

II

(Ανακοινώσεις)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΑ ΘΕΣΜΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ, ΤΑ ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΑ ΟΡΓΑΝΑ ΚΑΙ
ΤΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ

ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ανακοίνωση της Επιτροπής — Κατευθυντήριες γραμμές για την ανάλυση των διαφόρων κατηγοριών
τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και
κτηνιατρικών φαρμάκων

(2010/C 17/01)

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, της 24ης Νοεμβρίου 2008, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων⁽¹⁾, στο εξής «ο κανονισμός για τις τροποποιήσεις», δημοσιεύθηκε στην Επίσημη Εφημερίδα στις 12 Δεκεμβρίου 2008. Σκοπός του κανονισμού για τις τροποποιήσεις είναι να θεσπίσει ένα απλό, σαφέστερο και πιο ευέλικτο νομικό πλαίσιο για τη διεκπεραίωση των τροποποιήσεων των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων, εξασφαλίζοντας, παράλληλα, υψηλό επίπεδο προστασίας της δημόσιας υγείας και της υγείας των ζώων.

Οι γενικοί κανόνες για τα διάφορα είδη και την κατάταξη των τροποποιήσεων θεσπίζονται με τα άρθρα 2 και 3 και το παράρτημα II του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Επιπλέον, το άρθρο 4 παράγραφος 1 στοιχείο α) αναθέτει στην Επιτροπή το καθήκον να συντάξει τις κατευθυντήριες γραμμές για την ανάλυση των διαφόρων κατηγοριών τροποποιήσεων.

Συνεπώς, στο παρόν περιέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την κατάταξη των τροποποιήσεων στις ακόλουθες κατηγορίες, όπως αυτές ορίζονται στο άρθρο 2 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις: τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ, τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΒ και τροποποιήσεις μείζονος σημασίας τύπου ΙΙ και παρέχονται περισσότερες λεπτομέρειες, όπου χρειάζεται, για τα επιστημονικά στοιχεία που πρέπει να υποβάλλονται για συγκεκριμένες τροποποιήσεις και για τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να τεκμηριώνονται τα στοιχεία αυτά. Να σημειωθεί ότι η γενική τεκμηρίωση που συνοδεύει κάθε αίτηση τροποποίησης των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας ορίζεται στο παράρτημα ΙV του κανονισμού για τις τροποποιήσεις και στις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής σχετικά με τη λειτουργία των διαδικασιών που ορίζονται στα κεφάλαια ΙΙ, ΙΙΙ και ΙV του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, της 24ης Νοεμβρίου 2008, σχετικά με την εξέταση των

τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων.

Οι ορισμοί που ισχύουν στο παρόν έγγραφο περιέχονται στις οδηγίες 2001/82/ΕΚ και 2001/83/ΕΚ και στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, καθώς και στον κανονισμό για τις τροποποιήσεις. Επιπλέον, για τους σκοπούς του παρόντος εγγράφου, η «διαδικασία δοκιμής» έχει την ίδια σημασία με τη «διαδικασία ανάλυσης» και τα «όρια» έχουν την ίδια σημασία με τα «κριτήρια αποδοχής». Ως «παράμετρος των προδιαγραφών» νοείται το ποιοτικό χαρακτηριστικό για το οποίο καθορίζονται διαδικασία δοκιμής και όρια, π.χ. δοκιμασία, ταυτότητα, περιεκτικότητα σε νερό. Συνεπώς, η προσθήκη ή κατάργηση μιας παραμέτρου των προδιαγραφών περιλαμβάνει την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής και τα σχετικά όρια.

Όταν γίνεται αναφορά σε συγκεκριμένες τροποποιήσεις στις παρούσες κατευθυντήριες γραμμές, η αναφορά στην εν λόγω τροποποίηση πρέπει να γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο: Χ.Ν.χ.η, όπου:

- Χ: το κεφαλαίο γράμμα που αντιστοιχεί στο κεφάλαιο του παραρτήματος του παρόντος εγγράφου, στο οποίο κεφάλαιο περιλαμβάνεται η τροποποίηση (π.χ. Α, Β, Γ ή Δ),
- Ν: ο λατινικός αριθμός του τμήματος του κεφαλαίου στο οποίο περιλαμβάνεται η τροποποίηση (π.χ. Ι, ΙΙ, ΙΙΙ...),
- χ: το γράμμα που αντιστοιχεί στην ενότητα του κεφαλαίου στο οποίο περιλαμβάνεται η τροποποίηση (π.χ. α, β, γ...),
- η: ο αριθμός που δίνεται στο παράρτημα του παρόντος εγγράφου σε μια συγκεκριμένη τροποποίηση (π.χ. 1, 2, 3...).

Οι παρούσες κατευθυντήριες γραμμές θα ενημερώνονται τακτικά και για την ενημέρωση θα λαμβάνονται υπόψη οι γνωματεύσεις που εκδίδονται σύμφωνα με το άρθρο 5 του κανονισμού, καθώς και οι επιστημονικές και τεχνικές εξελίξεις.

(¹) ΕΕ L 334 της 12.12.2008, σ. 7.

2. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΗΣΣΟΝΟΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΤΥΠΟΥ ΙΑ, ΗΣΣΟΝΟΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΤΥΠΟΥ ΙΒ ΚΑΙ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΤΥΠΟΥ ΙΙ

Το παράρτημα του παρόντος εγγράφου αποτελείται από τέσσερα κεφάλαια στα οποία κατατάσσονται οι τροποποιήσεις ανάλογα με: α) μεταβολές διοικητικού χαρακτήρα, β) μεταβολές ως προς την ποιότητα· γ) μεταβολές ως προς την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και τη φαρμακοεπαγρύπνηση· και δ) ειδικές μεταβολές στα κύρια αρχεία πλάσματος και στα κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίου.

Κάθε κεφάλαιο του παραρτήματος περιλαμβάνει:

- Κατάλογο των τροποποιήσεων που πρέπει να κατατάσσονται ως τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας τύπου ΙΑ ή τροποποιήσεις μείζονος σημασίας τύπου ΙΙ σύμφωνα με τους ορισμούς του άρθρου 2 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις και με την κατάταξη του παραρτήματος ΙΙ του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Αναφέρεται επίσης ποιες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ απαιτούν άμεση κοινοποίηση όπως αυτή που προβλέπεται στο άρθρο 8 παράγραφος 1 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις.
- Κατάλογο περιπτώσεων που πρέπει να θεωρούνται ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΒ, με το σκεπτικό ότι αυτή είναι η εξ ορισμού ισχύουσα κατηγορία, όπως προβλέπει το άρθρο 3 του κανονισμού για τις τροποποιήσεις και ότι το παράρτημα του παρόντος εγγράφου δεν επιχειρεί να καθορίσει εξαντλητικό κατάλογο για την εν λόγω κατηγορία τροποποιήσεων.

Το παράρτημα δεν ασχολείται με την κατάταξη των επεκτάσεων, επειδή αυτές απαριθμούνται εξαντλητικά στο παράρτημα Ι του κανονισμού για τις τροποποιήσεις. Όλες οι μεταβολές που ορίζονται στο παράρτημα Ι του κανονισμού για τις τροποποιήσεις πρέπει να θεωρούνται επεκτάσεις των αδειών κυκλοφορίας· κάθε άλλη μεταβολή δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως τέτοια.

Όταν δεν πληρούνται μία ή περισσότερες από τις προϋποθέσεις του παραρτήματος του παρόντος εγγράφου για μια ήσσονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΑ, η εν λόγω μεταβολή πρέπει να υποβάλλεται ως τροποποίηση τύπου ΙΒ, εκτός εάν η μεταβολή κατατάσσεται ρητά ως μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου ΙΙ.

Τα ειδικά υποστηρικτικά στοιχεία για τροποποιήσεις τύπου ΙΒ και ΙΙ θα εξαρτώνται από τη φύση της μεταβολής. Σε ορισμένες περιπτώσεις, γίνεται μνεία συγκεκριμένων επιστημονικών κατευθύνσεων.

Επιπλέον, εάν μια τροποποίηση έχει ως αποτέλεσμα την αναθεώρηση της περίληψης των χαρακτηριστικών, της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών του προϊόντος (στο παρόν έγγραφο αναφέρονται ως «οι

πληροφορίες για το προϊόν»), η μεταβολή αυτή θεωρείται μέρος της τροποποίησης. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να υποβάλλονται επικαιροποιημένες πληροφορίες για το προϊόν μέσα στην αίτηση. Μακέτες ή δείγματα πρέπει να παρέχονται σύμφωνα με τους «Κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα», τόμος 2Α — Διαδικασίες για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, κεφάλαιο 7 — Γενικές πληροφορίες της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες (ΝΤΑ) (στο εξής «κεφάλαιο 7 της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες»), ή όπως συμφωνείται με το κράτος μέλος αναφοράς ή τον Οργανισμό για κάθε περίπτωση χωριστά.

Δεν χρειάζεται κοινοποίηση στις αρμόδιες αρχές μιας ενημερωμένης μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή μιας εθνικής φαρμακοποιίας κράτους μέλους στην περίπτωση που η συμμόρφωση με την ενημερωμένη μονογραφία πραγματοποιείται εντός έξι μηνών από τη δημοσίευσή της και εφόσον γίνεται μνεία στην «τρέχουσα έκδοση» στο φάκελο ενός εγκεκριμένου φαρμάκου.

Οποιαδήποτε μεταβολή στο περιεχόμενο του φακέλου που συνοδεύει ένα πιστοποιητικό καταλληλότητας από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, πρέπει να υποβάλλεται στην Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων (EDQM). Ωστόσο, εάν το πιστοποιητικό αναθεωρηθεί κατόπιν αξιολόγησης της εν λόγω μεταβολής από την EDQM, τότε πρέπει να ενημερωθεί ανάλογα.

Αναφορικά με το μέρος ΙΙ σημείο 1 του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, για μεταβολές στα κύρια αρχεία πλάσματος (PMF) και στα κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίου (VAMF) ακολουθούνται οι διαδικασίες αξιολόγησης που ισχύουν για τις τροποποιήσεις που προβλέπονται στον κανονισμό για τις τροποποιήσεις. Συνεπώς, στο κεφάλαιο Δ του παρόντος εγγράφου παρατίθεται κατάλογος με τις τροποποιήσεις που προσιδιάζουν σε τέτοια PMF ή VAMF. Μετά την επανεξέταση των τροποποιήσεων αυτών, πρέπει να ενημερωθεί η αντίστοιχη άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το κεφάλαιο Β.Υ του παρόντος εγγράφου. Σε περίπτωση που τα δικαιολογητικά για το ανθρώπινο πλάσμα που χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη για ένα φάρμακο παραγόμενο από πλάσμα δεν υποβάλλονται ως PMF, οι τροποποιήσεις αυτής της πρώτης ύλης όπως περιγράφεται στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εξετάζονται σύμφωνα με το κατωτέρω παράρτημα.

Όταν γίνεται αναφορά στο παρόν έγγραφο σε μεταβολές του φακέλου της άδειας κυκλοφορίας, αυτές νοούνται ως προσθήκη, αντικατάσταση ή κατάργηση, εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά. Εάν οι αλλαγές στον φάκελο αφορούν μόνο αλλαγές συντακτικής φύσης, τέτοιου είδους μεταβολές δεν πρέπει γενικά να υποβάλλονται ως ξεχωριστή τροποποίηση, αλλά μπορούν να συμπεριλαμβάνονται σε μια τροποποίηση που αφορά το εν λόγω μέρος του φακέλου. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι απαραίτητη μια δήλωση σύμφωνα με την οποία το περιεχόμενο του συγκεκριμένου μέρους του φακέλου δεν έχει μεταβληθεί από τις αλλαγές συντακτικής φύσης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

<i>Αντικείμενο/Πεδίο εφαρμογής των μεταβολών</i>	<i>Τροποποίηση</i>	<i>Σελίδα</i>
A. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ	1-7	4
B. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ		5
I. Δραστική ουσία		5
α) Παρασκευή	1-5	5
β) Έλεγχος της δραστικής ουσίας	1-2	9
γ) Σύστημα κλεισίματος περιέκτη	1-3	11
δ) Σταθερότητα	1	13
ε) Χώρος σχεδιασμού	1-3	13
II. Τελικό προϊόν		14
α) Περιγραφή και σύνδεση	1-6	14
β) Παρασκευή	1-5	18
γ) Έλεγχος των εκδόχων	1-4	23
δ) Έλεγχος του τελικού προϊόντος	1-3	25
ε) Σύστημα κλεισίματος περιέκτη	1-7	26
στ) Σταθερότητα	1	30
ζ) Χώρος σχεδιασμού	1-3	31
III. CEP/TSE/μονογραφίες	1-2	32
IV. Ιατροτεχνολογικά προϊόντα	1-3	34
V. Μεταβολές άδειας κυκλοφορίας λόγω κανονιστικών διαδικασιών		35
α) PMF/VAMF	1-2	35
β) Προσφυγή	1	36
γ) Πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών	1	37
Γ. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ, ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ		37
I. Φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικά φάρμακα	1-9	37
II. Κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν – ειδικές μεταβολές	1-6	40
Δ. PMF/VAMF	1-23	41

A. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ

A.1. Μεταβολή ως προς το όνομα ή/και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1, 2	IA _{IN}
Όροι			
1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.			
Δικαιολογητικά			
1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή νέα διεύθυνση.			
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.			
A.2. Μεταβολή στην (επινοηθείσα) ονομασία του φαρμάκου	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) για προϊόντα που εγκρίνονται κεντρικά	1	1, 2	IA _{IN}
β) για προϊόντα που εγκρίνονται σε επίπεδο κράτους μέλους		2	IB
Όροι			
1. Ο έλεγχος από τον ΕΜΕΑ για το αποδεκτό της νέας ονομασίας έχει ολοκληρωθεί και είναι θετικός.			
Δικαιολογητικά			
1. Αντίγραφο επιστολής του ΕΜΕΑ σχετικά με το αποδεκτό της νέας (επινοηθείσας) ονομασίας.			
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.			
A.3. Μεταβολή στην ονομασία της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Όροι			
1. Η δραστική ουσία παραμένει η ίδια.			
2. Για τα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται στα παραγωγικά ζώα, η νέα ονομασία έχει δημοσιευτεί στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 πριν από την υλοποίηση της εν λόγω αλλαγής.			
Δικαιολογητικά			
1. Αποδεικτικό της αποδοχής από την ΠΟΥ ή αντίγραφο του καταλόγου με τις διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες (INN). Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, μια δήλωση σύμφωνα με την οποία η ονομασία συμμορφώνεται με το σημείωμα περί οδηγιών για την ποιότητα των φαρμάκων φυτικής προέλευσης και με τις κατευθυντήριες γραμμές για τη δήλωση των φυτικών ουσιών (δρoγών) και των φυτικών παρασκευασμάτων (δρoγών) στα (παραδοσιακά) φάρμακα φυτικής προέλευσης.			
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν			
A.4. Μεταβολή στο όνομα ή/και τη διεύθυνση του παρασκευαστή (συμπεριλαμβανομένων σχετικών χώρων ελέγχου της ποιότητας) ή του προμηθευτή δραστικής ουσίας, πρώτης ύλης, αντιδραστηρίου ή ενδιάμεσης ουσίας που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή της δραστικής ουσίας (εφόσον προσδιορίζεται στον φάκελο του προϊόντος), όταν δεν υπάρχει μέσα στον εγκεκριμένο φάκελο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1, 2, 3	IA
Όροι			
1. Ο χώρος παρασκευής και όλες οι διαδικασίες παρασκευής παραμένουν οι ίδιες.			
Δικαιολογητικά			
1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή/και νέα διεύθυνση.			
2. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).			
3. Στην περίπτωση αλλαγής του ονόματος του κατόχου του κύριου αρχείου δραστικής ουσίας, ενημερωμένη «επιστολή πρόσβασης».			
A.5. Μεταβολή στο όνομα ή/και τη διεύθυνση του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των χώρων ελέγχου της ποιότητας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Παρασκευαστής υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων	1	1, 2	IA _{IN}

β) Όλοι οι άλλοι	1	1, 2	IA
Όροι			
1. Ο χώρος παρασκευής και όλες οι διαδικασίες παρασκευής παραμένουν οι ίδιες.			
Δικαιολογητικά			
1. Αντίγραφο της τροποποιημένης έγκρισης παρασκευής, εφόσον υπάρχει· επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο ή, εάν δεν υπάρχει, από μια κανονιστική αρχή) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή/και η νέα διεύθυνση.			
2. Κατά περίπτωση, τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται).			
A.6. Μεταβολή του κωδικού ATC/ATC Vet	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1, 2	IA
Όροι			
1. Μεταβολή ύστερα από τη χορήγηση ή τροποποίηση ενός κωδικού ATC/ATC Vet από την ΠΟΥ.			
Δικαιολογητικά			
1. Αποδεικτικό της αποδοχής από την ΠΟΥ ή αντίγραφο του καταλόγου με τους κωδικούς ATC (Vet).			
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.			
A.7. Κατάργηση χώρων παρασκευής (ακόμη και χώρου παρασκευής δραστικής ουσίας, ενδιάμεσου ή τελικού προϊόντος, χώρου συσκευασίας, παρασκευαστή υπεύθυνου για την έγκριση παρτίδων, χώρου όπου πραγματοποιείται ο έλεγχος παρτίδων, ή προμηθευτή μιας πρώτης ύλης, αντιδραστηρίου ή εκδόχου (που αναφέρονται στον φάκελο).	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1, 2	1, 2	IA
Όροι			
1. Πρέπει να παραμένει τουλάχιστον ένας χώρος/παρασκευαστής από αυτούς που είχαν εγκριθεί προηγουμένως, ο οποίος να εκτελεί την ίδια λειτουργία με τον χώρο/παρασκευαστή που καταργείται.			
2. Η κατάργηση δεν πρέπει να οφείλεται σε κρίσιμες ελλείψεις ως προς την παρασκευή.			
Δικαιολογητικά			
1. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνεται σαφώς ο εν ενεργεία και ο προτεινόμενος παρασκευαστής όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης (μέρος IA).			
2. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.			

B. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ

B.1 ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

B.1. α) Παρασκευή

B.1.α.1. Μεταβολή ως προς τον παρασκευαστή πρώτης ύλης/αντιδραστηρίου/ενδιάμεσης ουσίας που χρησιμοποιείται στην παρασκευή της δραστικής ουσίας ή μεταβολή ως προς τον παρασκευαστή (συμπεριλαμβανομένων σχετικών χώρων ελέγχου της ποιότητας) της δραστικής ουσίας, όταν δεν περιλαμβάνεται στον εγκεκριμένο φάκελο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ο προτεινόμενος παρασκευαστής ανήκει στον ίδιο φαρμακευτικό όμιλο με τον τρέχοντα εγκεκριμένο παρασκευαστή.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
β) Προστίθεται νέος παρασκευαστής της δραστικής ουσίας που συνοδεύεται από κύριο αρχείο δραστικής ουσίας (ASMF)			II

γ) Ο προτεινόμενος παρασκευαστής χρησιμοποιεί ουσιαστικά διαφορετικό τρόπο σύνθεσης ή συνθήκες παρασκευής, που μπορεί να αλλάξουν ενδεχομένως σημαντικά ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας, όπως τα ποιοτικά ή/και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας που απαιτούν προσδιορισμό, ή οι φυσικοχημικές ιδιότητες που έχουν επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα.			II
δ) Νέος παρασκευαστής υλικού για το οποίο απαιτείται αξιολόγηση της ασφάλειάς του έναντι των ιών ή/και του κινδύνου ΜΣΕ			II
ε) Η μεταβολή σχετίζεται με βιολογική δραστική ουσία ή πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία που χρησιμοποιείται στην παραγωγή ενός βιολογικού/ ανασολογικού προϊόντος.			II
στ) Μεταβολές στις ρυθμίσεις δοκιμών ελέγχου της ποιότητας για τη δραστική ουσία: αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου όπου πραγματοποιούνται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων	2, 4	1, 5	IA

Όροι

1. Για τις πρώτες ύλες και τα αντιδραστήρια, οι προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων διεργασίας, των μεθόδων ανάλυσης όλων των υλικών, είναι ίδιες με τις ήδη εγκεκριμένες. Για τις ενδιάμεσες και δραστικές ουσίες, οι προδιαγραφές (συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων της διεργασίας, των μεθόδων ανάλυσης όλων των υλικών), η μέθοδος παρασκευής (συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους της παρτίδας) και ο αναλυτικός τρόπος σύνθεσης είναι ίδια με τα ήδη εγκεκριμένα.
2. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική/ανασολογική ούτε στείρα ουσία.
3. Όταν χρησιμοποιούνται υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης στη διεργασία, ο παρασκευαστής δεν χρησιμοποιεί νέο προμηθευτή για τον οποίο απαιτείται αξιολόγηση της ασφάλειας έναντι των ιών ή αξιολόγηση της συμμόρφωσης με το τρέχον *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση).
4. Η μεταφορά της μεθόδου από τον παλιό στον νέο χώρο έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Δήλωση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, ότι ο τρόπος σύνθεσης (ή στην περίπτωση φαρμακευτικών φαρμάκων, ανάλογα με την περίπτωση, η μέθοδος παρασκευής, η γεωγραφική πηγή, η παραγωγή της δρόγης και ο τρόπος παρασκευής), οι διαδικασίες ελέγχου της ποιότητας και οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας και της πρώτης ύλης/αντιδραστήριου/ενδιάμεσης ουσίας στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας (ανάλογα με την περίπτωση) είναι ίδιες με τις ήδη εγκεκριμένες.
3. Για κάθε νέα πηγή πρώτης ύλης, ένα πιστοποιητικό καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας για ΜΣΕ ή, ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η συγκεκριμένη πηγή υλικού ειδικού κινδύνου για ΜΣΕ έχει αξιολογηθεί από την αρμόδια αρχή και έχει διαπιστωθεί η συμμόρφωσή της με το τρέχον *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση). Στις πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται τα εξής: Όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προήλθε το υλικό, χρήση του και προγενέστερη αποδοχή. Για την κεντρική διαδικασία, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν ενημερωμένο πίνακα Α για ΜΣΕ (και Β, ανάλογα με την περίπτωση).
4. Τα στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον δύο παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα) της δραστικής ουσίας από τους τρέχοντες και προτεινόμενους παρασκευαστές/χώρους παρασκευής.
5. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνεται σαφώς ο τρέχων («present») και ο προτεινόμενος («proposed») παρασκευαστής, όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης (μέρος IA).
6. Δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο που έχει στη διάθεσή του καθένας από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση, όταν η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη και δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο καθενός από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση ως υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων. Στις δηλώσεις αυτές δηλώνεται ότι ο παρασκευαστής(-ές) που αναφέρονται στην αίτηση λειτουργούν σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες. Μία μόνο δήλωση μπορεί να γίνει δεκτή υπό ορισμένες προϋποθέσεις — βλέπε σημείωση για την τροποποίηση Β.ΙΙ.β.1.
7. Ανάλογα με την περίπτωση, δέσμευση του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ότι θα ενημερώσει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τυχόν αλλαγές στη διεργασία παρασκευής, τις προδιαγραφές και τις διαδικασίες δοκιμών για τη δραστική ουσία.

Β.Ι.α.2. Μεταβολές στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολή στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	ΙΑ
β) Σημαντικές μεταβολές στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, οι οποίες μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.			ΙΙ
γ) Η μεταβολή αφορά βιολογική/ανοσολογική ουσία ή χρήση μιας διαφορετικής χημικώς παραγόμενης ουσίας στην παρασκευή ενός βιολογικού/ανοσολογικού φαρμάκου και δεν αφορά πρωτόκολλο.			ΙΙ
δ) Η μεταβολή αφορά φάρμακο φυτικής προέλευσης και, συγκεκριμένα, κάποιο από τα ακόλουθα: γεωγραφική πηγή, τρόπο παρασκευής ή παραγωγή.			ΙΙ
ε) Μεταβολές ήσσονος σημασίας στο εμπιστευτικό τμήμα ενός κύριου αρχείου δραστικής ουσίας.		1, 2, 3, 4	ΙΒ

Όροι

- Δεν υπάρχει αρνητική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας ή στις φυσικοχημικές της ιδιότητες.
- Ο τρόπος σύνθεσης παραμένει ο ίδιος, δηλαδή οι ενδιάμεσες ουσίες είναι ίδιες και δεν υπάρχουν νέα αντιδραστήρια, καταλύτες ή διαλύτες στη διεργασία. Στην περίπτωση φαρμάκων φυτικής προέλευσης, η γεωγραφική πηγή, η παραγωγή της φυτικής ουσίας (δρόγης) και ο τρόπος παρασκευής παραμένουν ίδιες.
- Οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας είναι αμετάβλητες.
- Η μεταβολή περιγράφεται πλήρως στο τμήμα εκείνο ενός αρχείου ASMF στο οποίο έχει πρόσβαση ο αιτών, ανάλογα με την περίπτωση.
- Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική/ανοσολογική ουσία.
- Η μεταβολή δεν αφορά τη γεωγραφική πηγή, τον τρόπο παρασκευής ή την παραγωγή ενός φαρμάκου φυτικής προέλευσης.
- Η μεταβολή δεν αφορά το εμπιστευτικό τμήμα ενός κύριου αρχείου δραστικής ουσίας.

Δικαιολογητικά

- Η τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), και του εγκεκριμένου ASMF (ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης απευθείας σύγκρισης της παρούσας διεργασίας και της νέας διεργασίας.
- Στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον δύο παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα) που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την τρέχουσα εγκεκριμένη και την προτεινόμενη διεργασία.
- Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας.
- Δήλωση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο του ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, ότι δεν υπάρχει μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας ή στις φυσικοχημικές της ιδιότητες, ο τρόπος σύνθεσης παραμένει ίδιος και οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας ή των ενδιάμεσων ουσιών είναι αμετάβλητες.

Σημείωση: Για το Β.Ι.α.2.β. Για τις χημικές δραστικές ουσίες, αυτό αφορά σημαντικές αλλαγές στον τρόπο σύνθεσης ή στις συνθήκες παρασκευής, που μπορεί να τροποποιήσουν ενδεχομένως σημαντικά ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας, όπως τα ποιοτικά ή/και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων της δραστικής ουσίας που απαιτούν προσδιορισμό, ή οι φυσικοχημικές ιδιότητες που έχουν επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα.

Β.Ι.α.3. Μεταβολή του μεγέθους παρτίδας (συμπεριλαμβανομένου του εύρους τιμών του μεγέθους της παρτίδας) της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Έως και δεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το τρέχον εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	ΙΑ
β) Μείωση του μεγέθους της παρτίδας	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	ΙΑ
γ) Η μεταβολή απαιτεί αξιολόγηση της συγκρισιμότητας μιας βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας.			ΙΙ
δ) Υπερδεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το τρέχον εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας		1, 2, 3, 4	ΙΒ

ε) Η κλίμακα για μια βιολογική/ανοσολογική δραστική ουσία αυξάνεται/μειώνεται χωρίς αλλαγή της διεργασίας (π.χ. διπλασιασμός της γραμμής παραγωγής).	1, 2, 3, 4	IB
--	------------	----

Όροι

1. Τυχόν αλλαγές στις μεθόδους παρασκευής είναι μόνον εκείνες που είναι αναγκαίες λόγω αύξησης ή μείωσης του μεγέθους της παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους.
2. Για το προτεινόμενο μέγεθος παρτίδας πρέπει να υπάρχουν αποτελέσματα δοκιμών σε τουλάχιστον δύο παρτίδες σύμφωνα με τις προδιαγραφές.
3. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.
4. Η μεταβολή δεν επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγιμότητα της διεργασίας.
5. Η μεταβολή δεν είναι το αποτέλεσμα απροσδόκτων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.
6. Οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας είναι αμετάβλητες.
7. Η δραστική ουσία δεν είναι στείρα.
8. Το τρέχον εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας δεν εγκρίθηκε με τροποποίηση τύπου ΙΑ.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Οι αριθμοί παρτίδας των παρτίδων που έχουν υποβληθεί σε δοκιμές και οι οποίες έχουν το προτεινόμενο μέγεθος παρτίδας.
3. Στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον μια παρτίδα παραγωγής της δραστικής ουσίας ή της ενδιάμεσης ουσίας, ανάλογα με την περίπτωση, που έχουν παρασκευαστεί με το τρέχον εγκεκριμένο και το προτεινόμενο μέγεθος. Στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής πρέπει να διατίθενται μόλις ζητηθούν και να αναφέρονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, εάν είναι εκτός προδιαγραφών (να προτείνονται επίσης μέτρα).
4. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας (και της ενδιάμεσης ουσίας, ανάλογα με την περίπτωση).
5. Δήλωση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας ή του κατόχου ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με την οποία οι αλλαγές στις μεθόδους παρασκευής είναι μόνον όσες είναι αναγκαίες από την αύξηση ή τη μείωση του μεγέθους της παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους, η μεταβολή δεν επηρεάζει αρνητικά την αναπαραγωγιμότητα της διεργασίας, ότι δεν είναι το αποτέλεσμα απροσδόκτων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας και οι προδιαγραφές της δραστικής ουσίας/των ενδιάμεσων ουσιών είναι αμετάβλητες.

