, et reagens eller et hjælpestof (når de er nævnt i dossieret).	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1, 2	1, 2	IA
Betingelser			
1. Der skal fortsat mindst være ét sted/én fremstiller, som tidligere er godkendt, til at varetage den samme funktion som det/den, der fjernes.			
2. Fjernelsen må ikke skyldes kritiske mangler vedrørende fremstillingen.			
Dokumentation			
1. De »nuværende« og »foreslåede« fremstillere som anført i afsnit 2.5 i ansøgningsblanketten (del IA) skal klart fremgå af ændringsansøgningen.			
2. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.			

B. KVALITETSMÆSSIGE ÆNDRINGER

B.I. VIRKSOMT STOF

B.I.a) Fremstilling

B.I.a.1 Ændringer hos fremstilleren af en råvare/et reagens/et mellemprodukt, der bruges i fremstillingen af det virksomme stof, eller ændringer hos fremstilleren (herunder evt. kvalitetskontrolsteder) af det virksomme stof, hvor der ikke indgår et Ph. Eur.-overensstemmelsescertifikat i det godkendte dossier	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) den foreslåede fremstiller indgår i den samme lægemiddelkoncern som den allerede godkendte fremstiller	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) introduktion af en ny fremstiller af det virksomme stof, der understøttes af en ASMF			II

c) den foreslåede fremstiller anvender en substantielt anderledes syntesevej eller andre fremstillingsbetingelser, der muligvis kan ændre vigtige egenskaber ved det virksomme stof såsom en kvalitativ og/eller kvantitativ urenhedsprofil, der kræver kvalificering, eller fysisk-kemiske egenskaber, der påvirker biotilgængeligheden			II
d) ny fremstiller af materiale, for hvilket der kræves en vurdering af den virale sikkerhed og/eller TSE-risiko			II
e) ændringen vedrører et biologisk virksomt stof eller en råvare/et reagens/et mellemprodukt, der bruges i fremstillingen af et biologisk/immunologisk lægemiddel			II
f) ændringer af prøvningsmetoderne for kvalitetskontrollen af erstatningen for det virksomme stof eller tilføjelse af et sted, hvor der foretages batchkontrol/afprøvning	2, 4	1, 5	IA

Betingelser

1. For råvarer og reagenser er specifikationerne (herunder procesintern kontrol og analysemetoder for samtlige materialer) identiske med dem, der allerede er godkendt. For mellemprodukter og virksomme stoffer er specifikationer (herunder procesintern kontrol og analysemetoder for samtlige materialer), behandlingsmetode (herunder batchstørrelse) og detaljeret syntesevej identiske med dem, der allerede er godkendt.
2. Det virksomme stof er ikke et biologisk/immunologisk stof eller sterilt.
3. Hvis der anvendes materiale af human eller animalsk oprindelse i processen, anvender fremstilleren ikke nogen ny leverandør, for hvilken der kræves en vurdering af den virale sikkerhed eller af overholdelsen af den gældende udgave af *Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler*.
4. Metoderne er med held blevet overført fra det gamle til det nye sted.

Dokumentation

1. Evt. ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Evt. en erklæring fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF om, at syntesevej (eller i tilfælde af plantelægemidler, evt. behandlingsmetode, geografisk kilde, produktion af plantestof og fremstillingsproces), kvalitetskontrolprocedurer og specifikationer for det virksomme stof og råvare/reagens/mellemprodukt i fremstillingen af det virksomme stof (evt.) er de samme som dem, der allerede er godkendt.
3. Enten et TSE-overensstemmelsescertifikat i henhold til den europæiske farmakopé for en ny materialekilde, eller, hvor det er relevant, dokumentation for, at den specifikke kilde til TSE-risikomaterialet tidligere er blevet vurderet af den kompetente myndighed og har vist sig at leve op til den aktuelle *Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler*. Informationen skal omfatte følgende: navn på fremstilleren, arter og væv, som materialet er afledt af, kildedyrenes oprindelsesland, anvendelse og tidligere godkendelse af materialet. For den centraliserede procedure skal disse oplysninger være indeholdt i en opdateret TSE-tabel A (og evt. B).
4. Batchanalysedata (i et sammenligneligt skemaformat) for mindst to batcher (minimum pilotstørrelse) af det virksomme stof fra de aktuelle og foreslåede fremstillere/steder.
5. De »nuværende« og »foreslåede« fremstillere som anført i afsnit 2.5 i ansøgningsblanketten (del IA) skal klart fremgå af ændringsansøgningen.
6. En erklæring fra den sagkyndige person hos hver af indehaverne af fremstillingstilladelsen, der er anført i ansøgningen, hvor det virksomme stof bruges som råvare, og en erklæring fra den sagkyndige person hos hver af indehaverne af markedsføringstilladelsen, der er anført i ansøgningen som ansvarlig for batchfrigivelse. Det skal i disse erklæringer anføres, at fremstilleren/fremstillerne af det virksomme stof, der er omfattet af ansøgningen, overholder de detaljerede retningslinjer for god fremstillingspraksis for råvarer. Man kan nøjes med en enkelt erklæring under visse omstændigheder — jf. noten under ændring nr. B. II.b.1.
7. Hvor det er relevant, et løfte fra fremstilleren af det virksomme stof om at informere indehaveren af markedsføringstilladelsen om enhver ændring af fremstillingsprocessen, specifikationerne og afprøvningsprocedurerne for det virksomme stof.

B.I.a.2 Ændringer af fremstillingsprocessen for det virksomme stof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændring af fremstillingsprocessen for det virksomme stof	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) væsentlig ændring af fremstillingsprocessen for det virksomme stof, som kan få betydelig indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed eller virkning			II
c) ændringen omhandler et biologisk/immunologisk stof eller brug af et andet kemisk afledt stof i fremstillingen af et biologisk/immunologisk lægemiddel og vedrører ikke en protokol			II
d) ændringen vedrører et plantelægemiddel, og der foretages en ændring af en af følgende faktorer: geografisk kilde, fremstillingsproces eller produktion			II
e) mindre ændring af den begrænsede del af en Active Substance Master File		1, 2, 3, 4	IB

Betingelser

1. Ingen negativ ændring af den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller af de fysisk-kemiske egenskaber.
2. Syntesevejen forbliver den samme, dvs. mellemprodukterne forbliver de samme, og der bruges ingen nye reagenser, katalysatorer eller opløsningsmidler i processen. Hvis der er tale om plantelægemidler, forbliver den geografiske kilde, produktionen af plantestoffet og fremstillingsprocessen den samme.
3. Specifikationerne for det virksomme stof eller mellemprodukterne er uændrede.
4. Ændringen er beskrevet fuldstændigt i den åbne («ansøgerens») del af en Active Substance Master File, hvis den anvendes.
5. Det virksomme stof er ikke et biologisk/immunologisk stof.
6. Ændringen vedrører ikke den geografiske kilde, fremstillingsvejen for eller produktionen af et plantelægemiddel.
7. Ændringen vedrører ikke den begrænsede del af en Active Substance Master File.

Dokumentation

1. Ændring af de(n) relevante afsnit af dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler) og af den godkendte Active Substance Master File (hvor den anvendes), herunder en direkte sammenligning mellem den nuværende proces og den nye proces.
2. Batchanalysedata (i sammenligneligt skemaformat) for mindst to batcher (minimum pilotstørrelse) fremstillet i henhold til den allerede godkendte og foreslåede proces.
3. Kopi af godkendte specifikationer for det virksomme stof.
4. En erklæring fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF, hvor den anvendes, om, at der ikke er nogen ændring af kvalitativ og kvantitativ urenhedsprofil eller af fysisk-kemiske egenskaber, at syntesevejen forbliver den samme, og at specifikationerne for det virksomme stof eller mellemprodukterne er uændrede.

NB: For B.I.a.2.b for kemiske virksomme stoffer henviser dette til væsentlige ændringer af syntesevejen eller fremstillingsbetingelserne, der muligvis kan ændre vigtige egenskaber ved det virksomme stof såsom kvalitativ og/eller kvantitativ urenhedsprofil, der kræver kvalificering, eller fysisk-kemiske egenskaber, der påvirker biotilgængeligheden.

B.I.a.3 Ændring af batchstørrelse (herunder batchstørrelsesrammer) for virksomt stof eller mellemprodukt	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) op til ti gange stigning sammenlignet med den allerede godkendte batchstørrelse	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) nedsættelse af størrelsen	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) ændringen kræver vurdering af sammenligneligheden af et biologisk/immunologisk virksomt stof			II
d) over ti gange stigning sammenlignet med den allerede godkendte batchstørrelse		1, 2, 3, 4	IB

e) skalaførhøjelse/-nedsættelse for et biologisk/immunologisk virksomt stof uden procesændring (f.eks. linjefordobling).		1, 2, 3, 4	IB
--	--	------------	----

Betingelser

1. Der foretages kun ændringer af fremstillingsmetoderne, der er nødvendige som følge af den øgede eller reducerede størrelse, f.eks. anvendelse af udstyr af en anden størrelse.
2. Der bør for den foreslåede batchstørrelse foreligge afprøvningsresultater for mindst to batcher i henhold til specifikationerne.
3. Det berørte lægemiddel er ikke et biologisk/immunologisk lægemiddel.
4. Ændringen påvirker ikke processens reproducerbarhed negativt.
5. Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller problemer med stabiliteten.
6. Specifikationerne for det virksomme stof eller mellemprodukterne forbliver uændrede.
7. Det virksomme stof er ikke sterilt.
8. Den allerede godkendte batchstørrelse blev ikke godkendt via en type A-ændring.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Batchnumrene på de afprøvede batcher har den foreslåede batchstørrelse.
3. Batchanalysedata (i et sammenligneligt skemaformat) for mindst én produktionsbatch af det virksomme stof eller mellemprodukt, alt efter hvad der er relevant, fremstillet til både de allerede godkendte og de foreslåede størrelser. Batchdata for de næste to fulde produktionsbatcher skal stilles til rådighed på anmodning og rapporteres af indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis de ligger uden for specifikation (med forslag til reaktion).
4. Kopi af godkendte specifikationer for det virksomme stof (og evt. for hjælpestoffet).
5. En erklæring fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF om, at ændringer af fremstillingsmetoder kun er dem, der er nødvendige som følge af den øgede eller reducerede størrelse, f.eks. brug af udstyr af en anden størrelse, at ændringen ikke påvirker processens reproducerbarhed negativt, at det ikke er en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller problemer med stabiliteten, og at specifikationerne for det virksomme stof/mellemprodukterne forbliver de samme.

B.I.a.4 Ændring af procesinterne afprøvningsgrænseværdier, der finder anvendelse under fremstilling af det virksomme stof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af procesinterne grænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) tilføjelse af en ny procesintern afprøvning og grænseværdier	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) fjernelse af en ikke-væsentlig procesintern afprøvning	1, 2	1, 2, 5	IA
d) udvidelse af de godkendte procesinterne afprøvningsgrænseværdier, der kan have en væsentlig indvirkning på det virksomme stofs samlede kvalitet			II
e) fjernelse af en procesintern afprøvning, der kan have en væsentlig indvirkning på det virksomme stofs samlede kvalitet			II
f) tilføjelse eller udskiftning af en procesintern afprøvning som følge af et sikkerheds- eller kvalitetsspørgsmål		1, 2, 3, 4, 6	IB

Betingelser

1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revurdere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgning om markedsføringstilladelse eller type II-ændring).
2. Ændringen er ikke en følge af uventede hændelser under fremstillingen, f.eks. en ny ukvalificeret urenhed eller en ændring af de samlede urenhedsgrænseværdier.
3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme eller med mindre ændringer.

5. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
6. Den nye afprøvningsmetode er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen).

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede procesinterne afprøvninger.
3. Evt. oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, der ikke er beskrevet i farmakopéen.
4. Batchanalysedata for to produktionsbatcher (tre produktionsbatcher for biologiske stoffer, medmindre andet er begrundet) af det virksomme stof for alle specifikationsparametre.
5. Begrundelse/risikovurdering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF, der viser, at parameteren er ikke-væsentlig.
6. Begrundelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF for den nye procesinterne afprøvning og grænseværdierne.

B.I.a.5 Ændringer af det virksomme stof i en sæsonvaccine, en præpandemisk vaccine eller en pandemisk vaccine mod humaninfluenza	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) udskiftning af stammen/stammerne i en sæsonvaccine, en præpandemisk vaccine eller en pandemisk vaccine mod humaninfluenza			II

B.I.b) Kontrol af virksomt stof

B.I.b.1 Ændring af specifikationsparametre og/eller grænseværdier i et virksomt stof, en råvare/et mellemprodukt/et reagens, der anvendes under fremstillingen af det virksomme stof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af specifikationsgrænseværdierne for lægemidler, der er underlagt officiel batchfrigørelse	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) skærpelse af specifikationsgrænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med dertil hørende afprøvningsmetode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) fjernelse af en ikke-væsentlig specifikationsparameter (f.eks. fjernelse af en forældet parameter)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) fjernelse af en specifikationsparameter, der kan have en betydelig indvirkning på det virksomme stofs og/eller det færdige lægemiddels samlede kvalitet			II
f) ændring uden for rammerne af det virksomme stofs godkendte specifikationsgrænseværdier			II
g) udvidelse af de godkendte specifikationsgrænseværdier for råvarer/mellemprodukter, der kan have en betydelig indvirkning på det virksomme stofs og/eller det færdige lægemiddels samlede kvalitet			II
h) tilføjelse eller udskiftning (bortset fra biologisk eller immunologisk stof) af en specifikationsparameter som følge af et sikkerheds- eller kvalitetsspørgsmål		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Betingelser

1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revidere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse eller en type II-ændring).
2. Ændringen er ikke en følge af uventede hændelser under fremstillingen, f.eks. en ny ukvalificeret urenhed eller en ændring af de samlede urenhedsgrænseværdier.

3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme eller med mindre ændringer.
5. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
6. Afprøvningsmetoden er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen).
7. Ændringen vedrører ikke en genotoksisk urenhed.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer.
3. Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant.
4. Batchanalysedata for to produktionsbatcher (tre produktionsbatcher for biologiske stoffer, medmindre andet er begrundet) af det relevante stof for alle specifikationsparametre.
5. Hvor det er relevant, sammenlignelige udløsningsprofildata for det færdige lægemiddel på mindst én pilotbatch indeholdende det virksomme stof, der er i overensstemmelse med den gældende og foreslåede specifikation. For plantelægemidler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.
6. Begrundelse/risikovurdering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF, der viser, at parameteren ikke er væsentlig.
7. Begrundelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.

B.I.b.2 Ændring af afprøvningsproceduren for et virksomt stof eller en råvare/et reagens/et mellemprodukt, der anvendes ved fremstillingen af det virksomme stof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændringer af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) fjernelse af en afprøvningsprocedure for det virksomme stof eller en råvare/et reagens/et mellemprodukt, hvis en alternativ afprøvningsprocedure allerede er godkendt	7	1	IA
c) andre ændringer af afprøvningsproceduren (herunder udskiftning eller tilføjelse) for et reagens, der ikke har en væsentlig indvirkning på det virksomme stofs samlede kvalitet	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) ændring (udskiftning) af en biologisk/immunologisk/immunokemisk afprøvningsmetode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof, f.eks. peptidkort eller glukokort			II
e) andre ændringer af afprøvningsproceduren (herunder udskiftning eller tilføjelse) for det virksomme stof eller en råvare/et mellemprodukt		1, 2	IB

Betingelser

1. Der er gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede afprøvningsprocedure mindst svarer til den tidligere.
2. Der er ikke sket ændringer i de samlede grænseværdier for urenhed; der er ikke påvist nye ukvalificerede urenheder.
3. Analysemetoden skal forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).
4. Afprøvningsmetoden er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen).
5. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
6. Det virksomme stof er ikke biologisk/immunologisk.
7. En alternativ afprøvningsprocedure er allerede godkendt for specifikationsparameteren, og denne procedure er ikke blevet tilføjet gennem en IA/IA(IN)-meddelelse.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en beskrivelse af analysemetoden, et resumé af valideringsdata, reviderede specifikationer for urenheder (hvis det er relevant).
2. Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den foreslåede afprøvning er ækvivalente. Dette krav gælder ikke, hvis der tilføjes en ny afprøvningsprocedure.

B.I.c) *Beholderens lukkemekanisme*

B.I.c.1 Ændring af det virksomme stofs indre emballage	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) kvalitativ og/eller kvantitativ sammensætning	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) kvalitativ og/eller kvantitativ sammensætning for sterile og ikke-frosne biologiske/immunologiske virksomme stoffer			II
c) flydende virksomme stoffer (ikke-sterile)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Betingelser

1. Det foreslåede emballagemateriale skal som minimum være på højde med det allerede godkendte materiale med hensyn til de relevante egenskaber.
2. Der er indledt relevante stabilitetsundersøgelser under ICH-betingelser, og der er vurderet relevante stabilitetsparametre i mindst to batcher i pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren har mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet. Hvis den foreslåede emballage er mere modstandsdygtig end den eksisterende, behøver de tre måneders stabilitetsdata dog ikke foreligge endnu. Disse undersøgelser skal være afsluttet, og dataene vil straks blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af holdbarhedsperioden/genafprøvningsperioden (med forslag til reaktion).
3. Sterile, flydende og biologiske/immunologiske virksomme stoffer er udelukkede.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Relevante data om den nye emballage (f.eks. sammenlignelige data om gennemtrængelighed for f.eks. O₂, CO₂, fugt), herunder en bekræftelse af, at materialet er i overensstemmelse med de relevante krav i farmakopéen eller EU-lovgivningen om plastmaterialer og genstande, der kan komme i berøring med fødevarer.
3. Hvor det er relevant, skal der fremlægges bevis for, at der ikke kan ske nogen interaktion mellem indhold og emballagemateriale (f.eks. ingen migration af komponenter fra det foreslåede materiale ind i indholdet og intet tab af komponenter i lægemidlet ud i emballagen), herunder bekræftelse af, at materialet er i overensstemmelse med de relevante krav i farmakopéen eller EU-lovgivningen om plastmaterialer og genstande, der kan komme i berøring med fødevarer.
4. En erklæring fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF om, at de nødvendige stabilitetsundersøgelser er blevet indledt under ICH-betingelser (med angivelse af de pågældende batchnumre), og at ansøgeren som minimum havde de nødvendige tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet, og at de foreliggende data ikke tydede på problemer. Der bør også foreligge garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).
5. Resultaterne af stabilitetsundersøgelserne er blevet udført under ICH-betingelser på de relevante stabilitetsparametre på mindst to pilotskala- eller industriskalabatcher, der dækker en periode på mindst tre måneder, og der foreligger garanti for, at disse undersøgelser vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte genafprøvningsperiode (med forslag til reaktion).
6. Sammenligning mellem specifikationerne for den gældende og den foreslåede indre emballage, hvis det er relevant.

B.I.c.2 Ændring af specifikationsparametre og/eller grænseværdier for det virksomme stofs indre emballage	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af specifikationsgrænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med dertil hørende afprøvningsmetode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) fjernelse af en ikke-væsentlig specifikationsparameter (f.eks. fjernelse af en forældet parameter)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) tilføjelse eller udskiftning af en specifikationsparameter som følge af et sikkerheds- eller kvalitetsspørgsmål		1, 2, 3, 4, 6	IB

Betingelser

1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revidere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgning om markedsføringstilladelse eller en type II-ændring), medmindre den tidligere er blevet vurderet og godkendt som led i en opfølgingsforanstaltning.
2. Ændringen er ikke en følge af uventede hændelser under fremstillingen af emballagematerialet eller under opbevaringen af det virksomme stof.
3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme eller med mindre ændringer.
5. Evt. nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer.
3. Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant.
4. Batchanalysedata på to batcher af den indre emballage for alle specifikationsparametre.
5. Begrundelse/risikovurdering fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF, der viser, at parameteren ikke er væsentlig.
6. Begrundelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller indehaveren af ASMF for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.

B.I.c.3 Ændring af afprøvningsproceduren for det virksomme stofs indre emballage	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændringer af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	1, 2, 3	1, 2	IA
b) andre ændringer af afprøvningsproceduren (herunder udskiftning eller tilføjelse)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) fjernelse af en afprøvningsprocedure, hvis en alternativ afprøvningsprocedure allerede er godkendt	5	1	IA

Betingelser

1. Der er gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede afprøvningsprocedure mindst svarer til den tidligere.
2. Analysemetoden skal forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).
3. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
4. Det virksomme stof/det færdige lægemiddel er ikke biologisk/immunologisk.
5. Der findes stadig en registreret afprøvningsprocedure for specifikationsparameteren, og denne procedure er ikke blevet tilføjet gennem en IA/IA(IN)-meddelelse.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en beskrivelse af analysemetoden, et resumé af valideringsdata.
2. Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den foreslåede afprøvning er ækvivalente. Dette krav gælder ikke, hvis der tilføjes en ny afprøvningsprocedure.

B.I.d) Stabilitet

B.I.d.1 Ændring af genafprøvningsperioden/opbevaringsperioden eller opbevaringsbetingelserne for det virksomme stof, hvor der i det godkendte dossier ikke indgår et Ph. Eur.-overensstemmelsescertifikat.	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) genafprøvningsperiode/opbevaringsperiode			
1. reduktion	1	1, 2, 3	IA
2. forlængelse af genafprøvningsperioden baseret på ekstrapolering af stabilitetsdata, der ikke er i overensstemmelse med ICH-retningslinjerne (*)			II
3. forlængelse af opbevaringsperioden for et biologisk/immunologisk virksomt stof, der ikke er i overensstemmelse med en godkendt stabilitetsprotokol			II
4. forlængelse eller indførelse af en genafprøvningsperiode/opbevaringsperiode, der understøttes af realtidsdata		1, 2, 3	IB
b) opbevaringsbetingelser			
1. ændring til mere restriktive opbevaringsbetingelser for det virksomme stof	1	1, 2, 3	IA
2. ændring af opbevaringsbetingelserne for biologiske/immunologiske virksomme stoffer, når der ikke er udført stabilitetsundersøgelser i henhold til en allerede godkendt stabilitetsprotokol			II
3. ændring af opbevaringsbetingelserne for det virksomme stof		1, 2, 3	IB

Betingelser

1. Ændringen må ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller problemer med stabiliteten.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler). Det skal indeholde resultaterne af relevante stabilitetsundersøgelser i realtid, udført i overensstemmelse med de relevante stabilitetsretningslinjer på mindst to (tre for biologiske lægemidler) batcher i pilot- eller produktionsskala af det virksomme stof i godkendt emballagemateriale og over den nødvendige genafprøvningsperiode eller på de nødvendige opbevaringsbetingelser.
2. Bekræftelse af, at der er blevet gennemført stabilitetsundersøgelser i henhold til den allerede godkendte protokol. Undersøgelserne skal vise, at de godkendte relevante specifikationer stadig overholdes.
3. Kopi af godkendte specifikationer for det virksomme stof.

(*) NB: Genafprøvningsperioden gælder ikke for biologiske/immunologiske virksomme stoffer.

B.I.e) Designrum

B.I.e.1 Indførelse af et nyt designrum eller udvidelse af et godkendt designrum for det virksomme stof vedrørende:	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) en enhedsoperation i fremstillingen af det virksomme stof, herunder de deraf følgende procesinterne kontroller og/eller afprøvningsprocedurer		1, 2, 3	II
b) afprøvningsprocedurer for råvarer/reagenser/mellemprodukter og/eller det virksomme stof		1, 2, 3	II

Dokumentation

1. Designrummet er blevet udviklet i overensstemmelse med de relevante europæiske og internationale videnskabelige retningslinjer. Resultater fra produkt-, proces- og analyseudviklingsundersøgelser (f.eks. skal interaktionen mellem de forskellige parametre, der danner designrummet, undersøges, herunder risikovurdering og multivariate undersøgelser, alt efter hvad der er relevant), som hvor det er relevant viser, at der er opnået en systematisk mekanistisk forståelse af materialeegenskaber og procesparametre for det virksomme stofs kritiske kvalitetsegenskaber.
2. Beskrivelse af designrummet i skemaform, herunder variabler (materialeegenskaber og procesparametre, alt efter hvad der er relevant) og de foreslåede rammer herfor.
3. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).

B.I.e.2 Indførelse af en ændringsstyringsprotokol vedrørende det virksomme stof efter godkendelse	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1, 2	II

Dokumentation

1. Detaljeret beskrivelse af den foreslåede ændring.
2. Ændringsstyringsprotokol vedrørende det virksomme stof.

B.I.e.3 Fjernelse af en godkendt ændringsstyringsprotokol vedrørende det virksomme stof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1	IA _{IN}

Betingelser

1. Fjernelsen af den godkendte ændringsstyringsprotokol vedrørende det virksomme stof er ikke en følge af uventede hændelser eller af resultater, der ligger uden for specifikationen, under gennemførelsen af de(n) i protokollen beskrevne ændring(er).

Dokumentation

1. Begrundelse for den foreslåede fjernelse.

B.II. DET FÆRDIGE LÆGEMIDDEL

B.II.a) *Beskrivelse og sammensætning*

B.II.a.1 Ændring eller tilføjelse af prægning eller andre mærker, herunder udskiftning, eller tilføjelse af farvesværtter, der anvendes til mærkning af lægemidlet.	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ændringer i prægning eller andre mærker	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) ændringer af de delekerve, der skal sikre deling i lige store doser		1, 2, 3	IB

Betingelser

1. Frigivelsen af det færdige lægemiddel og holdbarhedsspecifikationerne er ikke ændret (gælder ikke udseendet).
2. Alle sværter skal opfylde den relevante lægemiddellovgivning.
3. Delekerve har ikke til formål at sikre deling i lige store doser.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en detaljeret tegning eller skriftlig beskrivelse af det gældende og det nye udseende og inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.
2. Evt. prøver på det færdige lægemiddel (jf. NTA, Requirements for samples in the Member States).
3. Resultater af de relevante afprøvninger i henhold til den europæiske farmakopé viser ækvivalens i egenskaber/korrekt dosering.

B.II.a.2 Ændring af dispenseringsformens form eller dimensioner	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) tabletter, kapsler og suppositorier og vagitorier med umiddelbar frigivelse	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) enterodispenseringsformer, dispenseringsformer med modificeret udløsning og depotdispenseringsformer samt tabletter med delekærv, der skal sikre deling i lige store doser		1, 2, 3, 4, 5	IB

Betingelser

1. Udløsningsprofilen for det ændrede lægemiddel svarer til den tidligere. For plantelægemidler, hvor det eventuelt ikke er muligt at foretage udløsningsafprøvninger, svarer henfaldstiden for det nye lægemiddel til den tidligere.
2. Specifikationerne for det færdige lægemiddels frigivelse og holdbarhed forbliver de samme (gælder ikke størrelsen).
3. Den kvalitative eller kvantitative sammensætning og gennemsnitsmasse forbliver uændret.
4. Ændringen vedrører ikke en tablet med delekærv, der skal deles i lige store doser.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en detaljeret tegning af den gældende og den nye situation og inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.
2. Sammenlignelige udløsningsdata for mindst én pilotbatch af de gældende og foreslåede dimensioner (ingen væsentlige forskelle med hensyn til sammenlignelighed, jf. den relevante (humane eller veterinære) vejledning om biotilgængelighed). For plantelægemidler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.
3. Begrundelse for ikke at indgive en ny bioækvivalensundersøgelse ifølge den relevante (humane eller veterinære) vejledning om biotilgængelighed.
4. Evt. prøver på det færdige lægemiddel (jf. NTA, Requirements for samples in the Member States).
5. Resultater af de relevante afprøvninger i henhold til den europæiske farmakopé viser ækvivalens i egenskaber/korrekt dosering.