Β.Ι.α.4. Μεταβολή των κατά τη διεργασία δοκιμών ή ορίων που εφαρμόζονται κατά την παρασκευή της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαιρήτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων κατά τη διεργασία	1, 2, 3, 4	1, 2	ΙΑ
β) Προσθήκη νέων δοκιμών και ορίων κατά τη διεργασία	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	ΙΑ
γ) Κατάργηση δοκιμής με αμελητέα σημασία κατά τη διεργασία	1, 2	1, 2, 5	ΙΑ
δ) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων δοκιμών κατά τη διεργασία, με ενδεχομένως σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας			ΙΙ
ε) Κατάργηση μιας δοκιμής κατά τη διεργασία, που μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας			ΙΙ
στ) Προσθήκη ή αντικατάσταση δοκιμής κατά τη διεργασία ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφάλειας ή ποιότητας		1, 2, 3, 4, 6	ΙΒ

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης άδειας κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου ΙΙ).
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκτων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης μεταβολή των ορίων συνολικών προσμειξών.
3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμών παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμών είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
6. Η νέα μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος, ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο του μέρους 6B του ΝΤΑ για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων δοκιμών κατά τη διεργασία.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης που δεν περιλαμβάνεται στη φαρμακοποιία και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) της δραστικής ουσίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.
5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
6. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο ΜΑΗ ή ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα δοκιμή και τα όρια κατά τη διεργασία.

Β.Ι.α.5. Μεταβολές στη δραστική ουσία ενός εποχικού, προπανδημικού ή πανδημικού εμβολίου κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Αντικατάσταση του στελέχους(-ών) σε ένα εποχικό, προπανδημικό ή πανδημικό εμβόλιο κατά της γρίπης που προσβάλλει τον άνθρωπο			II

Β.Ι.β) Έλεγχος της δραστικής ουσίας

Β.Ι.β.1. Μεταβολή στις παραμέτρους των προδιαγραφών ή/και στα όρια δραστικής ουσίας, πρώτης ύλης/ενδιάμεσης ουσίας/αντιδραστηρίου που χρησιμοποιούνται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών για φαρμακευτικά προϊόντα που υπόκεινται σε επίσημη έγκριση παρτίδων	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
β) Επιβολή αυστηρότερων ορίων των προδιαγραφών	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
γ) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφών στις προδιαγραφές με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
δ) Κατάργηση μιας παραμέτρου προδιαγραφής με αμελητέα σημασία (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	1, 2	1, 2, 6	IA
ε) Κατάργηση μιας παραμέτρου των προδιαγραφών που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας ή/και του τελικού προϊόντος			II
στ) Μεταβολή εκτός του εύρους των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών για τη δραστική ουσία			II
ζ) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών για πρώτες ύλες/ενδιάμεσες ουσίες, με ενδεχομένως σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας ή/και του τελικού προϊόντος			II
η) Προσθήκη ή αντικατάσταση (εξαιρουμένης της βιολογικής ή ανοσολογικής ουσίας) μιας παραμέτρου των προδιαγραφών ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφάλειας ή ποιότητας		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II).
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείας πρόσμειξης-μεταβολή των ορίων συνολικών προσμειξών.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμών παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμών είναι ήσσονος σημασίας.
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
6. Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).
7. Η μεταβολή δεν αφορά γονιδιοτοξική πρόσμειξη.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) της σχετικής δραστικής ουσίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.
5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για τουλάχιστον μία πιλοτική παρτίδα που περιέχει τη δραστική ουσία σε συμμόρφωση με την τρέχουσα και προτεινόμενη προδιαγραφή. Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
6. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
7. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα παράμετρο προδιαγραφής και τα όρια.

Β.Ι.β.2. Μεταβολή στη διαδικασία δοκιμής για μια δραστική ουσία ή πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία που χρησιμοποιούνται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Κατάργηση μιας διαδικασίας δοκιμής για τη δραστική ουσία ή μια πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής.	7	1	IA
γ) Άλλες αλλαγές σε μια διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης) για αντιδραστήριο, που δεν έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της δραστικής ουσίας	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
δ) Μεταβολή (αντικατάσταση) βιολογικής/ανοσολογικής/ανοσοχημικής μεθόδου δοκιμής ή μεθόδου που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία, π.χ. χάρτης πεπτιδίου, glyco-map, κ.λπ.			II
ε) Άλλες μεταβολές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης αντικατάστασης ή προσθήκης) για τη δραστική ουσία ή για πρώτη ύλη/ενδιάμεση ουσία		1, 2	IB

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.
2. Δεν υπήρξαν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμείξεων· δεν έχουν ανιχνευτεί απροσδιόριστες προσμείξεις.
3. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).
4. Η μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνονται οι τυποποιημένες μικροβιολογικές μέθοδοι της φαρμακοποιίας).
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
6. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική/ανοσολογική ουσία.
7. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης, περιλήψης των δεδομένων επικύρωσης, αναθεωρημένων προδιαγραφών για προσμειξεις (ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

B.1.γ) Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

B.1.γ.1. Μεταβολή στη στοιχειώδη συσκευασία της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαιτήτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ποιοτική ή/και ποσοτική σύνθεση	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
β) Ποιοτική ή/και ποσοτική σύνθεση στείων και μη κατεψυγμένων βιολογικών/ανοσολογικών δραστικών ουσιών			II
γ) Δραστικές ουσίες σε υγρή μορφή (μη στείες)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Όροι

1. Το προτεινόμενο υλικό συσκευασίας πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμο με το εγκεκριμένο υλικό ως προς τις σχετικές ιδιότητές του.
2. Σχετικές μελέτες σταθερότητας έχουν ξεκινήσει υπό συνθήκες ICH (Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση), οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας αξιολογήθηκαν σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο αιτών διαθέτει ικανοποιητικά στοιχεία τριών τουλάχιστον μηνών τη στιγμή της υλοποίησης. Ωστόσο, εάν η προτεινόμενη συσκευασία είναι πιο ανθεκτική από την υφιστάμενη συσκευασία, τα στοιχεία σταθερότητας τριών μηνών δεν χρειάζεται να είναι διαθέσιμα. Οι μελέτες αυτές πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί και τα στοιχεία να παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της περιόδου διατήρησης/της περιόδου επαναδοκιμής (να προτείνονται επίσης μέτρα).
3. Αποκλείονται οι στείες, οι σε υγρή μορφή και οι βιολογικές/ανοσολογικές δραστικές ουσίες.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Κατάλληλα δεδομένα για τη νέα συσκευασία (π.χ. συγκριτικά δεδομένα για τη διαπερατότητα από O₂, CO₂, υγρασία), συμπεριλαμβανομένης επιβεβαίωσης για το ότι το υλικό συμμορφώνεται με τις σχετικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή τη νομοθεσία της Ένωσης για τα πλαστικά υλικά και αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα.
3. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για το ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ περιεχομένου και υλικού συσκευασίας (π.χ. δεν υφίσταται μετανάστευση των συστατικών του προτεινόμενου υλικού στο περιεχόμενο ούτε απώλεια των συστατικών του προϊόντος στη συσκευασία) και να επιβεβαιώνεται ότι το υλικό συμμορφώνεται με τις σχετικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή της νομοθεσίας της Ένωσης για τα πλαστικά υλικά και αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα.
4. Δήλωση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας ή του κατόχου ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας) και ότι ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και ότι σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δοθεί εγγύηση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).
5. Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρώνονται και τα στοιχεία θα παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου επαναδοκιμής (να προτείνονται επίσης μέτρα).
6. Σύγκριση των προδιαγραφών της τρέχουσας και προτεινόμενης στοιχειώδους συσκευασίας, όπου αυτό έχει εφαρμογή.

B.1.γ.2. Μεταβολή των παραμέτρων των προδιαγραφών ή/και των ορίων της στοιχειώδους συσκευασίας της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαιτήτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφών στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

γ) Κατάργηση μιας παραμέτρου προδιαγραφών με αμελητέα σημασία (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	1, 2	1, 2, 5	IA
δ) Προσθήκη ή αντικατάσταση μιας παραμέτρου προδιαγραφών ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		1, 2, 3, 4, 6	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II), εκτός αν έχει αξιολογηθεί προηγουμένως στο πλαίσιο επακόλουθου μέτρου.
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκητων συμβάντων κατά την παραγωγή του υλικού της συσκευασίας ή κατά την αποθήκευση της δραστικής ουσίας.
3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της στοιχειώδους συσκευασίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.
5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
6. Αιτιολόγηση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τον κάτοχο ASMF, ανάλογα με την περίπτωση, για τη νέα παράμετρο προδιαγραφής και τα όρια.

Β.Ι.γ.3. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για τη στοιχειώδη συσκευασία της δραστικής ουσίας	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολές σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	1, 2, 3	1, 2	IA
β) Άλλες μεταβολές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)	1, 3, 4	1, 2	IA
γ) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	5	1	IA

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.
2. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).
3. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
4. Η δραστική ουσία/το τελικό προϊόν δεν είναι βιολογική/ανοσολογική ουσία.
5. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περιλήψης των δεδομένων επικύρωσης.
2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

B.I.δ) Σταθερότητα

B.I.δ.1. Μεταβολή της περιόδου επαναδοκιμής/αποθήκευσης ή των συνθηκών αποθήκευσης της δραστικής ουσίας όταν δεν υπάρχει μέσα στον εγκεκριμένο φάκελο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας που να καλύπτει την περίοδο επαναδοκιμής.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Περίοδος επαναδοκιμής/αποθήκευσης			
1. Μείωση	1	1, 2, 3	IA
2. Επέκταση της περιόδου επαναδοκιμής για την παρέκταση των δεδομένων σταθερότητας που δεν είναι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ICH (*)			II
3. Επέκταση της περιόδου αποθήκευσης βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας σε ασυμφωνία με ένα εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας.			II
4. Επέκταση ή εισαγωγή περιόδου επαναδοκιμής/αποθήκευσης τεκμηριωμένη από στοιχεία πραγματικού χρόνου.		1, 2, 3	IB
β) Συνθήκες αποθήκευσης			
1. Μεταβολή σε πιο περιοριστικές συνθήκες αποθήκευσης της δραστικής ουσίας	1	1, 2, 3	IA
2. Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης της βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας, όταν οι μελέτες σταθερότητας δεν εκτελέστηκαν σύμφωνα με τρέχον εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας			II
3. Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης της δραστικής ουσίας		1, 2, 3	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι το αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση). Πρέπει να περιέχονται αποτελέσματα των κατάλληλων μελετών σταθερότητας πραγματικού χρόνου, που διεξήχθησαν σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τη σταθερότητα σε δύο τουλάχιστον (τρεις για τα βιολογικά φάρμακα) παρτίδες πιλοτικής κλίμακας ή κλίμακας παραγωγής της δραστικής ουσίας στο εγκεκριμένο υλικό συσκευασίας και με κάλυψη της διάρκειας της απαιτούμενης περιόδου επαναδοκιμής ή των απαιτούμενων συνθηκών αποθήκευσης.
2. Επιβεβαίωση για το ότι οι μελέτες σταθερότητας έγιναν με το τρέχον εγκεκριμένο πρωτόκολλο. Από τις μελέτες πρέπει να φαίνεται ότι τηρούνται οι συμφωνηθείσες σχετικές προδιαγραφές.
3. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας.

(*) Σημείωση: Η περίοδος επαναδοκιμής δεν εφαρμόζεται σε βιολογική/ανοσολογική δραστική ουσία

B.I.ε) Χώρος σχεδιασμού

B.I.ε.1. Εισαγωγή νέου χώρου σχεδιασμού ή επέκταση εγκεκριμένου χώρου σχεδιασμού για τη δραστική ουσία, που αφορά:	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μια επιμέρους εργασία στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία ή/και των διαδικασιών δοκιμής		1, 2, 3	II
β) Διαδικασίες δοκιμής για πρώτες ύλες/αντιδραστήρια/ενδιάμεσες ουσίες ή/και τη δραστική ουσία		1, 2, 3	II

Δικαιολογητικά

1. Ο χώρος σχεδιασμού έχει διαμορφωθεί σύμφωνα με τις σχετικές ευρωπαϊκές και διεθνείς επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές. Υπάρχουν αποτελέσματα από μελέτες ανάπτυξης προϊόντων, διεργασιών και αναλυτικές μελέτες (π.χ. πρέπει να μελετηθεί η αλληλεπίδραση των διαφόρων παραμέτρων που συνιστούν τον χώρο σχεδιασμού, μεταξύ άλλων να γίνει αξιολόγηση κινδύνου και πολυμεταβλητές μελέτες) που αποδεικνύουν ότι ο αιτών έχει κατανοήσει πώς επιδρούν οι παράμετροι της διεργασίας και τα χαρακτηριστικά των πρώτων υλών στα κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας.
2. Περιγραφή του χώρου σχεδιασμού σε πίνακα, συμπεριλαμβανομένων των μεταβλητών (χαρακτηριστικά πρώτης ύλης και παράμετροι διεργασίας, ανάλογα με την περίπτωση) και του προτεινόμενου εύρους τιμών.
3. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Β.Ι.ε.2. Εισαγωγή πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση το οποίο να αφορά τη δραστική ουσία	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1, 2	II

Δικαιολογητικά

1. Λεπτομερής περιγραφή της προτεινόμενης μεταβολής.
2. Πρωτόκολλο διαχείρισης της μεταβολής σε σχέση με τη δραστική ουσία.

Β.Ι.ε.3. Κατάργηση εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών ως προς τη δραστική ουσία	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1	IA_{IN}

Όροι

1. Η κατάργηση του συναφούς με τη δραστική ουσία εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών δεν είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων ούτε αποτελεσμάτων απόκλισης από τις προδιαγραφές κατά την πραγματοποίηση της μεταβολής(-ών) που περιγράφεται(-ονται) στο πρωτόκολλο.