B.II.a.3 Ændringer af det færdige lægemiddels sammensætning (hjælpestoffer)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ændringer af sammensætningen af farve- eller smagsstofssystemet			
1. tilføjelse, fjernelse eller udskiftning	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. forhøjelse eller nedsættelse	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. biologiske veterinærlægemidler til oral anvendelse, for hvilke farve- eller smagsstoffet er vigtigt for måldyreartens accept af lægemidlet			II
b) andre hjælpestoffer			
1. evt. mindre justeringer af den kvantitative sammensætning af det færdige lægemiddel med hensyn til hjælpestoffer	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. kvalitative eller kvantitative ændringer af et eller flere hjælpestoffer, der kan få betydelig indvirkning på lægemidlets sikkerhed, kvalitet eller virkning			II
3. ændring, der vedrører et biologisk /immunologisk lægemiddel			II
4. evt. nye hjælpestoffer, der indebærer anvendelse af materialer af human eller animalsk oprindelse, for hvilke der kræves vurdering af virale sikkerhedsdata eller TSE-risiko			II

5. ændring, der understøttes af en bioækvivalensundersøgelse			II
6. udskiftning af et enkelt hjælpestof med et sammenligneligt hjælpestof med de samme funktionelle egenskaber og på samme niveau		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Betingelser

- Ingen ændring af dispenseringsformens funktionelle egenskaber, f.eks. henfaldstid eller udløsningsprofil.
- Evt. mindre justeringer af formuleringen for at bevare den samlede vægt skal ske med et hjælpestof, som allerede udgør størstedelen af formuleringen for det færdige lægemiddel.
- Specifikationen for det færdige lægemiddel er kun ajourført med hensyn til udseende/lugt/smag og evt. fjernelse af en identifikationstest.
- Der er indledt stabilitetsundersøgelser under ICH-betingelser (med angivelse af batchnumre), og relevante stabilitetsparametre er blevet vurderet i mindst to batcher i pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren har mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata (på tidspunktet for gennemførelse for type IA'er og på tidspunktet for meddelelse for type IB'er), og stabilitetsprofilen er den samme som den aktuelt registrerede situation. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationen ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion). Hvis det er relevant, skal der desuden gennemføres afprøvning af fotostabiliteten.
- Evt. nye foreslåede komponenter skal være i overensstemmelse med de relevante direktiver (f.eks. direktiv 94/36/EF og 2008/128/EF om farvestoffer til brug i levnedsmidler og direktiv 88/388/EØF om aromaer).
- Evt. nye komponenter indebærer ikke anvendelse af materialer af human eller animalsk oprindelse, for hvilke der kræves en vurdering af den virale sikkerhed eller overholdelse af den gældende *Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler*.
- Hvor det er relevant, påvirker ændringen ikke differentieringen mellem styrker og har ikke en negativ indvirkning på, om smagen kan accepteres til pædiatriske formuleringer.
- Udløsningsprofilen for det nye lægemiddel som fastslået på grundlag af mindst to batcher af pilotstørrelse svarer til den tidligere (ingen væsentlige forskelle med hensyn til sammenlignelighed, jf. den relevante (humane eller veterinære) vejledning om biotilgængelighed). For plantelægemidler, hvor det eventuelt ikke er muligt at foretage udløsningsundersøgelser, svarer henfaldstiden for det nye lægemiddel til den tidligere.
- Ændringen er ikke en følge af stabilitetsspørgsmål og/eller bør ikke resultere i potentielle sikkerhedsproblemer, dvs. differentiering mellem styrker.
- Det berørte lægemiddel er ikke et biologisk/immunologisk lægemiddel.

Dokumentation

- Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive identifikationsmetode for et nyt farvestof, hvor det er relevant, og evt. inklusive revideret produktinformation.
- En erklæring om, at de nødvendige stabilitetsundersøgelser er blevet indledt under ICH-betingelser (med angivelse af de pågældende batchnumre), og at ansøgeren som minimum havde de nødvendige tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet, og at de foreliggende data ikke tydede på et problem. Der bør også foreligge garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).
- Resultaterne af stabilitetsundersøgelserne er blevet udført under ICH-betingelser på de relevante stabilitetsparametre på mindst to pilotskala- eller industriskalabatcher, der dækker en periode på mindst tre måneder, og der foreligger garanti for, at disse undersøgelser vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).
- Evt. prøve på det nye lægemiddel (jf. NTA, Requirements for samples in the Member States).
- Enten et Ph. Eur.-overensstemmelsescertifikat for en ny komponent af dyr, der er udsat for TSE-risiko, eller, hvor det er relevant, dokumentation for, at den specifikke kilde til TSE-risikomaterialet tidligere er blevet vurderet af den kompetente myndighed og har vist sig at leve op til den gældende *Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler*. Følgende information skal inkluderes for hvert materiale af denne type: navn på fremstilleren, arter og væv, som materialet er afledt af, kilde-dyrenes oprindelsesland og anvendelsen heraf.

For den centraliserede procedure skal disse oplysninger være indeholdt i en opdateret TSE-tabel A (og evt. B).

6. Data, der viser, at det nye hjælpestof ikke griber forstyrrende ind i specifikationsafprøvningsmetoderne for det færdige lægemiddel, hvis det er relevant.
7. Ændringen/valget af hjælpestoffer osv. skal være begrundet i relevant farmaceutisk udviklingsarbejde (herunder stabilitetsaspekter og evt. antimikrobiel holdbarhed).
8. For midler i fast form - sammenlignelige udløsningsprofildata for mindst to batcher i pilotstørrelse af det færdige lægemiddel i den nye og den gamle sammensætning. For plantelægemidler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.
9. Begrundelse for ikke at indgive en ny bioækvivalensundersøgelse ifølge den gældende *Note for guidance on Bioavailability and Bioequivalence*.
10. For veterinærlægemidler til brug for dyrearter bestemt til fødevarerproduktion, bevis for, at hjælpestoffet er klassificeret i henhold til artikel 14, stk. 2, litra c), i Europa-Parlamentets og Rådets forordning af 6. maj 2009 om fælleskabsprocedurer for fastsættelse af grænseværdier for restkoncentrationer af farmakologisk virksomme stoffer i animalske fødevarer, om ophævelse af Rådets forordning (EØF) nr. 2377/90 og om ændring af Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/82/EF og Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 726/2004 eller i modsat fald dokumentation for, at hjælpestoffet ikke har nogen farmakologisk aktivitet ved den dosis, måldyret behandles med.

B. II.a.4 Ændring af vægten af orale doseringsformers overtræk eller ændring af vægten af kapslers ydre skal	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) faste orale dispenseringsformer	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) enterodispenseringsformer, dispenseringsformer med modificeret udløsning og depotdispenseringsformer, hvor overtrækket er en afgørende faktor for frigivelsesmekanismen.			II

Betingelser

1. Udløsningsprofilen for det nye lægemiddel som fastslået på grundlag af mindst to batcher af pilotstørrelse svarer til den tidligere. For plantelægemidler, hvor det eventuelt ikke er muligt at foretage udløsningsundersøgelser, svarer henfaldstiden for det nye lægemiddel til den tidligere.
2. Overtrækket er ikke en afgørende faktor for frigivelsesmekanismen.
3. Specifikationen for det færdige lægemiddel er kun blevet ajourført med hensyn til vægt og dimensioner, hvis relevant.
4. Der er blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer med mindst to batcher af pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren har mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet, ligesom der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet. Dataene vil straks blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. En erklæring om, at de nødvendige stabilitetsundersøgelser er blevet indledt under ICH-betingelser (med angivelse af de pågældende batchnumre), og at ansøgeren som minimum havde de nødvendige tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet, og at de foreliggende data ikke tydede på et problem. Der bør også foreligge garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion). Hvis det er relevant, skal der desuden gennemføres afprøvning af fotostabiliteten.

B.II.a.5 Ændring af koncentrationen af et parenteralt enkelt-dosislægemiddel til fuldstændig brug, hvor mængden af virksomt stof pr. dosis (dvs. styrken) forbliver den samme	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
B.II.a.6 Fjernelse af opløsningsmiddel/fortyndingsmiddel-beholderen fra pakken	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1, 2	IB

Dokumentation

1. Begrundelse for fjernelsen, herunder en erklæring om alternative måder, hvorpå man kan få det opløsningsmiddel/fortyndingsmiddel, der er nødvendigt for en sikker og virkningsfuld brug af lægemidlet.
2. Revideret produktinformation.

B.II.b) Fremstilling

B.II.b.1 Udskiftning eller tilføjelse af et fremstillingssted for hele eller dele af fremstillingsprocessen for det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) sekundært emballeringssted	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) primært emballeringssted	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) sted, hvor evt. fremstillingsproces(ser) foregår undtagen batchfrigivelse, batchkontrol og sekundær emballering for biologiske/immunologiske lægemidler			II
d) sted, der kræver en indledende eller produktspecifik kontrol			II
e) sted, hvor evt. fremstillingsproces(ser) foregår, undtagen batchfrigivelse, batchkontrol og primær og sekundær emballering, for ikke-sterile lægemidler		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) sted, hvor evt. fremstillingsproces(ser) foregår, undtagen batchfrigivelse, batchkontrol og sekundær emballering, for sterile lægemidler fremstillet under anvendelse af en aseptisk metode bortset fra biologiske/immunologiske lægemidler		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Betingelser

1. Tilfredsstillende kontrol inden for de seneste tre år gennemført af en kontrolinstans i et EØS-land eller i et land, der har en aftale om gensidig anerkendelse (MRA) vedrørende god fremstillingspraksis (GMP) med EU.
2. Fremstillingsstedet godkendt (til at fremstille den pågældende dispenseringsform eller det pågældende lægemiddel).
3. Det pågældende lægemiddel er ikke et sterilt produkt.
4. Hvor det er relevant, f.eks. for suspensioner og emulsioner, findes der en valideringsordning, eller der er blevet gennemført en validering af fremstillingen på det nye fremstillingssted i henhold til den gældende protokol med mindst tre batcher af produktionsstørrelse.
5. Det pågældende lægemiddel er ikke et biologisk/immunologisk lægemiddel.

Dokumentation

1. Bevis for, at det foreslåede sted er behørigt godkendt til den berørte dispenseringsform eller det berørte lægemiddel, dvs.:

for et fremstillingssted i EØS: en kopi af den gældende fremstillingstilladelse. En henvisning til databasen EudraGMP er tilstrækkelig, når den offentlige version er operationel.

For et fremstillingssted uden for EØS, hvor der foreligger en gældende aftale om gensidig anerkendelse (MRA) vedrørende god fremstillingspraksis mellem det pågældende land og EU: et GMP-certifikat udstedt inden for de seneste tre år af den relevante myndighed.

For et fremstillingssted uden for EØS, hvor der ikke findes en sådan aftale om gensidig anerkendelse: et GMP-certifikat udstedt inden for de seneste tre år af en kontrolinstans i en af EØS-medlemsstaterne. Det er tilstrækkeligt at henvise til databasen EudraGMP, når den offentlige version er operationel.

2. Hvor det er relevant, skal batchnumre, den tilsvarende batchstørrelse og fremstillingsdato for batcherne (33), der er brugt i valideringsundersøgelsen, anføres, og valideringsdata forelægges eller valideringsprotokollen (skemaet) indgives.
3. De »nuværende« og »foreslåede« fremstillere af det færdige lægemiddel som anført i afsnit 2.5 i ansøgningsblanketten (del IA) skal klart fremgå af ændringsansøgningen.
4. Kopi af de godkendte frigivelses- og holdbarhedsspecifikationer, hvis det er relevant.
5. Batchanalysedata for en produktionsbatch og to batcher af pilotstørrelse med simulering af produktionsprocessen (eller to produktionsbatcher) og sammenlignelige data for mindst tre batcher fra det foregående sted. Batchdata for de næste to produktionsbatcher skal stilles til rådighed på anmodning eller skal rapporteres, hvis de ligger uden for specifikationerne (med forslag til reaktion).

6. For halvfaste og flydende formuleringer, hvori det virksomme stof er til stede i ikke-opløst form, passende valideringsdata, inklusive mikroskopisk billede af partikelstørrelsesfordeling og morfologi.
7. i) Hvis det nye fremstillingssted bruger de virksomme stoffer som råvare — en erklæring fra den sagkyndige person på stedet, der har ansvar for batchfrigivelsen, om, at det virksomme stof er fremstillet i overensstemmelse med de detaljerede retningslinjer for god fremstillingspraksis for råvarer som vedtaget af Den Europæiske Union.
- ii) Hvis det nye fremstillingssted endvidere er beliggende i EØS og bruger det virksomme stof som råvare — en erklæring fra den sagkyndige person på det nye fremstillingssted om, at det virksomme stof er fremstillet i overensstemmelse med de detaljerede retningslinjer for god fremstillingspraksis for råvarer som vedtaget af Den Europæiske Union.
8. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
9. Hvis fremstillingsstedet og det primære emballeringssted er forskellige, skal transport- og bulkklagring specificeres og valideres.

Noter I tilfælde af ændring eller etablering af et nyt fremstillingssted i et land uden for EØS uden en gældende aftale om gensidig anerkendelse vedrørende god fremstillingspraksis med EU, rådes indehavere af markedsføringstilladelser til at konsultere de relevante kompetente myndigheder, før de indsender meddelelsen og indgiver oplysninger om eventuel tidligere EØS-kontrol inden for de seneste 2-3 år og/eller eventuel(le) planlagt(e) EØS-kontrol(ler), herunder kontroldatoer, kontrolleret lægemiddelkategori, tilsynsmyndighed og andre relevante oplysninger. Det vil gøre det lettere om nødvendigt at tilrettelægge en GMP-kontrol ved en kontrolinstans i en af medlemsstaterne.

Erklæringer fra sagkyndige personer om virksomme stoffer

Indehavere af en fremstillingstilladelse er forpligtede til kun at bruge virksomme stoffer som råvarer, der er fremstillet i overensstemmelse med GMP, så der forventes en erklæring fra hver af indehaverne af en fremstillingstilladelse, som bruger det virksomme stof som råvare. Da den sagkyndige person, der har ansvaret for batchcertificering, endvidere har det overordnede ansvar for hver batch, forventes en yderligere erklæring fra den sagkyndige person, der er ansvarlig for batchcertificering, når batchfrigivelsesstedet er et andet end det ovennævnte.

I mange tilfælde er der kun involveret én indehaver af fremstillingstilladelse, og derfor vil der kun blive forlangt én erklæring. Når der er mere end én indehaver af fremstillingstilladelse involveret, kan det imidlertid være tilstrækkeligt kun at fremlægge en enkelt erklæring underskrevet af den sagkyndige person i stedet for at fremlægge mange erklæringer. Dette vil blive accepteret, forudsat at:

Det gøres klart i erklæringen, at den er underskrevet på vegne af alle involverede sagkyndige personer.

Aftalerne understøttes af en teknisk aftale, jf. kapitel 7 i vejledningen om god fremstillingspraksis, og den sagkyndige person, der afgiver erklæringen, er den, der i henhold til aftalen tager det særlige ansvar for, at fremstilleren/fremstillerne af det virksomme stof overholder principperne for god fremstillingspraksis. NB: Disse aftaler er underlagt kontrol fra de kompetente myndigheders side.

Ansøgerne bedes erindre, at indehaveren af fremstillingstilladelsen skal råde over en sagkyndig person i henhold til artikel 41 i direktiv 2001/83/EF og artikel 45 i direktiv 2001/82/EF, og at denne skal være etableret i EØS. Derfor kan erklæringer fra medarbejdere ansat af fremstillere i tredjelande, herunder dem, der er beliggende i MRA-partnerlande, ikke accepteres.

Ifølge artikel 46a, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF og artikel 50a, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF omfatter fremstilling fuldstændig eller delvis fremstilling, indførsel, opdeling, indpakning eller præsentation forud for dets anvendelse i et lægemiddel, herunder ompakning og nyetikettering foretaget af en distributør.

Der kræves ikke en erklæring for blod eller blodkomponenter, idet disse skal opfylde kravene i direktiv 2002/98/EF.

B.II.b.2 Ændring af batchfrigivelsesordninger for og kvalitetskontrol af det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) udskiftning eller tilføjelse af et sted, hvor der foretages batchkontrol/afprøvning	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) udskiftning eller tilføjelse af en fremstiller med ansvar for batchfrigivelse			
1. uden batchkontrol/afprøvning	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. med batchkontrol/afprøvning	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. med batchkontrol/afprøvning for et biologisk/immunologisk lægemiddel, og en af de afprøvningsmetoder, der anvendes på stedet, er en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode			II

Betingelser

1. Den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelsen, skal have hjemsted i EØS.
2. Stedet er godkendt.
3. Lægemidlet er ikke et biologisk/immunologisk lægemiddel.
4. Metoderne er med held blevet overført fra det gamle til det nye sted eller til det nye testlaboratorium.

Dokumentation

1. For et fremstillingssted i EØS: Vedlæg kopi af fremstillingstilladelse(r) eller, hvis der ikke foreligger en fremstillingstilladelse, et GMP-overensstemmelsescertifikat udstedt af den relevante myndighed inden for de seneste tre år.

For et fremstillingssted uden for EØS, hvor der foreligger en gældende aftale om gensidig anerkendelse vedrørende god fremstillingspraksis mellem det pågældende land og EU: et GMP-certifikat udstedt af den relevante myndighed inden for de seneste tre år. Hvis der ikke foreligger en sådan aftale, et GMP-certifikat udstedt af en kompetent myndighed i EU/EØS inden for de seneste tre år.

2. De »nuværende« og »foreslåede« fremstillere af det færdige lægemiddel, jf. afsnit 2.5 i ansøgningsblanketten (del IA), skal klart fremgå af ændringsansøgningen.
3. Kun for den centraliserede procedure: evt. kontaktoplysninger om den nye kontaktperson i EØS for produktfejl og tilbagekaldelser.
4. En erklæring fra den sagkyndige, der har ansvaret for batchcertificering, om, at fremstilleren/fremstillerne af det virksomme stof, der er omtalt i markedsføringstilladelsen, overholder de detaljerede retningslinjer for god fremstillingspraksis for råvarer. En enkelt erklæring kan være acceptabel under visse omstændigheder — jf. noten under ændring nr. B.II.b.1.
5. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.

B.II.b.3 Ændringer i fremstillingsprocessen for det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændringer af fremstillingsprocessen for en fast oral doseringsform med umiddelbar frigivelse eller orale opløsninger	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) væsentlige ændringer af fremstillingsprocessen, der kan have betydelig indvirkning på lægemidlets kvalitet, sikkerhed og virkning			II
c) lægemidlet er et biologisk/immunologisk lægemiddel, og ændringen kræver en sammenligneligheds-vurdering			II
d) indførelse af en ikke-standardiseret terminalsteriliseringmetode			II
e) indførelse eller forhøjelse af den overdosering, der anvendes for det virksomme stof			II
f) mindre ændring af fremstillingsprocessen for en vandig oral opløsning		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Betingelser

1. Ingen ændring af den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil eller af de fysisk-kemiske egenskaber.
2. Det berørte lægemiddel er ikke et biologisk/immunologisk eller plantebaseret lægemiddel.
3. Fremstillingsprincippet, herunder de enkelte trin af produktionsgangen, forbliver det samme, f.eks. forarbejdning af mellemprodukter, og der er ingen ændringer af de opløsningsmidler, der bruges i fremstillingen.
4. Den gældende registrerede proces skal kontrolleres ved relevante procesinterne kontroller, og det er ikke nødvendigt at foretage ændringer (udvidelse eller fjernelse af grænseværdier) i disse kontroller.
5. Specifikationer for det færdige lægemiddel eller mellemprodukterne er uændrede.
6. Den nye proces skal give et identisk produkt med hensyn til alle aspekter af kvalitet, sikkerhed og virkning.
7. Der er i henhold til de relevante retningslinjer blevet iværksat stabilitetsundersøgelser med mindst én batch af pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren har mindst tre måneders stabilitetsdata. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en direkte sammenligning mellem den nuværende proces og den nye proces.

2. For halvfaste og flydende lægemidler, hvori det virksomme stof er til stede i uopløst form: passende validering af ændringen, herunder mikroskopisk billeddannelse af partikler for at kontrollere synlige ændringer i morfologien. Sammenlignelige størrelsesfordelingsdata efter en passende metode.
3. For midler i fast form: udløsningsprofildata fra en repræsentativ produktionsbatch og sammenlignelige data fra de sidste tre batcher fra den foregående proces. Data om de næste to fulde produktionsbatcher skal være tilgængelige på anmodning eller rapporteres, hvis de ligger uden for specifikationen (med forslag til reaktion). For plantelægemedler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.
4. Begrundelse for ikke at indgive en ny bioækvivalensundersøgelse ifølge den relevante (humane eller veterinære) vejledning om biotilgængelighed.
5. Hvis der foretages en ændring af sterilisationsprocessen, skal der fremlægges valideringsdata.
6. Kopi af de godkendte frigivelses- og holdbarhedsspecifikationer.
7. Batchanalysedata (i sammenlignelig skemaform) for mindst én batch fremstillet efter både den allerede godkendte og den foreslåede proces. Batchdata for de næste to fulde produktionsbatcher skal stilles til rådighed på anmodning og rapporteres af indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis de ligger uden for specifikationen (med forslag til reaktion).
8. Erklæring om, at der er indledt relevante stabilitetsundersøgelser under ICH-betingelser (med angivelse af de pågældende batchnumre), og at der er vurderet relevante stabilitetsparametre i mindst én batch af pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren råder over mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata på tidspunktet for meddelelsen, og at stabilitetsprofilen er den samme som den allerede registrerede situation. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).

B.II.b.4 Ændring af batchstørrelse (herunder batchstørrelsesrammer) for det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) op til ti gange sammenlignet med den allerede godkendte batchstørrelse	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) ændring til en størrelse, der er indtil ti gange mindre	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) ændringen kræver vurdering af sammenligneligheden af et biologisk/immunologisk lægemiddel			II
d) ændringen vedrører alle andre dispenseringsformer fremstillet gennem komplekse fremstillingsprocesser			II
e) over ti gange stigning sammenlignet med den allerede godkendte batchstørrelse til umiddelbar frigivelse		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) skalaforhøjelse/-nedsættelse for et biologisk/immunologisk lægemiddel er forhøjet/nedsat uden procesændring (f.eks. linjefordobling)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Betingelser

1. Ændringen påvirker ikke lægemidlets reproducerbarhed og/eller ensartethed.
2. Ændringen vedrører orale dispenseringsformer af standardtypen til umiddelbar frigivelse og ikke-sterile flydende dispenseringsformer.
3. Eventuelle ændringer af fremstillingsmetoden og/eller af procesintern kontrol skyldes kun ændringen af batchstørrelse, f.eks. anvendelse af udstyr af en anden størrelse.
4. Der findes en valideringsordning, eller der er blevet gennemført en validering af fremstillingen i henhold til den gældende protokol med mindst tre batcher af den foreslåede nye batchstørrelse i overensstemmelse med de relevante retningslinjer.
5. Det berørte lægemiddel er ikke et biologisk/immunologisk lægemiddel.
6. Ændringen må ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller problemer med stabiliteten.
7. Den allerede godkendte batchstørrelse blev ikke godkendt via en type IA-ændring.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).

2. Batchanalyseedata (i sammenlignelig skemaform) for mindst én produktionsbatch fremstillet i både de allerede godkendte og de foreslåede størrelser. Batchdata for de næste to fulde produktionsbatcher skal stilles til rådighed på anmodning og rapporteres af indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis de ligger uden for specifikationerne (med forslag til reaktion).
3. Kopi af de godkendte frigivelses- og holdbarhedsspecifikationer.
4. Hvor det er relevant, skal batchnumre, tilsvarende batchstørrelse og fremstillingsdato for batcherne (≥ 3), der er brugt i valideringsundersøgelsen, anføres, eller valideringsprotokollen (skemaet) indgives.
5. Valideringsresultaterne skal fremlægges.
6. Resultaterne af de stabilitetsundersøgelser, der er blevet udført under ICH-betingelser af de relevante stabilitetsparametre på mindst én batch af pilotskala eller industriel skala over en periode på mindst tre måneder, og garanti for, at disse undersøgelser vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion). For biologiske/immunologiske stoffer: en erklæring om, at der ikke kræves en sammenlignelighedsvurdering.

B.II.b.5 Ændring af procesinterne afprøvninger eller grænseværdier, der finder anvendelse under fremstillingen af det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af procesinterne grænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) tilføjelse af nye afprøvninger og grænseværdier	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) fjernelse af en ikke-væsentlig procesintern afprøvning	1, 2	1, 2, 6	IA
d) fjernelse af en procesintern afprøvning, der kan have en væsentlig indvirkning på det færdige lægemiddels samlede kvalitet			II
e) udvidelse af de godkendte IPC-grænseværdier, der kan have en betydelig indvirkning på det færdige lægemiddels samlede kvalitet			II
f) tilføjelse eller udskiftning af en procesintern afprøvning som følge af et sikkerheds- eller kvalitets-spørgsmål		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Betingelser

1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revidere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgningen om markedsføringstilladelse eller en type II-ændring).
2. Ændringen er ikke en følge af uventede hændelser under fremstillingen, f.eks. en ny ukvalificeret uenhed eller en ændring af de samlede uenhedsgrænseværdier.
3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme eller med mindre ændringer.
5. Evt. nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
6. Den nye afprøvningsmetode er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen).

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede procesinterne afprøvninger og grænseværdier.
3. Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant.
4. Batchanalyseedata for to produktionsbatcher (tre produktionsbatcher for biologiske stoffer, medmindre andet er begrundet) af det færdige lægemiddel for alle specifikationsparametre.
5. Hvor det er relevant, sammenlignelige udløsningsprofildata for det færdige lægemiddel for mindst én pilotbatch fremstillet under anvendelse af de gældende og nye procesinterne afprøvninger. For plantelægemidler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.
6. Begrundelse/risikovurdering, der viser, at parameteren er ikke-væsentlig.
7. Begrundelse for den nye procesinterne afprøvning og grænseværdier.

B.II.c) Kontrol af hjælpestoffer

B.II.c.1 Ændring af specifikationsparametre og/eller grænseværdier for et hjælpestof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af specifikationsgrænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med dertil hørende afprøvningsmetode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) fjernelse af en ikke-væsentlig specifikationsparameter (f.eks. fjernelse af en forældet parameter)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) ændring uden for rammerne af de godkendte specifikationsgrænseværdiers område			II
e) fjernelse af en specifikationsparameter, der kan have en væsentlig indvirkning på det færdige lægemiddels samlede kvalitet			II
f) tilføjelse eller udskiftning (bortset fra biologisk eller immunologisk lægemiddel) af en specifikationsparameter som følge af et sikkerheds- eller kvalitets spørgsmål		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Betingelser

1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revidere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgning om markedsføringstilladelse eller en type II-ændring).
2. Ændringen er ikke en følge af uventede hændelser under fremstillingen, f.eks. en ny ukvalificeret urenhed eller en ændring af de samlede urenhedsgrænseværdier.
3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme eller med mindre ændringer.
5. Evt. nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
6. Afprøvningsmetoden er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen).
7. Ændringen vedrører ikke en genotoksisk urenhed.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer.
3. Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant.
4. Batchanalysedata for to produktionsbatcher (tre produktionsbatcher for biologiske hjælpestoffer) af hjælpestoffet for alle specifikationsparametre.
5. Hvor det er relevant, sammenlignelige udløsningsprofildata for det færdige lægemiddel på mindst én pilotbatch indeholdende hjælpestoffet, der er i overensstemmelse med den gældende og foreslåede specifikation. For plantelægemidler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.
6. Begrundelse for ikke at indgive en ny bioækvivalensundersøgelse ifølge den relevante (humane eller veterinære) vejledning om biotilgængelighed, hvis det er relevant.
7. Begrundelse/risikovurdering, der viser, at parameteren ikke er væsentlig.
8. Begrundelse for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.

B.II.c.2 Ændring af afprøvningsproceduren for et hjælpestof	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændringer af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) fjernelse af en afprøvningsprocedure, hvis en alternativ afprøvningsprocedure allerede er godkendt	5	1	IA
c) udskiftning af en biologisk/immunologisk/immunokemisk afprøvningsmetode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens			II

d) andre ændringer af afprøvningsproceduren (herunder udskiftning eller tilføjelse)		1, 2	IB
--	--	-------------	-----------

Betingelser

- Der er gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede afprøvningsprocedure mindst svarer til den tidligere.
- Der er ikke sket ændringer af de samlede grænseværdier for urenhed; der er ikke påvist nye ukvalificerede urenheder.
- Analysemetoden bør forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).
- Afprøvningsmetoden er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen).
- En alternativ afprøvningsprocedure er allerede godkendt for specifikationsparameteren, og denne procedure er ikke blevet tilføjet gennem en IA/IA(IN)-meddelelse.

Dokumentation

- Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en beskrivelse af analysemetoden, et resumé af valideringsdata, reviderede specifikationer for urenheder (hvis det er relevant).
- Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den foreslåede afprøvning er ækvivalente. Dette krav gælder ikke, hvis der tilføjes en ny afprøvningsprocedure.

B.II.c.3 Ændring af kilde til et hjælpestof eller reagens med TSE-risiko	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) fra et TSE-risikomateriale til vegetabilsk eller syntetisk oprindelse			
1. for hjælpestoffer eller reagenser, der ikke anvendes ved fremstilling af et biologisk/immunologisk virksomt stof eller i et biologisk/immunologisk lægemiddel	1	1	IA
2. for hjælpestoffer eller reagenser, der anvendes ved fremstilling af et biologisk/immunologisk virksomt stof eller i et biologisk/immunologisk lægemiddel		1, 2	IB
b) ændring eller indførelse af et TSE-risikomateriale eller udskiftning af et TSE-risikomateriale fra et andet TSE-risikomateriale, der ikke er dækket af en TSE-attest vedrørende udgangsmaterialets egnethed			II

Betingelser

- Specifikationer for frigivelse af hjælpestoffet og det færdige lægemiddel og holdbarheden heraf forbliver de samme.

Dokumentation

- Erklæring fra fremstilleren eller indehaveren af markedsføringstilladelsen for materialet om, at det er af udelukkende vegetabilsk eller syntetisk oprindelse.
- Ækvivalensundersøgelse af materialerne og det færdige materiales indvirkning på produktionen og indvirkning på det færdige lægemiddels egenskaber (f.eks. udløsningssegenskaber).