Δικαιολογητικά

1. Αιτιολόγηση για την προτεινόμενη κατάργηση.

B.II. ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ**B.II.a) Περιγραφή και σύνθεση**

Β.Π.α.1. Μεταβολή ή προσθήκη εντύπων, εκτύπων και άλλων διακριτικών σημείων, όπου περιλαμβάνεται η αντικατάσταση ή η προσθήκη μελανιών που χρησιμοποιούνται για τη σήμανση του προϊόντος.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μεταβολές σε έντυπα, έκτυπα και άλλα σήματα	1, 2, 3	1, 2	IA_{IN}
β) Μεταβολές σε διαχωριστικές γραμμές/γραμμές θραύσης που χρησιμεύουν για τη διαίρεση σε ίσες δόσεις		1, 2, 3	IB

Όροι

1. Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και ο χρόνος διατήρησης του τελικού προϊόντος παραμένουν αμετάβλητα (εκτός από την εμφάνιση).
2. Τυχόν νέα μελάνια πρέπει να συμμορφώνονται με τη σχετική φαρμακευτική νομοθεσία.
3. Οι διαχωριστικές γραμμές/γραμμές θραύσης δεν χρησιμεύουν για τη διαίρεση σε ίσες δόσεις.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένου λεπτομερούς σχεδίου ή γραπτής περιγραφής της τρέχουσας και νέας εμφάνισης και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.
2. Δείγματα του τελικού προϊόντος, όπου έχει εφαρμογή (βλέπε NTA, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).
3. Αποτελέσματα των κατάλληλων δοκιμών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας που αποδεικνύουν την ισοδυναμία χαρακτηριστικών/ορθής δΟΣολογίας.

Β.Π.α.2. Μεταβολή στο σχήμα ή τις διαστάσεις της φαρμακοτεχνικής μορφής	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Δισκία άμεσης αποδέσμευσης, καψάκια, υπόθετα και πεσοοί	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
β) Φαρμακευτικές μορφές γαστροανθεκτικές, τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης και εγχάρακτα δισκία που προορίζονται να διαιρεθούν σε ίσες δόσεις		1, 2, 3, 4, 5	IB

Όροι

- Ανάλογα με την περίπτωση, τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του προϊόντος με τη νέα σύνθεση είναι συγκρίσιμα με εκείνα του παλαιού προϊόντος. Για τα προϊόντα φυτικής προέλευσης, όταν οι δοκιμές διαλυτότητας δεν είναι εφικτές, ο χρόνος αποσάθρωσης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με εκείνον του παλαιού προϊόντος.
- Οι προδιαγραφές αποδέσμευσης και ο χρόνος διατήρησης του προϊόντος παραμένουν αμετάβλητα (εκτός από την εμφάνιση).
- Η ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση και η μέση μάζα παραμένουν αμετάβλητες.
- Η μεταβολή δεν αφορά εγχάρακτο δισκίο που προορίζεται να διαιρεθεί σε ίσες δόσεις

Δικαιολογητικά

- Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένου λεπτομερούς σχεδίου της τρέχουσας και προτεινόμενης κατάστασης και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.
- Συγκριτικά δεδομένα διαλυτότητας για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα με τις τρέχουσες και προτεινόμενες διαστάσεις [καμία σημαντική διαφορά ως προς τη συγκρισιμότητα, βλέπε σχετικές οδηγίες (για τα φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση) για τη βιοδιαθεσιμότητα]. Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
- Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα (για τα φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση).
- Δείγματα του τελικού προϊόντος, όπου έχει εφαρμογή (βλέπε ΝΤΑ, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).
- Αποτελέσματα των κατάλληλων δοκιμών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας που αποδεικνύουν την ισοδυναμία χαρακτηριστικών/ορθής δοσολογίας.

Β.Π.α.3. Μεταβολές στη σύνθεση (έκδοχα) του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μεταβολές των συστατικών του συστήματος χρωματισμού ή του συστήματος αρωματισμού			
1. Προσθήκη, κατάργηση ή αντικατάσταση	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Αύξηση ή μείωση	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα για χρήση από το στόμα για τα οποία ο παράγοντας χρωματισμού ή αρωματισμού είναι σημαντικός όσον αφορά την πρόσληψη από το ζωικό είδος-στόχο			II
β) Άλλα έκδοχα			
1. Κάθε ήσσονος σημασίας αναπροσαρμογή της ποσοτικής σύνθεσης του τελικού προϊόντος όσον αφορά τα έκδοχα	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Ποιοτικές ή ποσοτικές μεταβολές ενός ή περισσότερων εκδόχων που μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ασφάλεια, την ποιότητα ή την αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος.			II
3. Μεταβολή που αφορά ένα βιολογικό/ανοσολογικό προϊόν			II
4. Κάθε νέο έκδοχο που περιλαμβάνει τη χρήση πρώτων υλών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση της ασφάλειας έναντι των ιών ή έναντι κινδύνου από ΜΣΕ.			II

5. Μεταβολή που τεκμηριώνεται από μελέτη βιοϊσοδυναμίας.			II
6. Αντικατάσταση ενός μόνο εκδόχου με ένα ανάλογο εκδοχο με τα ίδια λειτουργικά χαρακτηριστικά και σε παρόμοιο επίπεδο		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Όροι

- Καμία μεταβολή των λειτουργικών χαρακτηριστικών της φαρμακοτεχνικής μορφής, π.χ. χρόνος αποσάθρωσης, χαρακτηριστικά διαλυτότητας.
- Κάθε ήσσονος σημασίας προσαρμογή στη σύνθεση για τη διατήρηση του ολικού βάρους πρέπει να γίνεται από εκδοχο που επί του παρόντος έχει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση του τελικού προϊόντος.
- Η προδιαγραφή του τελικού προϊόντος έχει μόνο ενημερωθεί σε σχέση με την εμφάνιση/οσμή/γεύση και, ανάλογα με την περίπτωση, έχει καταργηθεί μια δοκιμή ταυτοποίησης.
- Μελέτες σταθερότητας έχουν ξεκινήσει υπό συνθήκες ICH (με ένδειξη των αριθμών παρτίδας) και οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί για τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής και βιομηχανικής κλίμακας και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος (τη στιγμή της πραγματοποίησης για τροποποιήσεις τύπου IA και τη στιγμή της κοινοποίησης για τύπου IB) και τα χαρακτηριστικά σταθερότητας είναι παρόμοια με την τρέχουσα καταγεγραμμένη κατάσταση. Διαβεβαιώνεται, επίσης, ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα). Επιπλέον, πρέπει να διενεργούνται δοκιμές φωτοσταθερότητας, ανάλογα με την περίπτωση.
- Κάθε νέο προτεινόμενο συστατικό πρέπει να συμμορφώνεται με τις σχετικές οδηγίες (π.χ. τις οδηγίες 94/36/EK και 2008/128/EK για τις χρωστικές ουσίες στα τρόφιμα και την οδηγία 88/388/EK για τα «αρτύματα»).
- Κάθε νέο συστατικό δεν ενέχει τη χρήση πρώτων υλών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση της ασφάλειας έναντι των ιών ή συμμόρφωση με το τρέχον *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση).
- Η μεταβολή δεν επηρεάζει τη διαφοροποίηση μεταξύ περιεκτικότητων και δεν έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ελκυστικότητα της γεύσης των παιδιατρικών φαρμάκων.
- Τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του νέου προϊόντος καθοριζόμενα σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας είναι συγκρίσιμα με τα παλαιά [καμία σημαντική διαφορά ως προς τη συγκρισιμότητα, βλέπε σχετικές οδηγίες (για τα φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση) για τη βιοδιαθεσιμότητα]. Για τα προϊόντα φυτικής προέλευσης, όταν οι δοκιμές διαλυτότητας δεν είναι εφικτές, ο χρόνος αποσάθρωσης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με εκείνον του παλαιού προϊόντος.
- Η μεταβολή δεν είναι αποτέλεσμα ζητημάτων σταθερότητας ούτε δυνητικών προβλημάτων ασφάλειας, δηλαδή διαφοροποίησης μεταξύ περιεκτικότητων.
- Το εν λόγω προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

Δικαιολογητικά

- Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης μεθόδου ταυτοποίησης για κάθε νέα χρωστική ουσία, εάν χρειάζεται, και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.
- Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας), ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και, σύμφωνα με τα διαδεδειγμένα στοιχεία, δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρώνονται και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).
- Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και σχετική διαβεβαίωση ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρώνονται και τα στοιχεία θα παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).
- Δείγμα του τελικού προϊόντος, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε NTA, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).
- Πιστοποιητικό καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας για κάθε νέο συστατικό ζωικής προέλευσης που είναι επιδεκτικό κινδύνου από ΜΣΕ ή, ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η συγκεκριμένη πηγή υλικού ειδικού κινδύνου για ΜΣΕ έχει αξιολογηθεί προγενέστερα από την αρμόδια αρχή και έχει διαπιστωθεί η συμμόρφωσή της με το τρέχον *Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products* (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση). Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται για κάθε τέτοιο υλικό: όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προήλθε το υλικό και χρήση του.

Για την κεντρική διαδικασία, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν ενημερωμένο πίνακα Α για τις ΜΣΕ (και Β, ανάλογα με την περίπτωση).

6. Στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το νέο έκδοχο δεν αλληλεπιδρά με τις μεθόδους δοκιμής των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος, εάν χρειάζεται.
7. Αιτιολόγηση της μεταβολής/επιλογής εκδόχων κ.τ.λ. πρέπει να δίνεται από τα κατάλληλα δεδομένα ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος (συμπεριλαμβανομένων των πτυχών σταθερότητας και διατήρησης των αντιμικροβιακών ιδιοτήτων, ανάλογα με την περίπτωση).
8. Για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές, συγκρίσιμα στοιχεία για τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας για δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας του τελικού προϊόντος υπό τη νέα και παλαιά σύνθεση. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνουν δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
9. Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με το τρέχον *Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence* (Επεξηγηματικό σημείωμα για τη διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας).
10. Για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στα παραγωγικά ζωικά είδη, αποδεικτικά στοιχεία σύμφωνα με τα οποία το έκδοχο ταξινομείται σύμφωνα με το άρθρο 14 παράγραφος 2 στοιχείο γ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, για θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τον καθορισμό ορίων καταλοίπων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου και τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ή, εάν δεν είναι η περίπτωση, αιτιολόγηση για το ότι το έκδοχο δεν έχει φαρμακολογική δράση στη δόση με την οποία χορηγείται στο ζωικό είδος για το οποίο προορίζεται.

Β.Π.α.4. Μεταβολή στο βάρος της επικάλυψης για τις μορφές χορήγησης από το στόμα ή μεταβολή στο βάρος του περιβλήματος του καψακίου	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές για χορήγηση από το στόμα	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Φαρμακοτεχνικές μορφές γαστροανθεκτικές, τροποποιημένης ή παρατεταμένης αποδέσμευσης, για τις οποίες η επικάλυψη έχει κρίσιμη σημασία όσον αφορά τον μηχανισμό αποδέσμευσης			II

Όροι

1. Τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του νέου προϊόντος, προσδιορισμένα βάσει δύο τουλάχιστον παρτίδων πιλοτικής κλίμακας, είναι συγκρίσιμα με εκείνα του παλαιού προϊόντος. Για τα προϊόντα φυτικής προέλευσης, όταν οι δοκιμές διαλυτότητας δεν είναι εφικτές, ο χρόνος αποσάθρωσης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με εκείνον του παλαιού προϊόντος.
2. Η επένδυση δεν είναι κρίσιμης σημασίας για τον μηχανισμό αποδέσμευσης.
3. Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος έχουν ενημερωθεί μόνο ως προς το βάρος και τις διαστάσεις, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας, σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, για δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, ο αιτών έχει στη διάθεσή του ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών τη στιγμή της πραγματοποίησης και υπάρχει διαβεβαίωση ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν. Οι μελέτες αυτές παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας), ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα). Επιπλέον, πρέπει να διενεργούνται δοκιμές φωτοσταθερότητας, ανάλογα με την περίπτωση.

Β.Π.α.5. Μεταβολή στη συγκέντρωση μιας εφάπαξ δόσης παραντερικού προϊόντος, όταν η ποσότητα της δραστικής ουσίας ανά δόση (δηλαδή η περιεκτικότητα σε δραστική ουσία) παραμένει η ίδια.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II
Β.Π.α.6. Κατάργηση του περιέκτη διαλύτη/αραιωτικού μέσου από τη συσκευασία	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1, 2	IB

Δικαιολογητικά

1. Αιτιολόγηση για την κατάργηση, συμπεριλαμβανομένης δήλωσης σχετικά με τα εναλλακτικά μέσα που διαθέτει ο ενδιαφερόμενος για την απόκτηση του διαλύτη/αραιωτικού μέσου, ώστε να είναι ασφαλής και αποτελεσματική η χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

B.II.β) Παρασκευή

B.II.β.1. Αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου παρασκευής για μέρος ή το σύνολο της διεργασίας παρασκευής του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Χώρος δευτεροβάθμιας συσκευασίας	1, 2	1,3, 8	IA_{IN}
β) Χώρος πρωτοβάθμιας συσκευασίας	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA_{IN}
γ) Χώρος όπου πραγματοποιούνται εργασίες παρασκευής, πλην της έγκρισης παρτίδων, του ελέγχου παρτίδων και της δευτεροβάθμιας συσκευασίας, για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.			II
δ) Χώρος που απαιτεί μια προκαταρκτική ή ειδική επιθεώρηση του προϊόντος			II
ε) Χώρος όπου πραγματοποιούνται εργασίες παρασκευής, πλην της έγκρισης παρτίδων, του ελέγχου παρτίδων, της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας συσκευασίας, για μη στείρα φαρμακευτικά προϊόντα.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
στ) Χώρος όπου πραγματοποιούνται εργασίες παρασκευής, πλην της έγκρισης παρτίδων, του ελέγχου παρτίδων και της δευτεροβάθμιας συσκευασίας, για στείρα φαρμακευτικά προϊόντα με τη χρήση ασηπτικής μεθόδου, αποκλεισμένων βιολογικών/ανοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων.		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Όροι

1. Ικανοποιητική επιθεώρηση τα τελευταία τρία χρόνια από υπηρεσία επιθεώρησης ενός από τα κράτη μέλη του EOX ή μιας χώρας η οποία έχει συνάψει με την ΕΕ και εφαρμόζει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης για ορθή παρασκευαστική πρακτική.
2. Χώρος κατάλληλα εγκεκριμένος (για την παρασκευή της φαρμακοτεχνικής μορφής ή του προϊόντος).
3. Το συγκεκριμένο προϊόν δεν είναι στείρο.
4. Ανάλογα με την περίπτωση, για παράδειγμα για εναιωρήματα και γαλακτώματα, διατίθεται σύστημα επικύρωσης ή η επικύρωση της διεργασίας στον νέο χώρο έχει διεξαχθεί επιτυχώς σύμφωνα με το τρέχον πρωτόκολλο σε τρεις τουλάχιστον παρτίδες παραγωγικής κλίμακας.
5. Το συγκεκριμένο προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.