B.II.c.4 Ændring af syntese eller fremstilling af et hjælpestof, der ikke er beskrevet i farmakopéen (som indgår i dossieret)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændring af syntese eller fremstilling af et hjælpestof, der ikke er beskrevet i farmakopéen	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) specifikationerne er påvirket, eller der er en ændring af hjælpestoffets fysisk-kemiske egenskaber, der kan påvirke kvaliteten af det færdige lægemiddel			II
c) hjælpestoffet er et biologisk/immunologisk stof			II

Betingelser

1. Syntesevejen og specifikationerne er identiske, og der sker ingen ændring i den kvalitative og kvantitative urenhedsprofil (bortset fra opløsningsmiddelrester, forudsat at de kontrolleres i overensstemmelse med (V)ICH-grænseværdier) eller i de fysisk-kemiske egenskaber.
2. Adjuvanser er udelukket.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Batchanalysedata (i sammenligneligt skemaformat) for mindst to batcher (minimum pilotstørrelse) af det hjælpestof, der er fremstillet efter den gamle og den nye proces.
3. Om nødvendigt sammenlignelige udløsningsprofildata for det færdige lægemiddel fra mindst to batcher (minimum pilotstørrelse). For plantelægemidler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.
4. Kopi af godkendte og (evt.) nye specifikationer for hjælpestoffet.

B.II.d) Kontrol af det færdige lægemiddel

B.II.d.1 Ændring af specifikationsparametre og/eller grænseværdier for det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af specifikationsgrænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) skærpelse af specifikationsgrænseværdierne for lægemidler, der er underlagt officiel batchfrigørelse	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med dertil hørende afprøvningsmetode	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) fjernelse af en ikke-væsentlig specifikationsparameter (f.eks. fjernelse af en forældet parameter)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) ændring uden for rammerne af de godkendte specifikationsgrænseværdier			II
f) fjernelse af en specifikationsparameter, der kan have en væsentlig indvirkning på det færdige lægemiddels samlede kvalitet			II
g) tilføjelse eller udskiftning (bortset fra biologisk eller immunologisk lægemiddel) af en specifikationsparameter som følge af et sikkerheds- eller kvalitets spørgsmål		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Betingelser

1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revidere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgning om markedsføringstilladelse eller en type II-ændring).
2. Ændringen er ikke en følge af uventede hændelser under fremstillingen, f.eks. en ny ukvalificeret urenhed eller en ændring af de samlede urenhedsgrænseværdier.
3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme eller med mindre ændringer.
5. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
6. Afprøvningsmetoden er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens til et biologisk virksomt stof.
7. Ændringen vedrører ikke en genotoksisk urenhed.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer.
3. Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant.

4. Batchanalysedata for to produktionsbatcher (tre produktionsbatcher for biologiske stoffer, medmindre andet er begrundet) af det færdige lægemiddel for alle specifikationsparametre.
5. Hvor det er relevant, sammenlignelige udløsningsprofildata for det færdige lægemiddel for mindst én pilotbatch, der er i overensstemmelse med den gældende og foreslåede specifikation. For plantelægemidler kan sammenlignelige henholdsdata være acceptable.
6. Begrundelse/risikovurdering, der viser, at parameteren er ikke-væsentlig.
7. Begrundelse for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.

B.II.d.2 Ændring af afprøvningsproceduren for det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændringer af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) fjernelse af en afprøvningsprocedure, hvis en alternativ procedure allerede er godkendt	4	1	IA
c) udskiftning af en biologisk/immunologisk/immunokemisk afprøvningsmetode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens			II
d) andre ændringer af en afprøvningsprocedure (herunder udskiftning eller tilføjelse)		1, 2	IB

Betingelser

1. Der er gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede afprøvningsprocedure mindst svarer til den tidligere.
2. Der er ikke sket ændringer af de samlede urenhedsgrænseværdier, og der er ikke påvist nye ukvalificerede urenheder.
3. Analysemetoden bør forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).
4. Afprøvningsmetoden er ikke en biologisk/immunologisk/immunokemisk metode eller en metode, hvor der anvendes et biologisk reagens (omfatter ikke standardiserede mikrobiologiske metoder, der er beskrevet i farmakopéen).

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en beskrivelse af analysemetoden, et resumé af valideringsdata, reviderede specifikationer for urenheder (hvis det er relevant).
2. Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den foreslåede afprøvning er ækvivalente. Dette krav gælder ikke, såfremt der tilføjes en ny afprøvningsprocedure.

B.II.d.3 Ændringer i forbindelse med indførelse af realtidstest eller parameterbaseret frigivelse i fremstillingen af det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II

Dokumentation

B.II.e) Beholderens lukkemekanisme

B.II.e.1 Ændring af den indre emballage til det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) Kvalitativ og kvantitativ sammensætning			
1. faste dispenseringsformer	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. halvfaste og ikke-sterile flydende dispenseringsformer		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. sterile lægemidler og biologiske/immunologiske lægemidler			II
4. ændringen vedrører en mindre beskyttende pakning, hvor der er tilknyttede ændringer i opbevaringsvilkår og/eller nedsættelse af holdbarhed			II

b) Beholdertype			
1. faste, halvfaste og ikke-sterile flydende dispenseringsformer		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. sterile lægemidler og biologiske/immunologiske lægemidler			II

Betingelser

1. Ændringen vedrører kun samme emballage-/beholdertype (f.eks. blister til blister).
2. Det foreslåede emballagemateriale skal som minimum være på højde med det allerede godkendte materiale med hensyn til de relevante egenskaber.
3. Der er indledt relevante stabilitetsundersøgelser under ICH-betingelser, og der er vurderet relevante stabilitetsparametre i mindst to batcher i pilotskala eller industriel skala, og ansøgeren har mindst tre måneders tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet. Hvis den foreslåede emballage er mere modstandsdygtig end den eksisterende, f.eks. kraftigere blisterpakning, behøver de tre måneders stabilitetsdata dog ikke foreligge endnu. Disse undersøgelser skal være afsluttet, og dataene videregives straks til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.
2. Relevante data for den nye emballage (sammenlignelige data om gennemtrængelighed, f.eks. for O₂, CO₂ og fugt).
3. Hvor det er relevant, skal der fremlægges bevis for, at der ikke kan ske nogen interaktion mellem indhold og emballagemateriale (f.eks. ingen migration af komponenter fra det foreslåede materiale ind i indholdet og intet tab af lægemiddelkomponenter ud i emballagen), herunder bekræftelse af, at materialet er i overensstemmelse med de relevante krav i farmakopéen eller EU-lovgivningen om plastmaterialer og genstande, der kan komme i berøring med fødevarer.
4. En erklæring om, at de nødvendige stabilitetsundersøgelser er blevet indledt under ICH-betingelser (med angivelse af de pågældende batchnumre), og at ansøgeren som minimum havde de nødvendige tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet, og at de foreliggende data ikke tydede på et problem. Der bør også foreligge garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).
5. Resultaterne af de stabilitetsundersøgelser, der er blevet udført under ICH-betingelser på de relevante stabilitetsparametre for mindst to pilotskala- eller industriskalabatcher over en periode på mindst tre måneder, og garanti for, at disse undersøgelser vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).
6. Sammenligningstabel over specifikationerne for den gældende og den foreslåede indre emballage, hvis det er relevant.
7. Evt. prøver på den nye beholder/lukkemekanisme (jf. NTA, Requirements for samples in the Member States/EMA).

NB: For B.II.e.1.b) bedes ansøgerne erindre, at en evt. ændring, der fører til en »ny dispenseringsform«, kræver indsendelse af en udvidelsesansøgning.

B.II.e.2 Ændring af specifikationsparametre og/eller grænseværdier for den indre emballage til det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af specifikationsgrænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med dertil hørende afprøvningsmetode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) fjernelse af en ikke-væsentlig specifikationsparameter (f.eks. fjernelse af en forældet parameter)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) tilføjelse eller udskiftning af en specifikationsparameter som følge af et sikkerheds- eller kvalitets-spørgsmål		1, 2, 3, 4, 6	IB

Betingelser

1. Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revidere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgning om markedsføringsstilladelse eller en type II-ændring).
2. Ændringen er ikke en følge af uventede hændelser under fremstillingen.
3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme eller med mindre ændringer.

- Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.

Dokumentation

- Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
- Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer.
- Oplysninger om nye analysemetoder og valideringsdata, hvor det er relevant.
- Batchanalysedata for to batcher af den indre emballage for alle specifikationsparametre.
- Begrundelse/risikovurdering, der viser, at parameteren er ikke-væsentlig.
- Begrundelse for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.

B.II.e.3 Ændring af afprøvningsproceduren for den indre emballage til det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændringer af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	1, 2, 3	1, 2	IA
b) andre ændringer af afprøvningsproceduren (herunder udskiftning eller tilføjelse)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) fjernelse af en afprøvningsprocedure, hvis en alternativ afprøvningsprocedure allerede er godkendt	5	1	IA

Betingelser

- Der er gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, og valideringsundersøgelserne viser, at den opdaterede afprøvningsprocedure mindst svarer til den tidligere.
- Analysemetoden bør forblive den samme (f.eks. en ændring af kolonnelængde eller temperatur, men ikke en anden type kolonne eller metode).
- Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
- Det virksomme stof/det færdige lægemiddel er ikke biologisk/immunologisk.
- En alternativ afprøvningsprocedure er allerede godkendt for specifikationsparameteren, og denne procedure er ikke blevet tilføjet gennem en IA/IA(IN)-meddelelse.

Dokumentation

- Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en beskrivelse af analysemetoden og et resumé af valideringsdata.
- Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den foreslåede afprøvning er ækvivalente. Dette krav gælder ikke, såfremt der tilføjes en ny afprøvningsprocedure.

B.II.e.4 Ændring af beholderens eller lukkemekanisms form eller dimensioner (indre emballage)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ikke-sterile lægemidler	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) ændringen af form eller dimensioner vedrører en grundlæggende del af emballagen, som kan have en betydelig indvirkning på udleveringen, anvendelsen, sikkerheden eller stabiliteten af det færdige lægemiddel			II
c) sterile lægemidler		1, 2, 3, 4	IB

Betingelser

- Ingen ændring af beholderens kvalitative eller kvantitative sammensætning.
- Ændringen vedrører ikke en grundlæggende del af emballagen, som påvirker udleveringen, anvendelsen, sikkerheden eller stabiliteten af det færdige lægemiddel.
- Hvis der er tale om en ændring af frirummet i beholderen eller forholdet mellem overflade og mængde, er der blevet igangsat stabilitetsundersøgelser i henhold til de relevante retningslinjer, og relevante stabilitetsparametre er blevet vurderet i mindst to batcher af pilotskala (tre for biologiske/immunologiske lægemidler) eller industriel skala, og ansøgeren har mindst tre måneders (seks måneder for biologiske/immunologiske lægemidler) stabilitetsdata. Der foreligger garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive beskrivelse, detaljeret tegning og sammensætning af materialet i beholder eller lukkemekanisme og inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.
2. Evt. prøver på den nye beholder/lukkemekanisme (jf. NTA, Requirements for samples in the Member States).
3. Der er udført nye valideringsundersøgelser i tilfælde af terminalsteriliserede sterile lægemidler. Batchnumrene på batcher, der anvendes i nye valideringsundersøgelser, skal anføres, hvor det er relevant.
4. Hvis der er tale om en ændring af frirummet i beholderen eller forholdet mellem overflade og mængde, en erklæring om, at de nødvendige stabilitetsundersøgelser er blevet indledt under ICH-betingelser (med angivelse af de pågældende batchnumre), og at ansøgeren som minimum havde de nødvendige tilfredsstillende stabilitetsdata på gennemførelsestidspunktet for en type IA-meddelelse og på indsendelsestidspunktet for en type IB-meddelelse, og at de foreliggende data ikke tydede på et problem. Der bør også foreligge garanti for, at undersøgelserne vil blive afsluttet, og at dataene straks vil blive videregivet til de kompetente myndigheder, hvis de ligger uden for specifikationerne eller potentielt uden for specifikationerne ved udgangen af den godkendte holdbarhedsperiode (med forslag til reaktion).

B.II.e.5 Ændring af pakningsstørrelsen for det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ændring af antal enheder (tabletter, ampuller osv.) i en pakning			
1. ændring inden for rammerne af de allerede godkendte pakningsstørrelser	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. ændring uden for rammerne af de allerede godkendte pakningsstørrelser		1, 2, 3	IB
b) fjernelse af en eller flere pakningsstørrelser	3	1, 2	IA
c) ændring af påfyldningsvægten/påfyldningsvolumen for sterile parenterale multidosislægemidler (eller enkelt dosis, delvis anvendelse) og biologiske/immunologiske parenterale lægemidler			II
d) ændring af påfyldningsvægten/påfyldningsvolumen for ikke-parenterale multidosislægemidler (eller enkelt dosis, delvis anvendelse)		1, 2, 3	IB

Betingelser

1. Den nye pakningsstørrelse bør være i overensstemmelse med posologien og behandlingens varighed som godkendt i produktresuméet.
2. Den indre emballage forbliver den samme.
3. De(n) resterende produktpræsentation(er) skal passe til doseringsinstruktioner og behandlingsvarighed som anført i produktresuméet.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.
2. Begrundelse for den nye/resterende pakningsstørrelse, der viser, at den nye/resterende størrelse er i overensstemmelse med dosering og brugsvarighed som godkendt i produktresuméet.
3. Erklæring om, at der vil blive gennemført stabilitetsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer for lægemidler, hvor stabilitetsparametrene kan blive påvirket. Data skal kun rapporteres, hvis de ligger uden for specifikationerne (med forslag til reaktion).

NB: For B.II.e.5.c) og d) bedes ansøgerne erindre, at eventuelle ændringer af lægemidlets »styrke« kræver indsendelse af en udvidelsesansøgning.

B.II.e.6 Ændring af en del af den (indre) emballage, der ikke kommer i berøring med det færdige lægemiddel (f.eks. farven på flip-off-forsegling, farvekoderinger på ampuller, ændring af kanylehætte (anvendelse af ny type plastik))	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ændring, der påvirker produktinformationen	1	1	IA _{IN}
b) ændring, der ikke påvirker produktinformationen	1	1	IA

Betingelser

1. Ændringen vedrører ikke en del af emballagen, som påvirker udleveringen, anvendelsen, sikkerheden eller stabiliteten af det færdige lægemiddel.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.

B.II.e.7 Ændring af leverandøren af emballagekomponenter eller udstyr (når det er nævnt i dossieret)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) fjernelse af en leverandør	1	1	IA
b) udskiftning eller tilføjelse af en leverandør	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) eventuel ændring af leverandører af åndingsbeholdere (spacere) til inhalationsaerosoler			II

Betingelser

1. Ingen fjernelse af emballagekomponent eller udstyr.
2. Den kvalitative og kvantitative sammensætning af emballagekomponenter/udstyr og designspecifikationer forbliver de samme.
3. Specifikationerne og kvalitetskontrolmetoden er som minimum tilsvarende.
4. Eventuelle sterilisationsmetoder og -betingelser forbliver de samme.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. For udstyr til humanmedicinske lægemidler, bevis for CE-mærkning.
3. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer, hvis det er relevant.

B.II.f) *Stabilitet*

B.II.f.1 Ændring af holdbarheds- eller opbevaringsbetingelser for det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) nedsættelse af det færdige lægemiddels holdbarhed			
1. i salgspakning	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. efter anbrud	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. efter fortynding eller rekonstituering	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) forlængelse af det færdige lægemiddels holdbarhed			
1. i salgspakning (understøttet af reeltidsdata)		1, 2, 3	IB
2. efter anbrud (understøttet af reeltidsdata)		1, 2, 3	IB
3. efter fortynding eller rekonstituering (understøttet af reeltidsdata)		1, 2, 3	IB
4. forlængelse af holdbarhedsperioden baseret på ekstrapolering af stabilitetsdata, der ikke er i overensstemmelse med ICH-retningslinjer (*)			II
5. forlængelse af opbevaringsperioden for et biologisk/immunologisk lægemiddel i overensstemmelse med en godkendt stabilitetsprotokol		1, 2, 3	IB
c) ændring af opbevaringsbetingelserne for biologiske lægemidler, når der ikke er udført stabilitetsundersøgelser i henhold til en godkendt stabilitetsprotokol			II
d) ændring af opbevaringsbetingelserne for det færdige lægemiddel eller det fortyndede/rekonstituerede lægemiddel		1, 2, 3	IB

Betingelser

- 1 Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen eller problemer med stabiliteten.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler). Det skal indeholde resultater af relevante stabilitetsundersøgelser i realtid (der dækker hele holdbarhedsperioden) udført i overensstemmelse med de relevante stabilitetsretningslinjer af mindst to batcher¹ af pilotstørrelse af det færdige lægemiddel i den godkendte pakning og/eller efter første anbrud eller rekonstituering efter behov. Hvis det er relevant, bør der medtages resultater af en passende mikrobiologisk afprøvning.

¹Batcher af pilotstørrelse kan accepteres med en forpligtelse til at kontrollere holdbarheden på batcher af produktionsstørrelse.

2. Revideret produktinformation.
3. Kopi af godkendt specifikation af det færdige lægemiddels holdbarhed og specifikationer efter fortynding/rekonstituering eller anbrud efter behov.

(*) NB: Ekstrapolering anvendes ikke på biologiske/immunologiske lægemidler.

B.II.g) *Designrum*

B.II.g.1 Indførelse af et nyt designrum eller udvidelse af et godkendt designrum til det færdige lægemiddel, bortset fra biologiske stoffer, vedrørende:	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) en eller flere enhedsoperationer i fremstillingen af det færdige lægemiddel, herunder de deraf følgende procesinterne kontroller og/eller afprøvningsprocedurer		1, 2, 3	II
b) afprøvningsprocedurer for hjælpestoffer/mellemprodukter og/eller det færdige lægemiddel		1, 2, 3	II

Dokumentation

1. Resultater af produkt- og procesudviklingsundersøgelser (herunder risikovurdering og multivariate undersøgelser efter behov), der viser, at der er opnået en systematisk mekanistisk forståelse af materialeegenskaber og procesparametre i det færdige lægemiddels kritiske kvalitetsegenskaber.
2. Beskrivelse af designrummet i skemaform, herunder variabler (materialeegenskaber og procesparametre, alt efter hvad der er relevant) og deres foreslåede rammer.
3. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).

B.II.g.2 Indførelse af en ændringsstyringsprotokol vedrørende det færdige lægemiddel efter godkendelse	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1, 2	II

Dokumentation

1. Detaljeret beskrivelse af den foreslåede ændring.
2. Ændringsstyringsprotokol vedrørende det færdige lægemiddel.

B.II.g.3 Fjernelse af en godkendt ændringsstyringsprotokol vedrørende det færdige lægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1	IA _{IN}

Betingelser

1. Fjernelsen af den godkendte ændringsstyringsprotokol vedrørende det færdige lægemiddel er ikke en følge af uventede hændelser eller af resultater, der ligger uden for specifikationen, under gennemførelsen af de(n) i protokollen beskrevne ændring(er).

Dokumentation

1. Begrundelse for den foreslåede fjernelse.

B.III. CEP/TSE/MONOGRAFIER

B.III.1 Indsendelse af et nyt eller ajourført Ph. Eur.-overensstemmelsescertifikat:	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
for et virksomt stof for en råvare/et reagens/et mellemprodukt, der bruges til fremstilling af det virksomme stof for et hjælpestof			
a) certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé til den relevante Ph. Eur.-monografi			
1. nyt certifikat fra en allerede godkendt fremstiller	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. ajourført certifikat fra en allerede godkendt fremstillere	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. nyt certifikat fra en ny fremstiller (udskiftning eller tilføjelse)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) TSE-certifikat for overensstemmelse med den europæiske farmakopé til et virksomt stof/en råvare/et reagens/et mellemprodukt eller et hjælpestof			
1. nyt certifikat for et virksomt stof fra en ny eller allerede godkendt fremstiller	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. nyt certifikat for en råvare/et reagens/mellemprodukt eller hjælpestof fra en ny eller allerede godkendt fremstiller	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. ajourført certifikat fra en allerede godkendt fremstillere	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Betingelser

1. Specifikationer for frigivelse af det færdige lægemiddel og for dets holdbarhed forbliver de samme.
2. Ændrede (bortset fra skærpelse) supplerende (til Ph. Eur.) specifikationer for urenheder (bortset fra opløsningsmiddelester, forudsat de er i overensstemmelse med ICH/VICH) og produktspecifikke krav (f.eks. partikelstørrelsesprofiler og polymorf form), hvis det er relevant.
3. Under fremstillingen af det virksomme stof anvendes der ikke som udgangsmateriale/reagens/mellemprodukt materialer af human eller animalsk oprindelse, for hvilke der kræves en vurdering af den virale sikkerhed.
4. Kun for virksomme stoffer: de afprøves umiddelbart før anvendelsen, hvis der ikke indgår en genafprøvningsperiode i Ph. Eur.-overensstemmelsescertifikatet, eller hvis der ikke allerede foreligger data i dossieret til støtte for en genafprøvningsperiode.
5. Det virksomme stof/råvaren/reagenset/mellemproduktet/hjælpestoffet er ikke sterilt.
6. Stoffet indgår ikke i et veterinærlægemiddel til anvendelse på dyrearter, der er modtagelige for TSE.
7. For veterinærlægemidler: Der er ikke sket nogen ændring i materialekilde.
8. For virksomme plantestoffer: Fremstillingsproces, fysisk form, ekstraktionsmiddel og forholdet mellem medikament og ekstrakt skal forblive det samme.

Dokumentation

1. Kopi af det gældende (ajourførte) Ph. Eur.-overensstemmelsescertifikat.
2. Såfremt der tilføjes et fremstillingssted, skal de »nuværende« og »foreslåede« fremstillere, jf. afsnit 2.5 i ansøgningsblanketten (del IA), klart fremgå af ændringsansøgningen.
3. Ændring af de(t) relevante afsnit af dossieret (i EU-CTD-format).

4. Hvor det er relevant, et dokument med oplysninger om eventuelle materialer, der ligger inden for anvendelsesområdet af *Vejledning om minimering af risikoen for overførsel af spongiform encephalopati-agenser fra dyr via humanmedicinske lægemidler og veterinærlægemidler*, herunder dem, der bruges til fremstilling af det virksomme stof/hjælpstoffet. Følgende information skal inkluderes for hvert materiale af denne type: navn på fremstilleren, arter og væv, som materialet er afledt af, kildedyrenes oprindelsesland og anvendelsen heraf.

For den centraliserede procedure skal disse oplysninger være indeholdt i en opdateret TSE-tabel A (og evt. B).

5. For virksomme stoffer - en erklæring fra den sagkyndige person hos hver af de i ansøgningen anførte indehavere af fremstillingstilladelsen, hvor det virksomme stof bruges som råvare, og en erklæring fra den sagkyndige person hos hver af de i ansøgningen anførte indehavere af fremstillingstilladelsen som ansvarlig for batchfrigivelse. Det skal i disse erklæringer anføres, at fremstilleren/fremstillerne af det virksomme stof, der er omfattet af ansøgningen, overholder de detaljerede retningslinjer for god fremstillingspraksis for råvarer. En enkelt erklæring kan under visse omstændigheder være tilstrækkelig — jf. noten under ændring nr. B. II.b.1. Fremstilling af mellemprodukter kræver også en erklæring fra en sagkyndig, mens en erklæring fra en sagkyndig for så vidt angår evt. ajourføringer af certifikater for virksomme stoffer og mellemprodukter kun er påkrævet, hvis der sker ændringer i listen over fremstillingssteder sammenlignet med den tidligere registrerede version af certifikatet.

B.III.2 Ændring for at overholde den europæiske farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ændring af specifikation(er) for et stof, der tidligere ikke var beskrevet i den europæiske farmakopé, for at bringe det i overensstemmelse med den europæiske farmakopé eller med en medlemsstats nationale farmakopé			
1. virksomt stof	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. hjælpestof/virksomt stof/råvare	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) ændring for at overholde en ajourføring af den relevante monografi i den europæiske farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) ændring af specifikationerne fra en medlemsstats nationale farmakopé til den europæiske farmakopé	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Betingelser

1. Ændringen foretages udelukkende for at overholde farmakopéen.
2. Supplerende specifikationer i farmakopéen vedrørende produktspecifikke egenskaber er uændrede (f.eks. partikelstørrelsesprofiler, polymorf form eller f.eks. biologiske prøver og aggregater).
3. Ingen væsentlige ændringer af kvalitative og kvantitative urenhedsprofiler, medmindre specifikationerne skærpes.
4. Der kræves ingen supplerende validering af en ny eller ændret metode, der er beskrevet i farmakopéen.
5. For virksomme plantestoffer: fremstillingsproces, fysisk form, ekstraktionsmiddel og forholdet mellem medikament og ekstrakt skal forblive det samme.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer.
3. Batchanalysedata fra to produktionsbatcher af det relevante stof til alle afprøvninger i den nye specifikation.
4. Data, der påviser, at monografien er egnet til at kontrollere stoffet, f.eks. en sammenligning af de potentielle urenheder med monografiens note om gennemsnitlighed.
5. Efter behov batchanalysedata (i sammenligneligt skemaformat) for to produktionsbatcher af det færdige lægemiddel indeholdende stoffet, der er i overensstemmelse med den gældende og foreslåede specifikation, og endvidere, hvor det er relevant, sammenlignelige udløsningsprofildata for det færdige lægemiddel fra mindst én pilotbatch. For plantelægemidler kan sammenlignelige henfaldsdata være acceptable.

NB: Det er ikke nødvendigt at meddele de kompetente myndigheder en ajourført monografi i den europæiske farmakopé eller en medlemsstats nationale farmakopé, hvis der sikres overensstemmelse med den ajourførte monografi inden for seks måneder fra dens offentliggørelse, og der henvises til den »gældende udgave« i dokumentationen om et godkendt lægemiddel.

B.IV. MEDICINSK UDSTYR

B.IV.1 Ændring af måle- eller indgiftsanordning	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) tilføjelse eller udskiftning af en anordning, der ikke er en integreret del af den indre emballage			
1. anordning med CE-mærkning	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. anordning uden CE-mærkning, kun til veterinærlægemidler		1, 3, 4	IB
3. åndingsbeholder (spacer) til inhalationsaerosoler			II
b) fjernelse af en anordning	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) tilføjelse eller udskiftning af en anordning, der er integreret del af den indre emballage			II

Betingelser

- Den foreslåede måleanordning skal præcist give den krævede dosis for det pågældende produkt i overensstemmelse med den godkendte posologi, og der bør foreligge resultater af sådanne undersøgelser.
- Den nye anordning er kompatibel med lægemidlet.
- Ændringen bør ikke føre til væsentlige ændringer i produktinformationen.
- Lægemidlet kan stadig gives præcist.
- For veterinærlægemidler er anordningen ikke afgørende for sikkerheden for den person, der indgiver lægemidlet.

Dokumentation

- Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive beskrivelse, detaljeret tegning og sammensætning af anordningen samt evt. leverandør og inklusive revideret produktinformation, hvis det er relevant.
- Bevis for CE-mærkning.
- Data, der påviser anordningens nøjagtighed, præcision og kompatibilitet.
- Evt. prøver på den nye anordning (jf. NTA, Requirements for samples in the Member States).
- Begrundelse for fjernelse af anordningen.

NB: For B.IV.1.c) bedes ansøgerne erindre, at en evt. ændring, der fører til en »ny dispenseringsform«, kræver indsendelse af en udvidelsesansøgning.

B.IV.2 Ændring af specifikationsparametre og/eller grænseværdier for en måle- eller indgiftsanordning til veterinærlægemidler	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) skærpelse af specifikationsgrænseværdier	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) tilføjelse af en ny specifikationsparameter til specifikationen med dertil hørende afprøvningsmetode	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) udvidelse af de godkendte specifikationsgrænseværdier, der har en betydelig indvirkning på anordningens samlede kvalitet			II
d) fjernelse af en specifikationsparameter, der har en væsentlig indvirkning på anordningens samlede kvalitet			II
e) tilføjelse af en specifikationsparameter som følge af et sikkerheds- eller kvalitetsspørgsmål		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) fjernelse af en ikke-væsentlig specifikationsparameter (f.eks. fjernelse af en forældet parameter)		1, 2, 5	IA

Betingelser

- Ændringen er ikke en følge af en i forbindelse med tidligere vurderinger indgået forpligtelse til at revidere specifikationsgrænseværdierne (f.eks. i forbindelse med ansøgning om markedsføringstilladelse eller en type II-ændring).
- Ændringen bør ikke være en følge af uventede hændelser under fremstillingen.