Δικαιολογητικά

1. Στοιχεία που αποδεικνύουν ότι ο προτεινόμενος χώρος είναι κατάλληλα εγκεκριμένος για τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή ή προϊόν, δηλαδή:

Για χώρο παρασκευής εντός του EOX: αντίγραφο της τρέχουσας έγκρισης παρασκευής. Θα αρκεί παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMP μόλις λειτουργήσει η δημόσια έκδοση.

Για ένα χώρο παρασκευής εκτός του EOX, όταν υφίσταται και εφαρμόζεται συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής μεταξύ της εν λόγω τρίτης χώρας και της ΕΕ: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής εντός 3 τουλάχιστον ετών από τη σχετική αρμόδια αρχή.

Για χώρο παρασκευής εκτός του EOX, όταν δεν υφίσταται τέτοια συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής εντός 3 τουλάχιστον ετών από μια υπηρεσία επιθεώρησης κράτους μέλους του EOX. Θα αρκεί παραπομπή στη βάση δεδομένων EudraGMP μόλις λειτουργήσει η δημόσια έκδοση.
2. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να αναφέρονται οι συγκεκριμένοι αριθμοί παρτίδας, το αντίστοιχο μέγεθος παρτίδας και η ημερομηνία παρασκευής των παρτίδων (3) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη επικύρωσης και να παρουσιάζονται τα δεδομένα της επικύρωσης, ή να υποβάλλεται το πρωτόκολλο (σύστημα) επικύρωσης.
3. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνονται σαφώς οι παρασκευαστές του τρέχοντος («present») και του προτεινόμενου («proposed») προϊόντος, όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης (μέρος IA).
4. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για την έγκριση κυκλοφορίας και τον χρόνο διατήρησης, ανάλογα με την περίπτωση.
5. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για μια παρτίδα παραγωγής και δύο παρτίδες πιλοτικής κλίμακας κατά προσομοίωση της διεργασίας παρασκευής (ή δύο παρτίδων παραγωγής) και συγκρίσιμα δεδομένα για τρεις τουλάχιστον παρτίδες από τον προηγούμενο χώρο. Πρέπει να παρέχονται στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες παρτίδες παραγωγής, εάν ζητηθεί, ή να αναφέρονται σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).

6. Για ημιστερέα και υγρά προϊόντα όπου η δραστική ουσία είναι παρούσα σε μη διαλελυμένη μορφή, κατάλληλα δεδομένα επικύρωσης, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής απεικόνισης της κατανομής και της μορφολογίας του μεγέθους σωματιδίων.
7. i) Εάν στον νέο χώρο παρασκευής η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη — Δήλωση του ειδικευμένου προσώπου που είναι υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων ότι η δραστική ουσία παρασκευάζεται σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες, όπως έχουν εκδοθεί από την Ένωση.
- ii) Επιπλέον, εάν ο νέος χώρος παρασκευής βρίσκεται εντός του ΕΟΧ και η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη — Δήλωση του ειδικευμένου προσώπου που είναι υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων ότι η δραστική ουσία παρασκευάζεται σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες, όπως έχουν εκδοθεί από την Ένωση.
8. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
9. Εάν ο χώρος παρασκευής και ο χώρος πρωτοβάθμιας συσκευασίας είναι διαφορετικοί, οι συνθήκες μεταφοράς και χύδην αποθήκευσης πρέπει να διευκρινίζονται και να επικυρώνονται.

Σημειώσεις: Στην περίπτωση μεταβολής στο χώρο παρασκευής ή στην περίπτωση νέου χώρου παρασκευής σε χώρα εκτός του ΕΟΧ για την οποία δεν υφίσταται συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής με την ΕΕ, συνιστάται στους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας να συμβουλευθούν τις αρμόδιες αρχές προτού υποβάλουν κοινοποίηση και να παρέχουν πληροφορίες για τυχόν προηγούμενη επιθεώρηση από κράτος μέλος του ΕΟΧ τα τελευταία 2-3 χρόνια ή/και τυχόν προγραμματισμένη επιθεώρηση(-εις), αναφέροντας μεταξύ άλλων την ημερομηνία της επιθεώρησης, την κατηγορία του επιθεωρούμενου προϊόντος, την εποπτική αρχή και τυχόν άλλες σχετικές πληροφορίες. Με τον τρόπο αυτό θα διευκολυνθεί η επιθεώρηση ορθής παρασκευαστικής πρακτικής από μια υπηρεσία επιθεώρησης κράτους μέλους, εάν χρειαστεί.

Δηλώσεις του ΕΠ σε σχέση με τις δραστικές ουσίες

Οι κάτοχοι της άδειας παρασκευής υποχρεώνονται να χρησιμοποιούν μόνο ως πρώτες ύλες δραστικές ουσίες που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική, οπότε αναμένεται από τους κατόχους της άδειας παρασκευής δήλωση σύμφωνα με την οποία χρησιμοποιούν την εν λόγω δραστική ουσία ως πρώτη ύλη. Επίσης, επειδή το ΕΠ που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση παρτίδας αναλαμβάνει τη συνολική ευθύνη για κάθε παρτίδα, αναμένεται πρόσθετη δήλωση από το αρμόδιο ΕΠ για την πιστοποίηση παρτίδας, όταν ο χώρος έγκρισης παρτίδων είναι διαφορετικός από τον ανωτέρω.

Σε πολλές περιπτώσεις εμπλέκεται μόνον ένας κάτοχος άδειας παρασκευής και, συνεπώς, απαιτείται μόνο μία δήλωση. Ωστόσο, όταν εμπλέκονται περισσότεροι κάτοχοι άδειας παρασκευής, αντί για πολλές δηλώσεις, μπορεί να γίνει δεκτό να παρέχεται μόνο μία δήλωση υπογεγραμμένη από ένα ΕΠ. Αυτό θα γίνεται δεκτό υπό τις εξής προϋποθέσεις:

Στη δήλωση καθίσταται σαφές ότι υπογράφεται εκ μέρους όλων των εμπλεκόμενων ΕΠ.

Οι ρυθμίσεις βασίζονται σε τεχνική συμφωνία όπως περιγράφεται στο κεφάλαιο 7 του οδηγού ορθής παρασκευαστικής πρακτικής και το ΕΠ που προσκομίζει τη δήλωση είναι το πρόσωπο που ορίζεται στη συμφωνία ως ειδικότερα υπεύθυνο για τη συμμόρφωση του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας με την ορθή παρασκευαστική πρακτική. Σημείωση: Οι ρυθμίσεις αυτές υπόκεινται σε επιθεώρηση από τις αρμόδιες αρχές.

Υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι ο κάτοχος της άδειας παρασκευής έχει στη διάθεση του ένα ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με το άρθρο 41 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 45 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, το οποίο είναι εγκατεστημένο στον ΕΟΧ. Συνεπώς, οι δηλώσεις από προσωπικό που απασχολούν οι παρασκευαστές σε τρίτες χώρες, μεταξύ άλλων και προσωπικό που είναι εγκατεστημένο σε χώρες-εταίρους της συμφωνίας αμοιβαίας αναγνώρισης, δεν είναι δεκτές.

Σύμφωνα με το άρθρο 46α παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 50α της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, η παρασκευή περιλαμβάνει την πλήρη ή μερική παρασκευή, την εισαγωγή, την κατάμηση, τη συσκευασία ή την παρουσίαση που προηγούνται της ενσωμάτωσης της ουσίας σε φάρμακο, περιλαμβανομένης της επανασυσκευασίας και της επανασήμανσης που πραγματοποιούνται από τον χονδρέμπορο.

Δεν απαιτείται δήλωση για το αίμα ή συστατικά του αίματος που υπόκεινται στις απαιτήσεις της οδηγίας 2002/98/ΕΚ.

Β.ΙΙ.β.2. Μεταβολή των ρυθμίσεων για την έγκριση παρτίδων και τις δοκιμές ελέγχου της ποιότητας του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Αντικατάσταση ή προσθήκη χώρου όπου πραγματοποιούνται οι δοκιμές/ο έλεγχος των παρτίδων	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
β) Αντικατάσταση ή προσθήκη παρασκευαστή υπεύθυνου για την έγκριση παρτίδων			
1. Δεν περιλαμβάνονται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Περιλαμβάνονται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
3. Περιλαμβάνονται οι δοκιμές/ο έλεγχος παρτίδων για ένα βιολογικό/ανοσολογικό προϊόν και μία από τις μεθόδους δοκιμών που διενεργούνται στον εν λόγω χώρο είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος.			II

Όροι

1. Ο παρασκευαστής που είναι υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων πρέπει να είναι εγκατεστημένος εντός του ΕΟΧ.
2. Ο χώρος είναι κατάλληλα εγκεκριμένος.
3. Το προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.
4. Η μεταφορά της μεθόδου από τον παλαιό στον νέο χώρο ή στο νέο εργαστήριο δοκιμών έχει ολοκληρωθεί επιτυχώς.

Δικαιολογητικά

1. Για έναν χώρο παρασκευής εντός του ΕΟΧ: Να επισυνάπτεται αντίγραφο της άδειας/αδειών παρασκευής ή, όταν δεν υπάρχει άδεια παρασκευής, πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την ορθή παρασκευαστική πρακτική, το οποίο να έχει εκδοθεί εντός των τελευταίων 3 ετών από τη σχετική αρμόδια αρχή.

Για έναν χώρο παρασκευής εκτός του ΕΟΧ, όταν υφίσταται και εφαρμόζεται συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης ορθής παρασκευαστικής πρακτικής μεταξύ της εν λόγω τρίτης χώρας και της ΕΕ: πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, το οποίο έχει εκδοθεί εντός 3 τουλάχιστον ετών από τη σχετική αρμόδια αρχή. Όταν δεν υπάρχει τέτοια συμφωνία, πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που έχει εκδοθεί εντός των 3 τελευταίων ετών από μια αρμόδια αρχή της ΕΕ/του ΕΟΧ.

2. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνονται σαφώς οι παρασκευαστές του τρέχοντος («present») και του προτεινόμενου («proposed») προϊόντος, όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης (μέρος ΙΑ).
3. Για την κεντρική διαδικασία μόνο: στοιχεία επικοινωνίας του νέου προσώπου που είναι αρμόδιο για την επικοινωνία στον ΕΟΧ σε περίπτωση ελαττωματικού προϊόντος και για την ανάκλησή του, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Δήλωση του ειδικευμένου προσώπου (ΕΠ) που είναι υπεύθυνο για την πιστοποίηση παρτίδων, σύμφωνα με την οποία ο παρασκευαστής(-ές) της δραστικής ουσίας που αναφέρονται στην άδεια κυκλοφορίας λειτουργούν σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες. Μία μόνο δήλωση μπορεί να γίνει δεκτή υπό ορισμένες προϋποθέσεις – βλέπε τη σημείωση για την τροποποίηση Β.Π.β.1.
5. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.

Β.Π.β.3. Μεταβολή στη διεργασία παρασκευής του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μεταβολή ήσσονος σημασίας της διεργασίας παρασκευής στερεής φαρμακοτεχνικής μορφής άμεσης αποδέσμευσης που χορηγείται από το στόμα ή πόσιμων διαλυμάτων	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	ΙΑ
β) Σημαντικές μεταβολές στη διεργασία παρασκευής, οι οποίες μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου			II
γ) Το προϊόν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν και η μεταβολή απαιτεί αξιολόγηση της συγκρισιμότητας.			II
δ) Εισάγεται μη τυποποιημένη μέθοδος αποστείρωσης κατά το τελικό στάδιο της διεργασίας			II
ε) Χρήση περίσσειας δραστικής ουσίας ή αύξηση της ήδη χρησιμοποιούμενης περίσσειας			II
στ) Μεταβολή ήσσονος σημασίας στη διεργασία παρασκευής ενός υδατικού πόσιμου εναιωρήματος.		1, 2, 4, 6, 7, 8	ΙΒ

Όροι

1. Καμία μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά προσμειξών ή στις φυσικοχημικές ιδιότητες.
2. Το εν λόγω προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν ή φάρμακο φυτικής προέλευσης.
3. Η αρχή παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων των διαφόρων βαθμίδων της παρασκευής, παραμένει αμετάβλητη, π.χ. όσον αφορά ενδιάμεσα στάδια της μεταποίησης, και δεν υπάρχουν μεταβολές σε κανέναν διαλύτη που χρησιμοποιείται στην παρασκευή.
4. Η τρέχουσα καταχωρισμένη διεργασία πρέπει να επαληθεύεται με σχετικούς ελέγχους κατά τη διεργασία και δεν απαιτείται καμία αλλαγή (διεύρυνση ή κατάργηση των ορίων) για τους ελέγχους αυτούς.
5. Οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος ή των ενδιάμεσων είναι αμετάβλητες.
6. Η νέα διεργασία πρέπει να καταλήξει σε ταυτόσημο προϊόν ως προς όλες τις πτυχές της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.
7. Έχουν ξεκινήσει σχετικές μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για μία τουλάχιστον πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας παρτίδα και δεδομένα σταθερότητας τριών τουλάχιστον μηνών βρίσκονται στη διάθεση του αιτούντος. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης άμεσης σύγκρισης της παρούσας διεργασίας και της νέας διεργασίας.