3. En eventuel ændring skal ligge inden for rammerne af de allerede godkendte grænseværdier.
4. Afprøvningsproceduren forbliver den samme.
5. Evt. nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
2. Sammenligningstabel over gældende og foreslåede specifikationer.
3. Oplysninger om evt. ny analysemetode og resumé af valideringsdata.
4. Batchanalysedata fra to produktionsbatcher for alle afprøvninger i den nye specifikation.
5. Begrundelse/risikovurdering, der viser, at parameteren er ikke-væsentlig.
6. Begrundelse for den nye specifikationsparameter og grænseværdierne.

B.IV.3 Ændring af afprøvningsprocedure for en måle- eller indgiftsanordning for veterinærlægemidler	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) mindre ændring af en allerede godkendt afprøvningsprocedure	1, 2	1, 2	IA
b) andre ændringer af en afprøvningsprocedure (herunder udskiftning eller tilføjelse)	1, 3	1, 2	IA
c) fjernelse af en afprøvningsprocedure, hvis en alternativ afprøvningsprocedure allerede er godkendt	4	1	IA

Betingelser

1. Der er gennemført passende valideringsundersøgelser i overensstemmelse med de relevante retningslinjer, som viser, at den opdaterede afprøvningsprocedure mindst svarer til den tidligere.
2. Analysemetoden bør forblive den samme.
3. Eventuelle nye afprøvningsmetoder vedrører ikke en ny ikke-standardiseret teknik eller en standardiseret teknik, der anvendes på en ny måde.
4. En alternativ afprøvningsprocedure er allerede godkendt for specifikationsparameteren, og denne procedure er ikke blevet tilføjet gennem en IA/IA(IN)-meddelelse.

Dokumentation

1. Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler), inklusive en beskrivelse af analysemetoden og et resumé af valideringsdata.
2. Sammenlignelige valideringsresultater eller, hvis det er begrundet, sammenlignelige analyseresultater, der viser, at den gældende og den foreslåede afprøvning er ækvivalente. Dette krav gælder ikke, hvis der tilføjes en ny afprøvningsprocedure.

B.V. ÆNDRINGER I EN MARKEDSFØRINGSTILLADELSE SOM FØLGE AF ANDRE FORSKRIFTSPROCEDURER

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Optagelse af en ny, ajourført eller ændret Plasma Master File i markedsføringstilladelsesdossieret for et lægemiddel (PMF-totrinprocedure)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) første optagelse af en ny Plasma Master File, der påvirker det færdige lægemiddels egenskaber			II
b) første optagelse af en ny Plasma Master File, der ikke påvirker det færdige lægemiddels egenskaber		1, 2, 3, 4	IB
c) optagelse af en ajourført/ændret Plasma Master File, når ændringerne påvirker det færdige lægemiddels egenskaber		1, 2, 3, 4	IB
d) optagelse af en ajourført/ændret Plasma Master File, når ændringerne ikke påvirker det færdige lægemiddels egenskaber	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Betingelser

1. Den ajourførte eller ændrede Plasma Master File er ledsaget af et certifikat om, at den er i overensstemmelse med EU-lovgivningen i henhold til bilag I til direktiv 2001/83/EF.

Dokumentation

1. Erklæring om, at PMF-certifikat og -evalueringsrapport er fuldt ud gældende for det godkendte lægemiddel, at PMF-indehaveren har sendt PMF-certifikat, evalueringsrapport og PMF-dossier til indehaveren af markedsføringstilladelsen (hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen er en anden end indehaveren af PMF), og at PMF-certifikat og evalueringsrapport erstatter den tidligere PMF-dokumentation for denne markedsføringstilladelse.
2. PMF-certifikat og evalueringsrapport.
3. En sagkyndig udtalelse med beskrivelse af alle ændringer, som indføres med den godkendte PMF, og vurdering af deres potentielle indvirkning på de færdige lægemidler, herunder produktspecifikke risikovurderinger.
4. Det »nuværende« og »foreslåede« PMF-EMEA-certifikat (kodenummer) i markedsføringstilladelsen skal klart fremgå af ændringsansøgningen. Om nødvendigt skal der i ændringsansøgningen også klart anføres alle andre PMF'er, som lægemidlet henviser til, også selv om de ikke er omfattet af ansøgningen.

B.V.a.2 Optagelse af en ny, ajourført eller ændret Vaccine Antigen Master File i markedsføringstilladelsesdossieret for et lægemiddel (VAMF-totrinprocedure)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) første optagelse af en ny Vaccine Antigen Master File			II
b) optagelse af en ajourført/ændret Vaccine Antigen Master File, når ændringerne påvirker det færdige lægemiddels egenskaber		1, 2, 3, 4	IB
c) optagelse af en ajourført/ændret Vaccine Antigen Master File, når ændringerne ikke påvirker det færdige lægemiddels egenskaber	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Betingelser

1. Den ajourførte eller ændrede Vaccine Antigen Master File er ledsaget af et certifikat om, at den er i overensstemmelse med EU-lovgivningen i henhold til bilag I til direktiv 2001/83/EF.

Dokumentation

1. Erklæring om, at VAMF-certifikat og -evalueringsrapport er fuldt ud gældende for det godkendte lægemiddel, at VAMF-indehaveren har sendt VAMF-certifikat, evalueringsrapport og VAMF-dossier til indehaveren af markedsføringstilladelsen (hvis indehaveren af markedsføringstilladelsen er en anden end indehaveren af VAMF), og at VAMF-certifikat og evalueringsrapport erstatter den tidligere VAMF-dokumentation for denne markedsføringstilladelse.
2. VAMF-certifikat og evalueringsrapport.
3. En sagkyndig udtalelse med beskrivelse af alle ændringer, som indføres med den godkendte VAMF, og vurdering af deres potentielle indvirkning på de færdige lægemidler, herunder produktspecifikke risikovurderinger.
4. Det »nuværende« og »foreslåede« VAMF-EMEA-certifikat (kodenummer) i markedsføringstilladelsen skal klart fremgå af ændringsansøgningen. Om nødvendigt skal der i ændringsansøgningen også klart anføres alle andre VAMF'er, som lægemidlet henviser til, også selv om de ikke er omfattet af ansøgningen.

B.V.b) *Indbringelse*

B.V.b.1 Ajourføring af kvalitetsoplysningerne ifølge en kommissionsafgørelse efter proceduren i artikel 30 eller 31 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 34 eller 35 i direktiv 2001/82/EF (indbringelsesproceduren)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ændringen sikrer gennemførelse af udfaldet af indbringelsen (*)		1	IA _{IN}
b) harmoniseringen af kvalitetsoplysningerne var ikke en del af indbringelsen, og ajourføringen har til formål at harmonisere dem			II

Dokumentation

1. Følg brevet til ændringsansøgningen vedlægges en henvisning til den berørte kommissionsafgørelse.

(*) NB: Gælder i tilfælde, hvor indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen skal træffe foranstaltninger til at give medlemsstaterne mulighed for at overholde Kommissionens afgørelse senest 30 dage efter meddelelsen heraf i overensstemmelse med artikel 34, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF og artikel 38, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF.

B.V.c) Ændringsstyringsprotokol

B.V.c.1 Ajourføring af kvalitetsoplysningerne til gennemførelse af ændringer som forlangt af EMEA/den nationale kompetente myndighed efter vurdering af en ændringsstyringsprotokol	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) gennemførelse af ændringen kræver ingen yderligere støttedata	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) gennemførelse af ændringen kræver yderligere støttedata		1, 2, 3, 4	IB
c) gennemførelse af en ændring for et biologisk/immunologisk lægemiddel		1, 2, 3, 4, 5	IB

Betingelser

1. Den foreslåede ændring er blevet udført helt i overensstemmelse med den godkendte ændringsstyringsprotokol, som kræver omgående meddelelse herom efter gennemførelsen.

Dokumentation

- Henvisning til den godkendte ændringsstyringsprotokol.
- Erklæring om, at ændringen er i overensstemmelse med den godkendte ændringsstyring, og at undersøgelsesresultaterne opfylder acceptkriterierne i protokollen. Endvidere erklæring om, at der ikke kræves en sammenligneligheds-vurdering for biologiske/immunologiske lægemidler.
- Resultater af de undersøgelser, der er foretaget i overensstemmelse med den godkendte ændringsstyringsprotokol.
- Ændring af de(t) relevante afsnit i dossieret (i EU's CTD-format eller NTA bind 6B-format for veterinærlægemidler).
- Kopi af godkendte specifikationer for det virksomme stof eller det færdige lægemiddel.

C. ÆNDRINGER AF SIKKERHED, VIRKNING OG LÆGEMIDDELOVERVÅGNING

C.I. HUMANMEDICINSKE LÆGEMIDLER OG VETERINÆRLÆGEMIDLER

C.I.1 Ændring af produktresumé, etikettering eller indlægsseddel efter en procedure i overensstemmelse med artikel 30 eller 31 i direktiv 2001/83/EF eller artikel 34 eller 35 i direktiv 2001/82/EF (indbringelsesproceduren)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) lægemidlet er dækket af det definerede anvendelsesområde for indbringelsen (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) lægemidlet er ikke dækket af det definerede anvendelsesområde for indbringelsen, men ændringen sikrer gennemførelse af udfaldet af indbringelsen, og indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver ingen nye supplerende data		1, 2, 3	IB
c) lægemidlet er ikke dækket af det definerede anvendelsesområde for indbringelsen, men ændringen sikrer gennemførelse af udfaldet af indbringelsen, idet indehaveren af markedsføringstilladelsen indgiver nye supplerende data		1, 3	II

Dokumentation

1. Følg brevet til ændringsansøgningen vedlægges en henvisning til den berørte kommissionsafgørelse sammen med produktresumé, etikettering og indlægsseddel.

2. En erklæring om, at forslaget til produktresumé, etikettering og indlægsseddel for så vidt angår de berørte afsnit er identisk med bilaget til Kommissionens afgørelse om indbringelse af spørgsmålet vedrørende referencelægemidlet.
3. Revideret produktinformation.

(*) NB: Gælder i tilfælde, hvor indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen skal træffe foranstaltninger til at give medlemsstaterne mulighed for at overholde Kommissionens afgørelse senest 30 dage efter meddelelsen heraf i overensstemmelse med artikel 34, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF og artikel 38, stk. 3, i direktiv 2001/82/EF.

C.I.2 Ændring af produktresumé, etikettering og indlægsseddel for et generisk/hybridt/biosimilært lægemiddel efter vurdering af den samme ændring for referencelægemidlet	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) gennemførelse af ændring(er), for hvilke(n) indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke indgiver nye supplerende data		1, 2	IB
b) gennemførelse af ændring(er), for hvilke(n) indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indgive yderligere dokumentation med nye supplerende data (f.eks. sammenlignelighed)			II

Dokumentation

1. Følgerebet til ændringsansøgningen vedlægges evt. anmodning fra EMEA eller den nationale myndighed.
2. Revideret produktinformation.

C.I.3 Gennemførelse af ændring(er) ønsket af EMEA eller den nationale kompetente myndighed efter vurdering af en hastende sikkerhedsrestriktion, klasseetikettering, en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning, risikostyringsplan, opfølgende foranstaltning/specifik forpligtelse, data indgivet i henhold til artikel 45 og 46 i forordning (EF) nr. 1901/2006 eller ændringer, der afspejler en kompetent myndigheds Core SPC	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) gennemførelse af ændring(er) i en vedtagen ordlyd, for hvilke(n) indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke indgiver nye supplerende data		1, 2	IB
b) gennemførelse af ændring(er), for hvilke(n) indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indgive yderligere dokumentation med nye supplerende data			II

Dokumentation

1. Følgerebet til ændringsansøgningen vedlægges en anmodning fra EMEA/den nationale myndighed med relevant vurderingsrapport, hvis den foreligger.
2. Revideret produktinformation.

NB: Indehavere af markedsføringstilladelse bedes erindre, at de, så snart der foreligger nye oplysninger, der kan medføre ændring af markedsføringstilladelsen, straks skal indgive disse til de kompetente myndigheder som en ændring i stedet for at afvente vurderingen af disse data gennem en af ovennævnte procedurer.

C.I.4 Ændringer vedrørende væsentlige modifikationer af produktresuméet, især på grund af ny kvalitet, prækliniske eller kliniske data eller data om lægemiddelovervågning	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
C.I.5 Ændring af et lægemiddels retlige status for centralt godkendte lægemidler	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) for generiske/hybride/biosimilære lægemidler efter ændring af referencelægemidlets godkendte retlige status		1, 2	IB
b) alle andre ændringer af retlig status			II

Dokumentation			
1. Følg brevet til ændringsansøgningen vedlægges bevis for godkendelse af ændringen af retlig status (f.eks. henvisning til den berørte kommissionsafgørelse).			
2. Revideret produktinformation.			
NB: For nationalt godkendte lægemidler, der godkendes via en gensidig anerkendelsesprocedure (MRP) eller en decentraliseret procedure (DCP), skal ændringen af retlig status behandles nationalt (ikke via en MRP-ændring).			
C.I.6 Ændring(er) af terapeutisk(e) indikation(er)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) tilføjelse af en ny terapeutisk indikation eller ændring af en godkendt indikation			II
b) fjernelse af en terapeutisk indikation			IB
NB: Hvis tilføjjelsen eller ændringen af en terapeutisk indikation sker i forbindelse med gennemførelsen af udfaldet af en indbringelsesprocedure eller af ændringer i produktinformationen for et generisk/hybridt/biosimilært lægemiddel efter vurdering af den samme ændring for referencelægemidlet, gælder henholdsvis ændringerne C.I.1 og C.I.2.			
C.I.7 Fjernelse af:	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) en dispenseringsform		1, 2	IB
b) en styrke		1, 2	IB
Dokumentation			
1. Erklæring om, at de(n) resterende produktpræsentation(er) passer til doseringsinstruktioner og behandlingsvarighed som anført i produktresuméet.			
2. Revideret produktinformation.			
NB: I tilfælde, hvor der til en given dispenseringsform eller styrke er givet en særskilt markedsføringstilladelse i forhold til markedsføringstilladelsen til andre dispenseringsformer eller styrker, vil fjernelsen af førstnævnte ikke være en ændring, men en tilbagetrækning af markedsføringstilladelsen.			
C.I.8 Indførelse af et nyt lægemiddelovervågningssystem	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) der ikke er blevet vurderet af den relevante nationale kompetente myndighed eller af EMEA for et andet lægemiddel fra den samme indehaver af markedsføringstilladelse			II
b) der er blevet vurderet af den relevante nationale kompetente myndighed eller af EMEA for et andet lægemiddel fra den samme indehaver af markedsføringstilladelse (*)		1	IB
Dokumentation			
1. Den nye detaljerede beskrivelse af lægemiddelovervågningssystemet (DDPS).			
(*) NB: Denne ændring omfatter en situation, hvor det skal vurderes, om et allerede vurderet lægemiddelovervågningssystem kan anvendes til de nye markedsføringstilladelser (f.eks. ved overdragelse af markedsføringstilladelsen).			
C.I.9 Ændringer af et eksisterende lægemiddelovervågningssystem som beskrevet i DDPS	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) ændring af sagkyndig person for lægemiddelovervågning (QPPV)	1	1	IA _{IN}
b) ændring af kontaktoplysningerne for QPPV	1	2	IA _{IN}
c) ændring af QPPV's backupprocedure	1	2	IA _{IN}
d) ændring af sikkerhedsdatabasen (f.eks. indførelse af en ny sikkerhedsdatabase, inklusive overførsel af sikkerhedsdataindsamling og/eller -analyse og rapportering til det nye system)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
e) ændringer af større kontrakter med andre personer eller organisationer, der er involveret i opfyldelsen af lægemiddelovervågningsforpligtelserne og beskrevet i DDPS, især hvis elektronisk rapportering af individuelle sikkerhedsindberetninger (ICSR'er), hoveddatabaserne, signaldetektering eller sammenfatning af periodiske rapporter om ajourføring af spørgsmål vedrørende sikkerheden (PSUR'er) udbydes i underentreprise	1	2	IA _{IN}

f) fjernelse af emner, der dækkes af en eller flere skriftlige procedurer, med beskrivelse af lægemiddelovervågningsaktiviteter	1	2	IA _{IN}
g) ændring af det sted, hvor lægemiddelovervågningsaktiviteterne varetages	1	2	IA _{IN}
h) en eller flere andre ændringer af DDPS, der ikke påvirker driften af lægemiddelovervågningsystemet (f.eks. ændring af større opbevarings-/arkiveringssted, administrative ændringer, ajourføring af akronymer, navneændringer for funktioner/procedurer)	1	2	IA
(i) ændring(er) af en DDPS efter vurdering af samme DDPS i forbindelse med et andet lægemiddel fra samme indehaver af markedsføringstilladelse	4	2, 3	IA _{IN}

Betingelser

1. Selve lægemiddelovervågningsystemet forbliver uændret.
2. Databasesystemet er blevet valideret.
3. Overførsel af data fra andre databasesystemer er blevet valideret.
4. De samme ændringer af DDPS indføres for alle lægemidler fra samme indehaver af markedsføringstilladelse (samme endelige DDPS-udgave).

Dokumentation

1. Seneste version af DDPS, inklusive a) resumé af den nye QPPV's CV, b) bevis for, at QPPV er registreret i EudraVigilance og c) en ny erklæring fra indehaveren af markedsføringstilladelsen og QPPV om deres disponibilitet og metoder til meddelelse af negative reaktioner underskrevet af den nye QPPV og indehaveren af markedsføringstilladelsen og om evt. andre konsekvensændringer, f.eks. af organisationsdiagrammet.
2. Den seneste udgave af DDPS og/eller evt. seneste udgave af det eller de produktspecifikke tillæg. For b), hvis kontaktoplysningerne for QPPV ikke oprindeligt var inkluderet i DDPS, er det ikke nødvendigt at indsende en revideret DDPS/skal der kun fremlægges ansøgningsblanket/meddelelse.
3. Henvisning til ansøgning/procedure og lægemiddel, hvor ændringen/ændringerne blev godkendt.

NB for i): Vurderingen af en DDPS, der indgives som en del af en ny ansøgning om markedsføringstilladelse/udvidelse/ændring, kan resultere i ændringer af denne DDPS på anmodning af den nationale kompetente myndighed/EMEA. I så fald kan de(n) samme ændring(er) indføres i DDPS i andre markedsføringstilladelser for den samme indehaver af markedsføringstilladelse ved indgivelse af en (samlet) type IA_{IN}-ændring.

C.II. VETERINÆRLÆGEMIDLER — SPECIFIKKE ÆNDRINGER

C.II.1 Ændringer vedrørende en ændring af eller tilføjelse til en mållart, der ikke er bestemt til fødevarerproduktion	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Proceduretype
			II
C.II.2 Fjernelse af en mållart, der er eller ikke er bestemt til fødevarerproduktion	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Proceduretype
a) fjernelse som følge af et sikkerhedsspørgsmål			II
b) fjernelse, der ikke er en følge af et sikkerhedsspørgsmål		1, 2	IB
Dokumentation			
1. Begrundelse for fjernelse af mållarterne.			
2. Revideret produktinformation.			
C.II.3 Ændringer af tilbageholdelsestider for et veterinærlægemiddel	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
C.II.4 Ændringer vedrørende udskiftning eller tilføjelse af en serotype, en stamme, et antigen eller en kombination af serotyper, stammer eller antigener for en veterinærvaccine mod aviær influenza, mund- og klovesyge eller bluetongue	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Proceduretype
			II

C.II.5 Ændringer vedrørende udskiftning af en stamme til en veterinærvaccine mod hesteinfluenza	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
C.II.6 Ændringer af etikettering eller indlægsseddel, der ikke står i forbindelse med produktresuméet	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			IB

NB: Dette bilag omhandler ikke ændringer i etikettering eller indlægsseddel, der ikke står i forbindelse med produktresuméet for human-medicinske lægemidler, da der i henhold til artikel 61, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF findes en særlig meddelelsesprocedure for disse ændringer. Da direktiv 2001/82/EF ikke indeholder en tilsvarende bestemmelse for veterinærlægemidler, er disse ændringer dækket af denne ændring.

D. PMF/VAMF

D.1. Ændring af navn og/eller adresse på indehaveren af VAMF-certifikatet	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1	IA _{IN}

Betingelser

1. Indehaveren af VAMF-certifikatet skal forblive den samme retlige enhed.

Dokumentation

1. Et formelt dokument fra et relevant officielt organ (f.eks. handelskammeret), hvori det nye navn eller den nye adresse er nævnt.

D.2 Ændring af navn og/eller adresse på indehaveren af PMF-certifikatet	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1	IA _{IN}

Betingelser

1. Indehaveren af PMF-certifikatet skal forblive den samme retlige enhed.

Dokumentation

1. Et formelt dokument fra et relevant officielt organ (f.eks. handelskammeret), hvori det nye navn eller den nye adresse er nævnt.

D.3 Ændring eller overdragelse af det gældende PMF-certifikat til en ny indehaver af PMF-certifikat — dvs. en anden retlig enhed	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Dokumentation

1. Et dokument indeholdende identifikationsoplysninger (navn og adresse) på den aktuelle PMF-indehaver (overdrager) og identifikationsoplysninger (navn og adresse) på den person, overdragelsen sker til (erhverver), sammen med den foreslåede gennemførelsesdato — underskrevet af begge virksomheder.
2. Kopi af den seneste PMF-certifikatside om, at Plasma Master Filen er i overensstemmelse med fællesskabslovgivningen, »EMEA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation«.
3. Bevis for den nye indehavers etablering (uddrag af erhvervsregistret og en engelsk oversættelse heraf) — underskrevet af begge virksomheder.
4. Bekræftelse af, at den fuldstændige PMF-dokumentation lige fra den oprindelige PMF-certificering er overdraget til erhververen — underskrevet af begge virksomheder.
5. Godkendelsesbrev med kontaktoplysninger på den person, der er ansvarlig for kommunikationen mellem den kompetente myndighed og PMF-indehaveren — underskrevet af erhververen.
6. Bindende erklæring om at opfylde alle åbne og resterende forpligtelser (evt.) — underskrevet af erhververen.

D.4 Ændring af navn og/eller adresse på et blodcenter, herunder indsamlingscentre for blod/plasma	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1, 2	1, 2, 3	IA

Betingelser

1. Blodcentret skal forblive den samme retlige enhed.
2. Ændringen skal være administrativ (f.eks. fusion, opkøb), ændring af blodcentrets/indsamlingscentrets navn, forudsat at centret forbliver det samme.

Dokumentation

1. Underskrevet erklæring om, at ændringen ikke indebærer en ændring af blodcentrets kvalitetssystem.
2. Underskrevet erklæring om, at der ikke sker nogen ændring i listen over indsamlingscentre.
3. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret.

D.5 Udskiftning eller tilføjelse af et indsamlingscenter for blod/plasma under et blodcenter, der allerede er inkluderet i PMF	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1, 2, 3	IB

Dokumentation

1. Epidemiologiske data for virale markører i forbindelse med blod-/plasmainsamlingscentret for de seneste tre år. For et eller flere nyåbnede centre, eller hvis der endnu ikke foreligger data, en erklæring om, at der vil blive fremlagt epidemiologiske data ved de(n) næste årlige ajourføring(er).
2. Erklæring om, at centret arbejder under samme betingelser som de øvrige centre, der tilhører blodcentret, i henhold til standardkontrakten mellem blodcentret og PMF-indehaveren.
3. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret.

D.6 Fjernelse eller ændring af status (operationel/ikke-operationel) for virksomheder/centre, der benyttes til blod-/plasmainsamling eller til afprøvning af donationer og plasmapooler	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1, 2	1	IA

Betingelser

1. Årsagen til fjernelse eller ændring af status skal ikke være begrundet i et spørgsmål om GMP.
2. Virksomhederne/centrene skal overholde lovgivningen om kontrol i forbindelse med ændring af status fra ikke-operationel til operationel.

Dokumentation

1. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret.

D.7 Tilføjelse af et nyt blodcenter til indsamling af blod/plasma, der ikke er inkluderet i PMF	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
D.8 Udskiftning eller tilføjelse af et blodcenter til afprøvning af donationer og/eller plasmapooler inden for et center, der allerede er inkluderet i PMF	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1, 2	IB

Dokumentation

1. Erklæring om, at afprøvningen foretages efter de samme standardforskrifter og/eller afprøvningsmetoder, der allerede er godkendt.
2. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret.

D.9 Tilføjelse af et nyt blodcenter til afprøvning af donationer og/eller en ny plasmapool, der ikke er inkluderet i PMF	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
D.10 Udskiftning eller tilføjelse af et eller flere nye blodcentre, hvor der opbevares plasma	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1, 2	IB

Dokumentation

1. Erklæring om, at opbevaringscentret arbejder efter de samme standardforskrifter som det allerede godkendte center.
2. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret.

D.11 Fjernelse af et eller flere blodcentre, hvor der opbevares plasma	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1	IA
Betingelser			
1. Årsagen til fjernelse skal ikke være begrundet i et spørgsmål om GMP.			
Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret.			
D.12 Udskiftning eller tilføjelse af en organisation, der arbejder med transport af plasma	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1	IB
Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret, herunder en liste over alle blodcentre, der benytter denne transportorganisation, et resumé af det system, der er indført for at sikre, at transporten foregår under passende betingelser (tid, temperatur og overholdelse af GMP) samt bekræftelse af, at transportbetingelserne er valideret.			
D.13 Fjernelse af en organisation, der arbejder med transport af plasma	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1	IA
Betingelser			
1. Årsagen til fjernelse skal ikke være begrundet i et spørgsmål om GMP.			
Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret.			
D.14 Tilføjelse af CE-mærket testkit til afprøvning af individuelle donationer som et nyt testkit eller til udskiftning af et eksisterende testkit	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1, 2	IA
Betingelser			
1. Det nye testkit er CE-mærket.			
Dokumentation			
1. Liste over afprøvningssted(er), hvor udstyret bruges.			
2. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret, herunder ajourført information om afprøvning i henhold til »Guideline on the scientific data requirements for a PMF«.			
D.15 Tilføjelse af et ikke-CE-mærket testkit til afprøvning af individuelle donationer som et nyt testkit eller til udskiftning af et eksisterende testkit	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) det nye testkit er ikke tidligere blevet godkendt i PMF for et blodcenter til afprøvning af donationer			II
b) det nye testkit er allerede blevet godkendt i PMF for et eller flere andre blodcentre til afprøvning af donationer		1, 2	IA
Dokumentation			
1. Liste over testcentre, hvor kittet er i brug, og en liste over testcentre, hvor kittet vil blive brugt.			
2. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret, herunder ajourført information om afprøvning i henhold til »Guideline on the scientific data requirements for a PMF«.			
D.16 Ændring af kit/metode, der anvendes til afprøvning af pooler (antistof eller antigen eller NAT-test)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
D.17 Indførelse eller udvidelse af lageropgørelsesprocedure	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
	1	1	IA
Betingelser			
1. Lageropgørelsesproceduren er en mere stringent procedure (f.eks. først frigivelse efter ny test af donorer).			

Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af PMF-dossieret, herunder begrundelse for indførelse eller udvidelse af lageropgørelsesperioden de steder, hvor lageropgørelsen finder sted, og for ændringer af proceduren, et beslutningstræ med nye betingelser.			
D.18 Fjernelse af lageropgørelsesperiode eller nedsættelse af længden heraf	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1	IB
Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af PMF-dossieret.			
D.19 Udskiftning eller tilføjelse af blodbeholdere (f.eks. poser, flasker)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) de nye blodbeholdere er CE-mærkede	1, 2	1	IA
b) de nye blodbeholdere er ikke CE-mærkede			II
Betingelser			
1. Beholderen er CE-mærket.			
2. Kvalitetskriterierne for blodet i beholderen forbliver uændrede.			
Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret, herunder navnet på beholderen, producenten, specifikation for antikoagulantopløsning, bekræftelse af CE-mærket og navnet på de blodcentre, hvor beholderen bruges.			
D.20 Ændring af opbevaring/transport	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
a) opbevarings- og/eller transportbetingelser	1	1	IA
b) maksimal opbevaringstid for plasma	1, 2	1	IA
Betingelser			
1. Ændringen skal skærpe betingelserne og være i overensstemmelse med den europæiske farmakopés krav til human plasma til fraktionering.			
2. Den maksimale opbevaringstid er kortere end før.			
Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af og bilag til PMF-dossieret, herunder detaljeret beskrivelse af de nye betingelser, bekræftelse af validering af opbevarings-/transportbetingelser og navnet på det eller de blodcentre, hvor ændringen finder sted (hvis det er relevant).			
D.21 Indførelse af test for virale markører, når denne indførelse vil få væsentlig betydning for vurderingen af den virale risiko	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II
D.22 Ændring af plasmapoolbehandlingen (f.eks. fremstillingsmetode, poolstørrelse, opbevaring af plasmapoolprøver)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
		1	IB
Dokumentation			
1. Ajourførte relevante afsnit af PMF-dossieret.			
D.23 Ændring af de foranstaltninger, der vil skulle træffes, hvis det efterfølgende konstateres, at en eller flere donationer skulle have været udelukket fra behandling (»look-back-procedure«)	Betingelser, der skal opfyldes	Dokumentation, der skal indsendes	Procedure type
			II