2. Για τα ημιστερεά και υγρά προϊόντα στα οποία η δραστική ουσία είναι παρούσα σε μη διαλελυμένη μορφή: κατάλληλη επικύρωση της μεταβολής, συμπεριλαμβανομένης της μικροσκοπικής απεικόνισης σωματιδίων για τον έλεγχο ορατών μεταβολών στη μορφολογία· συγκριτικά δεδομένα για την κατανομή μεγέθους με κατάλληλη μέθοδο.
3. Για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές: στοιχεία για τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας μιας αντιπροσωπευτικής παρτίδας παραγωγής και συγκριτικά στοιχεία για τις τρεις τελευταίες παρτίδες από την προηγούμενη διεργασία· εάν ζητηθεί, πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής, ή να αναφέρονται σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα). Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
4. Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα (ανάλογα αν πρόκειται για φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση).
5. Σε περίπτωση μεταβολής στη διεργασία αποστείρωσης, πρέπει να παρέχονται στοιχεία επικύρωσης.
6. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για την έγκριση κυκλοφορίας και τον χρόνο διατήρησης.
7. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων (σε μορφότυπο συγκριτικού πίνακα) για μία τουλάχιστον παρτίδα παρασκευασμένη με την τρέχουσα εγκεκριμένη και την προτεινόμενη διεργασία. Στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής πρέπει να διατίθενται μόλις ζητηθούν και να αναφέρονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).
8. Δήλωση σύμφωνα με την οποία έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας υπό συνθήκες ICH (με αναφορά των συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας) και οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί για τουλάχιστον μία παρτίδα πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος τη στιγμή της κοινοποίησης και τα χαρακτηριστικά σταθερότητας είναι παρόμοια με την τρέχουσα καταγεγραμμένη κατάσταση. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Β.Π.β.4. Μεταβολή του μεγέθους παρτίδας (περιλαμβανομένου του εύρους μεγέθους παρτίδας) του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Έως και δεκαπλάσια σε σύγκριση με το τρέχον εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
β) Έως και δεκαπλάσια μείωση	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
γ) Η μεταβολή απαιτεί αξιολόγηση της συγκρισιμότητας ενός βιολογικού/ανοσολογικού φαρμακευτικού προϊόντος.			II
δ) Η μεταβολή αφορά όλες τις άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές που παρασκευάζονται με σύνθετες διεργασίες παρασκευής			II
ε) Υπερδεκαπλάσια αύξηση σε σύγκριση με το τρέχον εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας για άμεση αποδέσμευση		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
στ) Η κλίμακα για ένα βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν αυξάνεται/μειώνεται χωρίς αλλαγή της διεργασίας (π.χ. διπλασιασμός της γραμμής παραγωγής).		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν αφορά την αναπαραγωγιμότητα ή/και τη συνοχή του προϊόντος.
2. Η μεταβολή αφορά τις συνήθεις φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης που χορηγούνται από το στόμα ή προϊόντα με βάση μη στεία υγρά.
3. Τυχόν μεταβολές της μεθόδου παρασκευής ή/και των ελέγχων κατά τη διεργασία είναι αυτές που απαιτούνται από τη μεταβολή του μεγέθους παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους.
4. Διατίθεται σχέδιο επικύρωσης ή η επικύρωση της παρασκευής έχει διεξαχθεί επιτυχώς σύμφωνα με το τρέχον πρωτόκολλο για τρεις τουλάχιστον παρτίδες με το προτεινόμενο νέο μέγεθος παρτίδας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.
5. Το εν λόγω προϊόν δεν είναι βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν.
6. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι το αποτέλεσμα απροσδόκτων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.
7. Το τρέχον εγκεκριμένο μέγεθος παρτίδας δεν εγκρίθηκε με τροποποίηση τύπου IA.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο του μέρους 6B του NTA για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

2. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων (σε μορφότυπο συγκριτικού πίνακα) για μία τουλάχιστον παρτίδα παραγωγής παρασκευασμένη με το τρέχον εγκεκριμένο και το προτεινόμενο μέγεθος. Στοιχεία παρτίδων για τις δύο επόμενες πλήρεις παρτίδες παραγωγής πρέπει να διατίθενται μόλις ζητηθούν και να αναφέρονται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).
3. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για την έγκριση κυκλοφορίας και τον χρόνο διατήρησης.
4. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να αναφέρονται οι αριθμοί παρτίδας, το αντίστοιχο μέγεθος παρτίδας και η ημερομηνία παρασκευής των παρτίδων (≥ 3) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη επικύρωσης και να υποβάλλεται το πρωτόκολλο (σύστημα) επικύρωσης.
5. Πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα επικύρωσης.
6. Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε μία τουλάχιστον παρτίδα πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα παρασχεθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα). Για τα βιολογικά/ανοσολογικά προϊόντα: δήλωση ότι δεν απαιτείται αξιολόγηση της συγκρισιμότητας.

Β.Π.β.5. Μεταβολή των δοκιμών κατά τη διεργασία ή των ορίων που εφαρμόζονται κατά την παρασκευή του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων κατά τη διεργασία	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Προσθήκη νέων δοκιμών και ορίων	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
γ) Κατάργηση δοκιμής με αμελητέα σημασία κατά τη διεργασία	1, 2	1, 2, 6	IA
δ) Κατάργηση μιας δοκιμής κατά τη διεργασία, που μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			II
ε) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων IPC, η οποία μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			II
στ) Προσθήκη ή αντικατάσταση μιας δοκιμής κατά τη διεργασία ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II).
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκτων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προορισθείσας πρόσμειξης-μεταβολή των ορίων συνολικών προσμειξέων.
3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ούτε τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
6. Η νέα μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος, ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο του μέρους 6B του NTA για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων δοκιμών κατά τη διεργασία και ορίων.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) του τελικού προϊόντος για όλες τις παραμέτρους των προδιαγραφών.
5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα που έχει παρασκευαστεί με τη χρήση τρεχουσών και νέων δοκιμών κατά τη διεργασία. Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
6. Ατιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
7. Ατιολόγηση των νέων δοκιμών και ορίων κατά τη διεργασία.

B.II.γ) Έλεγχος των εκδόχων

B.II.γ.1. Μεταβολή στις παραμέτρους των προδιαγραφών ή/και των ορίων ενός εκδόχου	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
γ) Κατάργηση παραμέτρου προδιαγραφής με αμελητέα σημασία (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	1, 2	1, 2, 7	IA
δ) Μεταβολή εκτός του εύρους των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών			II
ε) Κατάργηση παραμέτρου προδιαγραφής που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			II
στ) Προσθήκη ή αντικατάσταση (εξαιρουμένου βιολογικού ή ανοσολογικού προϊόντος) μιας παραμέτρου προδιαγραφών ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II).
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης μεταβολή των ορίων συνολικών προσμειξών
3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
6. Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).
7. Η μεταβολή δεν αφορά γονιδιοτοξική πρόσμειξη.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο του μέρους 6B του NTA για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικά έκδοχα) του εκδόχου για όλες τις παραμέτρους των προδιαγραφών.
5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα που περιέχει το έκδοχο σε συμμόρφωση με την τρέχουσα και προτεινόμενη προδιαγραφή. Για τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
6. Αιτιολόγηση για τη μη υποβολή νέας μελέτης βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες για τη βιοδιαθεσιμότητα (για τα φάρμακα για ανθρώπινη ή κτηνιατρική χρήση), εάν χρειάζεται.
7. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
8. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

B.II.γ.2. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για ένα έκδοχο	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολές σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	5	1	IA
γ) Αντικατάσταση βιολογικής/ανοσολογικής/ανοσοχημικής μεθόδου δοκιμής ή μιας μεθόδου με τη χρήση βιολογικού αντιδραστηρίου			II

δ) Άλλες μεταβολές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)		1, 2	IB
---	--	------	----

Όροι

- Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.
- Δεν υπήρξαν αλλαγές στα όρια των συνολικών προσμειξεων· δεν έχουν ανιχνευτεί απροσδιόριστες προσμειξεις.
- Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).
- Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ή μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).
- Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

- Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης, περιλήψης των δεδομένων επικύρωσης, αναθεωρημένων προδιαγραφών για προσμειξεις (εάν έχει εφαρμογή).
- Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

Β.Π.γ.3. Μεταβολή της πηγής ενός εκδόχου ή αντιδραστηρίου με κίνδυνο ΜΣΕ	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Από πρώτη ύλη που παρουσιάζει κίνδυνο για ΜΣΕ σε ύλη φυτικής ή συνθετικής προέλευσης			
1. Για έκδοχα ή αντιδραστήρια που δεν χρησιμοποιούνται στην παρασκευή βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας ή σε βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν	1	1	IA
2. Για έκδοχα ή αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή βιολογικής/ανοσολογικής δραστικής ουσίας ή σε βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν		1, 2	IB
β) Μεταβολή ή εισαγωγή πρώτης ύλης που παρουσιάζει κίνδυνο ΜΣΕ ή αντικατάσταση μιας ύλης που παρουσιάζει κίνδυνο ΜΣΕ από μια διαφορετική πρώτη ύλη που παρουσιάζει κίνδυνο για ΜΣΕ, μη καλυπτόμενη από πιστοποιητικό καταλληλότητας για ΜΣΕ			II

Όροι

- Οι προδιαγραφές για την έγκριση για κυκλοφορία του εκδόχου και του τελικού προϊόντος καθώς και οι προδιαγραφές για τον χρόνο διατήρησης παραμένουν αμετάβλητες.

Δικαιολογητικά

- Δήλωση από τον παρασκευαστή ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας της πρώτης ύλης ότι αυτή η πρώτη ύλη είναι καθαρά φυτική ή συνθετική.
- Μελέτη ισοδυναμίας των πρώτων υλών και του αντικτύπου στην παραγωγή του τελικού υλικού και του αντικτύπου στη συμπεριφορά (π.χ. χαρακτηριστικά διαλυτότητας) του τελικού προϊόντος.

Β.Π.γ.4. Μεταβολή στη σύνθεση ή ανάκτηση ενός εκδόχου εκτός φαρμακοποιίας (όταν περιγράφεται στον φάκελο)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολή στη σύνθεση ή ανάκτηση ενός εκδόχου εκτός φαρμακοποιίας	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
β) Υπάρχει επίδραση στις προδιαγραφές ή μεταβολή στις φυσικοχημικές ιδιότητες του εκδόχου που μπορεί να επιδρά στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.			II
γ) Το έκδοχο είναι βιολογική/ανοσολογική ουσία.			II

Όροι

1. Ο τρόπος σύνθεσης και οι προδιαγραφές είναι αμετάβλητα και δεν αλλάζουν τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων (εξαιρουμένων υπολειπόμενων διαλυτών, υπό την προϋπόθεση ότι ελέγχονται σύμφωνα με τα όρια V)ICH), ούτε αλλάζουν οι φυσικοχημικές ιδιότητες.
2. Αποκλείονται τα επικουρικά.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Στοιχεία από την ανάλυση παρτίδων (σε συγκριτικό πίνακα) για τουλάχιστον δύο παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα) που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με την τρέχουσα εγκεκριμένη και την προτεινόμενη διεργασία.
3. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για δύο τουλάχιστον παρτίδες (ελάχιστη πιλοτική κλίμακα). Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
4. Αντίγραφο των εγκεκριμένων και νέων (εάν έχει εφαρμογή) προδιαγραφών για το έκδοχο.

B.II.δ) Έλεγχος του τελικού προϊόντος

B.II.δ.1. Μεταβολή στις παραμέτρους των προδιαγραφών ή/και των ορίων του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών για φαρμακευτικά προϊόντα που υπόκεινται σε επίσημη έγκριση παρτίδων	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
γ) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
δ) Κατάργηση μιας παραμέτρου προδιαγραφής με αμελητέα σημασία (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	1, 2	1, 2, 6	IA
ε) Μεταβολή εκτός του εύρους των εγκεκριμένων ορίων προδιαγραφών			II
στ) Κατάργηση μιας παραμέτρου προδιαγραφής που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα του τελικού προϊόντος			II
ζ) Προσθήκη ή αντικατάσταση (εξαιρουμένου βιολογικού ή ανοσολογικού προϊόντος) μιας παραμέτρου προδιαγραφών ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II).
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκτων συμβάντων κατά την παρασκευή π.χ. νέας μη προσδιορισθείσας πρόσμειξης-μεταβολή των ορίων συνολικών προσμείξεων.
3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ούτε τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
6. Η μέθοδος δοκιμής δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ή μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο για βιολογική δραστική ουσία.
7. Η μεταβολή δεν αφορά γονιδιοτοξική πρόσμειξη.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.

4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες παραγωγής (3 παρτίδες παραγωγής για βιολογικές ουσίες, εκτός κι αν δικαιολογείται κάτι άλλο) του τελικού προϊόντος για όλες τις παραμέτρους των προδιαγραφών.
5. Ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία των χαρακτηριστικών διαλυτότητας για το τελικό προϊόν για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα σε συμμόρφωση με την τρέχουσα και προτεινόμενη προδιαγραφή. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.
6. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
7. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

Β.ΙΙ.δ.2. Μεταβολή στη διαδικασία δοκιμής για το τελικό προϊόν	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	1, 2, 3, 4	1,2	IA
β) Κατάργηση μιας διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	4	1	IA
γ) Αντικατάσταση μιας βιολογικής/ανοσολογικής/ανοσοχημικής μεθόδου δοκιμής ή μιας μεθόδου με τη χρήση βιολογικού αντιδραστηρίου.			II
δ) Άλλες αλλαγές σε μια διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)		1, 2	IB

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.
2. Δεν υπήρξαν αλλαγές στα όρια συνολικών προσμειξών· δεν έχουν ανιχνευτεί απροσδιόριστες προσμειξείς.
3. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).
4. Η μέθοδος δοκιμών δεν είναι βιολογική/ανοσολογική/ανοσοχημική μέθοδος ούτε μέθοδος που χρησιμοποιεί βιολογικό αντιδραστήριο (δεν περιλαμβάνει τυποποιημένες μικροβιολογικές μεθόδους της φαρμακοποιίας).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης, περιληψής των δεδομένων επικύρωσης, αναθεωρημένων προδιαγραφών για προσμειξείς (εάν έχει εφαρμογή).
2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

Β.ΙΙ.δ.3. Τροποποιήσεις που αφορούν την εισαγωγή αποδέσμευσης σε πραγματικό χρόνο ή παραμετρικής αποδέσμευσης στην Παρασκευή του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II

Δικαιολογητικά

B.II.ε) Σύστημα κλεισίματος περιέκτη

Β.ΙΙ.ε.1. Μεταβολή στη στοιχειώδη συσκευασία του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση			
1. Στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Ημιστερεές και μη στερείρες υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Στείρα φαρμακευτικά προϊόντα και βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα			II
4. Η μεταβολή αφορά λιγότερο προστατευτική συσκευασία όταν συνοδεύεται από αλλαγές στις συνθήκες αποθήκευσης ή/και μείωση του χρόνου διατήρησης.			II

β) Είδος περιέκτη			
1. Στερεές, ημιστερεές και μη στείρες υγρές φαρμακοτεχνικές μορφές		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Στείρα φαρμακευτικά προϊόντα και βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα			II

Όροι

1. Η μεταβολή αφορά μόνο το ίδιο είδος περιέκτη/συσκευασίας (π.χ. από blister σε blister).
2. Το προτεινόμενο υλικό συσκευασίας πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμο με το εγκεκριμένο υλικό ως προς τις σχετικές ιδιότητές του.
3. Σχετικές μελέτες σταθερότητας έχουν ξεκινήσει υπό συνθήκες ICH (Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση), οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε τουλάχιστον δύο παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας και ο αιτών διαθέτει ικανοποιητικά στοιχεία τριών τουλάχιστον μηνών τη στιγμή της υλοποίησης. Ωστόσο, εάν η προτεινόμενη συσκευασία είναι πιο ανθεκτική από την υφιστάμενη συσκευασία, π.χ. παχύτερη συσκευασία του blister, τα στοιχεία σταθερότητας τριών μηνών δεν χρειάζεται να είναι διαθέσιμα. Οι μελέτες αυτές πρέπει να έχουν ολοκληρωθεί και τα στοιχεία να παρασχεθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.
2. Κατάλληλα δεδομένα για τη νέα συσκευασία (συγκριτικά δεδομένα για τη διαπερατότητα από O₂, CO₂, υγρασία).
3. Ανάλογα με την περίπτωση, πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για το ότι δεν υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ περιεχομένου και υλικού συσκευασίας (π.χ. δεν υφίσταται μετανάστευση των συστατικών του προτεινόμενου υλικού στο περιεχόμενο ούτε απώλεια των συστατικών του προϊόντος στη συσκευασία) και να επιβεβαιώνεται ότι το υλικό συμμορφώνεται με τις σχετικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας ή της νομοθεσίας της Ένωσης για τα πλαστικά υλικά και αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με τρόφιμα.
4. Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας), ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης και, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία, δεν υπήρχε πρόβλημα. Διαβεβαιώνεται, επίσης, ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).
5. Παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών σταθερότητας που διεξήχθησαν υπό συνθήκες ICH, για τις σχετικές παραμέτρους σταθερότητας, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής ή βιομηχανικής κλίμακας, καλύπτοντας περίοδο τουλάχιστον 3 μηνών, και σχετική διαβεβαίωση ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρώνονται και τα στοιχεία θα παρέχονται αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης ή δυνητικής απόκλισης από τις προδιαγραφές στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).
6. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών της στοιχειώδους συσκευασίας, εάν έχει εφαρμογή.
7. Δείγματα του κλεισίματος/νέου περιέκτη, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε ΝΤΑ, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη/ΕΜΕΑ).

Σημείωση: Για το Β.ΙΙ.ε.1.β), υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι τυχόν μεταβολή που έχει ως αποτέλεσμα «νέα φαρμακοτεχνική μορφή» απαιτεί την υποβολή μιας αίτησης επέκτασης.

Β.ΙΙ.ε.2. Μεταβολή των παραμέτρων της προδιαγραφής ή/και των ορίων της στοιχειώδους συσκευασίας του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
γ) Κατάργηση αμελητέας σημασίας παραμέτρου προδιαγραφής (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)	1, 2	1, 2, 5	IA
δ) Προσθήκη ή αντικατάσταση μιας παραμέτρου προδιαγραφής ως αποτέλεσμα προβλήματος ασφάλειας ή ποιότητας		1, 2, 3, 4, 6	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου ΙΙ).
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκτων συμβάντων κατά την παρασκευή.
3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμής παραμένει η ίδια ή οι αλλαγές στη διαδικασία δοκιμής είναι ήσσονος σημασίας.

5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και στοιχεία επικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες της στοιχειώδους συσκευασίας για κάθε παράμετρο των προδιαγραφών.
5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
6. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

Β.Π.ε.3. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για τη στοιχειώδη συσκευασία του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσσονος σημασίας αλλαγές σε μια εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	1, 2, 3	1, 2	IA
β) Άλλες αλλαγές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)	1, 3, 4	1, 2	IA
γ) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	5	1	IA

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.
2. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια (π.χ. αλλαγή στο μήκος της στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικό είδος στήλης ή διαφορετική μέθοδος).
3. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ούτε τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
4. Η δραστική ουσία/το τελικό προϊόν δεν είναι βιολογικά/ανοσολογικά.
5. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περιλήψης των δεδομένων επικύρωσης.
2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

Β.Π.ε.4. Μεταβολή στο σχήμα ή τις διαστάσεις του περιέκτη ή στο κλείσιμο (στοιχειώδης συσκευασία)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μη στείρα φαρμακευτικά προϊόντα	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
β) Η μεταβολή στο σχήμα ή τις διαστάσεις αφορά θεμελιώδες στοιχείο του υλικού συσκευασίας, που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην παράδοση, τη χρήση, την ασφάλεια ή τη σταθερότητα του φαρμάκου.			II
γ) Στείρα φαρμακευτικά προϊόντα		1, 2, 3, 4	IB

Όροι

1. Καμία μεταβολή στην ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση του περιέκτη.
2. Η μεταβολή δεν αφορά θεμελιώδες στοιχείο του υλικού συσκευασίας, το οποίο επηρεάζει τη χορήγηση ή τη χρήση του προϊόντος.
3. Σε περίπτωση μεταβολής του ελεύθερου χώρου ή μεταβολής στη σχέση επιφάνειας/όγκου, έχουν ξεκινήσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και οι σχετικές παράμετροι σταθερότητας έχουν αξιολογηθεί σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας (τρεις για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή βιομηχανικής κλίμακας και στη διάθεση του αιτούντα υπάρχουν στοιχεία σταθερότητας τριών τουλάχιστον μηνών (έξι μηνών για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα). Διαβεβαιώνεται, επίσης, ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της εγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων: περιγραφής, λεπτομερούς σχεδίου και σύνθεσης του περιέκτη ή υλικού κλεισίματος, και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.
2. Δείγματα του νέου κλεισίματος/περιέκτη, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε ανακοίνωση προς τους αιτούντες, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).
3. Έχουν διεξαχθεί μελέτες επανεπικύρωσης στην περίπτωση στειρών προϊόντων που έχουν υποστεί αποστείρωση κατά το τελικό στάδιο της διεργασίας. Πρέπει να αναφέρονται οι αριθμοί παρτίδας για τις παρτίδες που χρησιμοποιήθηκαν σε μελέτες επανεπικύρωσης, ανάλογα με την περίπτωση.
4. Στην περίπτωση μεταβολής στον ελεύθερο χώρο ή μεταβολής στη σχέση επιφάνειας/όγκου, δήλωση ότι οι απαιτούμενες μελέτες σταθερότητας ξεκίνησαν υπό συνθήκες ICH (με ένδειξη συγκεκριμένων αριθμών παρτίδας) και ότι ο αιτών είχε στη διάθεσή του, όπως αρμόζει, τα απαιτούμενα ελάχιστα ικανοποιητικά στοιχεία σταθερότητας τη στιγμή της υλοποίησης για κοινοποίηση τύπου IA και τη στιγμή της υποβολής κοινοποίησης τύπου IB, και ότι σύμφωνα με τα διαδίστα στοιχεία δεν υπήρχε πρόβλημα. Πρέπει επίσης να δίνεται διαβεβαίωση για το ότι οι μελέτες αυτές θα ολοκληρωθούν και τα στοιχεία θα δοθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές, σε περίπτωση απόκλισης από τις προδιαγραφές ή δυνητικής απόκλισης στο τέλος της συγκεκριμένης περιόδου διατήρησης (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Β.Π.ε.5. Μεταβολή στο μέγεθος συσκευασίας του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μεταβολή του αριθμού των μονάδων (π.χ. δισκία, φύσιγγες, κ.τ.λ.) σε μια συσκευασία			
1. Μεταβολή εντός του εύρους των τρεχόντων εγκεκριμένων μεγεθών συσκευασίας	1, 2	1, 3	IA_{IN}
2. Μεταβολή εκτός του εύρους των τρεχόντων εγκεκριμένων μεγεθών συσκευασίας		1, 2, 3	IB
β) Κατάργηση μεγέθους συσκευασίας	3	1, 2	IA
γ) Μεταβολή του βάρους πλήρωσης/όγκου πλήρωσης των στειρών παρεντερικών φαρμάκων πολλαπλών δόσεων (ή εφάπαξ δόσης, μερικής χρήσης) και των βιολογικών/ανοσολογικών παρεντερικών φαρμάκων πολλαπλών δόσεων.			II
δ) Μεταβολή του βάρους πλήρωσης/όγκου πλήρωσης μη παρεντερικών μορφών πολλαπλών δόσεων (ή εφάπαξ δόσης, μερικής χρήσης)		1, 2, 3	IB

Όροι

1. Το νέο μέγεθος συσκευασίας πρέπει να έχει συνέπεια με τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής, όπως έχει εγκριθεί στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
2. Το υλικό της πρωτοβάθμιας συσκευασίας παραμένει το ίδιο.
3. Η υπόλοιπη παρουσίαση του προϊόντος πρέπει να είναι η κατάλληλη για τις οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής, όπως αναφέρεται στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.
2. Αιτιολόγηση του νέου/υπόλοιπου μεγέθους συσκευασίας, κατά τρόπον ώστε να φαίνεται ότι το νέο/υπόλοιπο μέγεθος συσκευασίας είναι συνεπές με το δοσολογικό σχήμα και τη διάρκεια χρήσης όπως αυτά έχουν εγκριθεί στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
3. Δήλωση ότι οι μελέτες σταθερότητας θα διεξάγονται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τα προϊόντα των οποίων οι παράμετροι σταθερότητας ενδέχεται να επηρεαστούν. Στοιχεία θα αναφέρονται μόνο εάν υπάρχει απόκλιση από τις προδιαγραφές (να προτείνονται επίσης μέτρα).

Σημείωση: Για τα σημεία Β.Π.ε.5.γ) και δ), υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι τυχόν μεταβολές στην «περιεκτικότητα» του φαρμάκου απαιτούν υποβολή αίτησης επέκτασης.

Β.Π.ε.6. Μεταβολή οποιοδήποτε μέρους του υλικού (πρωτοβάθμιας) συσκευασίας που δεν έρχεται σε επαφή με τη σύνθεση του τελικού προϊόντος [όπως το χρώμα των πομάτων flip-off, των χρωματιστών δακτυλίων στις φύσιγγες, μεταβολή του μηχανισμού ασφαλείας (χρήση διαφορετικού πλαστικού)]	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μεταβολή που έχει επίδραση στις πληροφορίες για το προϊόν	1	1	IA_{IN}
β) Μεταβολή που δεν έχει επίδραση στις πληροφορίες για το προϊόν	1	1	IA

Όροι

1. Η μεταβολή δεν αφορά θεμελιώδες στοιχείο του υλικού συσκευασίας, το οποίο επηρεάζει τη χορήγηση, τη χρήση, την ασφάλεια ή τη σταθερότητα του τελικού προϊόντος.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν, εάν χρειάζεται.

Β.Π.ε.7. Μεταβολή του προμηθευτή των συστατικών ή των βοηθημάτων συσκευασίας (όταν αναφέρονται στον φάκελο)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Κατάργηση προμηθευτή	1	1	IA
β) Αντικατάσταση ή προσθήκη προμηθευτή	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
γ) Μεταβολή στους προμηθευτές συσκευών εισπνοών με δοσομετρητή			II

Όροι

1. Καμία κατάργηση συστατικού ή βοηθήματος συσκευασίας.
2. Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των συστατικών/βοηθήματος συσκευασίας και οι προδιαγραφές σχεδιασμού παραμένουν αμετάβλητες.
3. Οι προδιαγραφές και η μέθοδος ελέγχου της ποιότητας είναι τουλάχιστον ισοδύναμες.
4. Η μέθοδος αποστείρωσης και οι συνθήκες παραμένουν οι ίδιες, εάν έχει εφαρμογή.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Για βοηθήματα που προορίζονται για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση, απόδειξη της σήμανσης CE.
3. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών, εάν έχει εφαρμογή.

B.II.στ) Σταθερότητα

Β.Π.στ.1. Μεταβολή του χρόνου διατήρησης ή των συνθηκών αποθήκευσης του τελικού προϊόντος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μείωση του χρόνου διατήρησης του τελικού προϊόντος			
1. Όπως συσκευάζεται για πώληση	1	1, 2, 3	IA_{IN}
2. Μετά το πρώτο άνοιγμα	1	1, 2, 3	IA_{IN}
3. Μετά την αραιώση ή την ανασύσταση	1	1, 2, 3	IA_{IN}
β) Επέκταση του χρόνου διατήρησης του τελικού προϊόντος			
1. Όπως συσκευάστηκε για πώληση (συνοδεία δεδομένων σε πραγματικό χρόνο)		1, 2, 3	IB
2. Μετά το πρώτο άνοιγμα (συνοδεία δεδομένων σε πραγματικό χρόνο)		1, 2, 3	IB
3. Μετά την αραιώση ή την ανασύσταση (συνοδεία δεδομένων σε πραγματικό χρόνο)		1, 2, 3	IB
4. Επέκταση του χρόνου διατήρησης βάσει παρέκτασης των δεδομένων σταθερότητας που δεν είναι σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ICH (*)			II
5. Επέκταση της περιόδου αποθήκευσης βιολογικού/ανοσολογικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας.		1, 2, 3	IB
γ) Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης για βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα, όταν οι μελέτες σταθερότητας δεν εκτελέστηκαν σύμφωνα με εγκεκριμένο πρωτόκολλο σταθερότητας			II
δ) Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης του τελικού προϊόντος ή του αραιωμένου/ανασυσταθέντος προϊόντος		1, 2, 3	IB

Όροι

1. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι το αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων κατά την παρασκευή ή προβλημάτων σταθερότητας.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση). Πρέπει να περιέχονται αποτελέσματα των κατάλληλων μελετών σταθερότητας σε πραγματικό χρόνο (που καλύπτουν όλο τον χρόνο διατήρησης) που διεξήχθησαν σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές για τη σταθερότητα σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικής κλίμακας¹ του τελικού προϊόντος με το εγκεκριμένο υλικό συσκευασίας ή/και μετά το πρώτο άνοιγμα ή ανασύσταση, ανάλογα με την περίπτωση· όπου έχει εφαρμογή, πρέπει να περιλαμβάνονται αποτελέσματα κατάλληλων μικροβιολογικών δοκιμών.

¹Παρτίδες πιλοτικής κλίμακας μπορούν να γίνουν δεκτές με τη δέσμευση ότι θα επαληθευτεί ο χρόνος διατήρησης σε παρτίδες παραγωγικής κλίμακας.

2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.
3. Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών για τον χρόνο διατήρησης του τελικού προϊόντος και, όπου έχει εφαρμογή, των προδιαγραφών μετά την αραιώση/ανασύσταση ή το πρώτο άνοιγμα.

(*) Σημείωση: Η παρέκταση δεν έχει εφαρμογή σε βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα

Β.ΙΙ.ζ) Χώρος σχεδιασμού

Β.ΙΙ.ζ.1. Εισαγωγή νέου χώρου σχεδιασμού ή επέκταση εγκεκριμένου χώρου σχεδιασμού για το τελικό προϊόν, που αφορά	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μία ή περισσότερες επιμέρους εργασίες στη διεργασία παρασκευής του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένων των ελέγχων κατά τη διεργασία ή/και των διαδικασιών δοκιμής		1, 2, 3	II
β) Διαδικασίες δοκιμής για έκδοχα/ενδιάμεσες ουσίες ή/και το τελικό προϊόν.		1, 2, 3	II

Δικαιολογητικά

1. Αποτελέσματα από μελέτες ανάπτυξης προϊόντων και διεργασιών (συμπεριλαμβανομένης αξιολόγησης κινδύνου και πολυμεταβλητών μελετών, ανάλογα με την περίπτωση) που αποδεικνύουν ότι ο αιτών έχει κατανοήσει πλήρως πώς επιδρούν οι ιδιότητες των πρώτων υλών και οι παράμετροι της διεργασίας στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.
2. Περιγραφή του χώρου σχεδιασμού σε πίνακα, συμπεριλαμβανομένων των μεταβλητών (χαρακτηριστικά πρώτης ύλης και παράμετροι διεργασίας, ανάλογα με την περίπτωση) και του προτεινόμενου εύρους τιμών.
3. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).

Β.ΙΙ.ζ.2. Εισαγωγή πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών μετά την έγκριση το οποίο να αφορά το τελικό προϊόν	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1, 2	II

Δικαιολογητικά

1. Λεπτομερής περιγραφή της προτεινόμενης μεταβολής.
2. Πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών σε σχέση με το τελικό προϊόν.

Β.ΙΙ.ζ.3. Κατάργηση εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών ως προς το τελικό προϊόν	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1	IA _{IN}

Όροι

1. Η κατάργηση του εγκεκριμένου πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών για το τελικό προϊόν δεν είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων συμβάντων ούτε αποτελεσμάτων απόκλισης από τις προδιαγραφές κατά την πραγματοποίηση της μεταβολής(-ών) που περιγράφεται(-ονται) στο πρωτόκολλο.

Δικαιολογητικά

1. Αιτιολόγηση της προτεινόμενης κατάργησης.

B.III. CEP/TSE/MONOΓΡΑΦΙΕΣ

B.III.1. Υποβολή νέου ή ενημερωμένου πιστοποιητικού καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας:	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
Για δραστική ουσία Για πρώτη ύλη/ενδιάμεση ουσία που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας Για έκδοχο			
α) Πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας στη σχετική μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας			
1. Νέο πιστοποιητικό από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Ενημερωμένο πιστοποιητικό από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Νέο πιστοποιητικό από νέο παρασκευαστή (αντικατάσταση ή προσθήκη)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
β) Πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για δραστική ουσία/πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία/ή έκδοχο έναντι του κινδύνου για ΜΣΕ			
1. Νέο πιστοποιητικό για δραστική ουσία από νέο ή ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Νέο πιστοποιητικό για πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία/ή έκδοχο από νέο ή ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ενημερωμένο πιστοποιητικό από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Όροι

- Οι προδιαγραφές για την έγκριση για κυκλοφορία και του χρόνου διατήρησης του τελικού προϊόντος παραμένου αμετάβλητες.
- Αμετάβλητες (εξαιρουμένης της επιβολής αυστηρότερων προδιαγραφών) πρόσθετες (στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία) προδιαγραφές για προσμίξεις (εξαιρουμένων υπολειπόμενων διαλυτών, υπό την προϋπόθεση ότι συμμορφώνονται με ICH/VICH) και απαιτήσεις προσδιάζουσες στο συγκεκριμένο προϊόν (π.χ. χαρακτηριστικά του μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφική μορφή), εάν έχει εφαρμογή.
- Η διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, πρώτης ύλης/αντιδραστήριου/ενδιάμεσης ουσίας δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση των δεδομένων ασφάλειας έναντι ιών.
- Μόνο για τη δραστική ουσία, θα δοκιμαστεί αμέσως πριν από τη χρήση εάν δεν περιέχεται περίοδος επαναδοκιμής στο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή εάν τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την τεκμηρίωση μιας περιόδου επαναδοκιμής δεν παρέχονται ήδη στον φάκελο.
- Η δραστική ουσία/πρώτη ύλη/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία/έκδοχο δεν είναι στείρα.
- Η ουσία δεν περιέχεται σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ζωικά είδη που είναι επιδεκτικά κινδύνου από ΜΣΕ.
- Για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα: δεν υπήρξε μεταβολή στην πηγή της πρώτης ύλης.
- Για φυτικές δραστικές ουσίες: ο τρόπος παρασκευής, η φυσική μορφή, ο διαλύτης εκχύλισης και η αναλογία φαρμάκου-εκχυλίσματος DER πρέπει να μένουν τα ίδια.

Δικαιολογητικά

- Αντίγραφο του τρέχοντος (ενημερωμένου) πιστοποιητικού καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας.
- Στην περίπτωση προσθήκης χώρου παρασκευής, στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να διακρίνεται σαφώς ο τρέχων («present») και ο προτεινόμενος («proposed») παρασκευαστής, όπως αυτοί αναφέρονται στο τμήμα 2.5 του εντύπου της αίτησης (μέρος IA).
- Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD).

4. Όπου έχει εφαρμογή, έγγραφο με πληροφορίες για τυχόν πρώτες ύλες που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του «*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*» (Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση), συμπεριλαμβανομένων αυτών που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή δραστικής ουσίας/εκδόχου. Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνονται για κάθε τέτοιο υλικό: όνομα του παρασκευαστή, είδος και ιστοί από τα οποία προέρχεται το υλικό, χώρα καταγωγής των ζώων από τα οποία προήλθε το υλικό, και χρήση του.

Για την κεντρική διαδικασία, οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιέχουν ενημερωμένο πίνακα Α για ΜΣΕ (και Β, ανάλογα με την περίπτωση).

5. Για δραστική ουσία — Δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο (ΕΠ) καθενός από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση, όταν η δραστική ουσία χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη και δήλωση από το ειδικευμένο πρόσωπο καθενός από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας που αναγράφονται στην αίτηση ως υπεύθυνοι για την έγκριση παρτίδων. Στις δηλώσεις αυτές δηλώνεται ότι ο παρασκευαστής(-ές) που αναφέρονται στην αίτηση λειτουργούν σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες για την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις πρώτες ύλες. Μία μόνο δήλωση μπορεί να γίνει δεκτή υπό ορισμένες προϋποθέσεις — βλέπε τη σημείωση για την τροποποίηση Β.Π.β.1. Η παρασκευή ενδιάμεσων ουσιών απαιτεί δήλωση ΕΠ, ενώ όσον αφορά ενημερώσεις πιστοποιητικών για δραστικές ουσίες και ενδιάμεσες ουσίες, απαιτείται δήλωση ΕΠ μόνον εάν, σε σύγκριση με την προηγούμενη καταχωρισμένη έκδοση του πιστοποιητικού, υπάρχει μεταβολή στους χώρους παρασκευής που απαριθμούνται.

Β.ΠΙ.2. Μεταβολή με σκοπό τη συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή με την εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μεταβολή της προδιαγραφής(-ών) ουσίας που δεν ανήκε στη φαρμακοποία με σκοπό τη συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή με εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους			
1. Δραστική ουσία	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	ΙΑ _{IN}
2. Έκδοχο/δραστική ουσία πρώτη ύλη	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	ΙΑ
β) Μεταβολή με σκοπό τη συμμόρφωση με ενημερωμένη έκδοση της σχετικής μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή εθνικής φαρμακοποίας κράτους μέλους	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	ΙΑ
γ) Μεταβολή στις προδιαγραφές από εθνική φαρμακοποία κράτους μέλους προς την ευρωπαϊκή φαρμακοποία	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	ΙΑ

Όροι

1. Η μεταβολή γίνεται αποκλειστικά με σκοπό τη συμμόρφωση με τη φαρμακοποία
2. Πρόσθετες προδιαγραφές στη φαρμακοποία για συγκεκριμένες ιδιότητες του προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες (π.χ. χαρακτηριστικά του μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφική μορφή ή βιοδοκιμές, συγκεντρωτικά αποτελέσματα).
3. Καμία σημαντική μεταβολή στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των προσμείξεων, εκτός και αν επιβάλλονται αυστηρότερες προδιαγραφές
4. Δεν απαιτείται πρόσθετη επικύρωση νέας ή αλλαγμένης μεθόδου της φαρμακοποίας
5. Για φυτικές δραστικές ουσίες: ο τρόπος παρασκευής, η φυσική μορφή, ο διαλύτης εκχύλισης και η αναλογία φαρμάκου-εκχυλίματος (DER) πρέπει να μένουν αμετάβλητα.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες παραγωγής της σχετικής ουσίας για όλες τις δοκιμές στη νέα προδιαγραφή.
4. Στοιχεία που αποδεικνύουν την καταλληλότητα της μονογραφίας ως προς τον έλεγχο της ουσίας, π.χ. σύγκριση των δυνητικών προσμείξεων με το σημείωμα περί διαφάνειας στη μονογραφία.
5. Ανάλογα με την περίπτωση, στοιχεία ανάλυσης παρτίδων (με τη μορφή συγκριτικού πίνακα) για δύο παρτίδες παραγωγής του τελικού προϊόντος που περιέχει την ουσία σε συμμόρφωση με την τρέχουσα και προτεινόμενη προδιαγραφή και, επιπροσθέτως, ανάλογα με την περίπτωση, συγκριτικά στοιχεία για τα χαρακτηριστικά διαλυτότητας του τελικού προϊόντος για μία τουλάχιστον πιλοτική παρτίδα. Για φάρμακα φυτικής προέλευσης, μπορούν να γίνονται δεκτά συγκριτικά στοιχεία αποσάθρωσης.

Σημείωση: Δεν χρειάζεται κοινοποίηση στις αρμόδιες αρχές μιας ενημερωμένης μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας ή εθνικής φαρμακοποίας κράτους μέλους στην περίπτωση που η συμμόρφωση με την ενημερωμένη μονογραφία πραγματοποιείται εντός έξι μηνών από τη δημοσίευσή της και εφόσον γίνεται μεία στην «τρέχουσα έκδοση» στον φάκελο ενός εγκεκριμένου φαρμάκου.

B.IV. ΙΑΤΡΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

B.IV.1. Μεταβολή μιας συσκευής μέτρησης ή χορήγησης	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Προσθήκη ή αντικατάσταση συσκευής που δεν είναι αναπόσπαστο μέρος της στοιχειώδους συσκευασίας			
1. Συσκευή με σήμανση CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Συσκευή χωρίς σήμανση CE μόνο για κτηνιατρικά προϊόντα		1, 3, 4	IB
3. Αεροθάλαμος για συσκευές εισπνοών με δοσομετρητή			II
β) Κατάργηση συσκευής	4, 5	1, 5	IA _{IN}
γ) Προσθήκη ή αντικατάσταση συσκευής που είναι αναπόσπαστο μέρος της στοιχειώδους συσκευασίας			II

Όροι

1. Η προτεινόμενη συσκευή μέτρησης πρέπει να χορηγεί ορθά την απαιτούμενη δόση για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με την εγκεκριμένη δοσολογία και να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα τέτοιων μελετών.
2. Η νέα συσκευή είναι συμβατή με το φαρμακευτικό προϊόν.
3. Η μεταβολή δεν πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα ουσιαστικές τροποποιήσεις των πληροφοριών για το προϊόν.
4. Το φαρμακευτικό προϊόν εξακολουθεί να μπορεί να χορηγείται ορθά.
5. Για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, η συσκευή δεν έχει κρίσιμη σημασία όσον αφορά την ασφάλεια του προσώπου που χορηγεί το προϊόν.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος(-ων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένων: περιγραφής, λεπτομερούς σχεδιαγράμματος και αναλυτικής σύνθεσης του υλικού της συσκευής και του προμηθευτή, ανάλογα με την περίπτωση, και συμπεριλαμβανομένων, εάν χρειάζεται, αναθεωρημένων πληροφοριών για το προϊόν.
2. Απόδειξη της σήμανσης CE.
3. Στοιχεία που αποδεικνύουν την ορθότητα, την ακρίβεια και τη συμβατότητα της συσκευής.
4. Δείγματα της νέας συσκευής, ανάλογα με την περίπτωση (βλέπε NTA, απαιτήσεις για δείγματα στα κράτη μέλη).
5. Αιτιολόγηση της κατάργησης συσκευής.

Σημείωση: Για το B.IV.1.γ), υπενθυμίζεται στους αιτούντες ότι τυχόν μεταβολή που έχει ως αποτέλεσμα «νέα φαρμακοτεχνική μορφή» απαιτεί την υποβολή αίτησης επέκτασης.

B.IV.2. Μεταβολή των παραμέτρων προδιαγραφής ή/και των ορίων συσκευής μέτρησης ή χορήγησης για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου προδιαγραφής στην προδιαγραφή με την αντίστοιχη μέθοδο δοκιμής	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
γ) Διεύρυνση των εγκεκριμένων ορίων των προδιαγραφών, η οποία μπορεί να έχει σημαντικές συνέπειες στη συνολική ποιότητα της συσκευής			II
δ) Κατάργηση παραμέτρου προδιαγραφής που μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη συνολική ποιότητα της συσκευής			II
ε) Προσθήκη παραμέτρου προδιαγραφής ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια ή την ποιότητα		1, 2, 3, 4, 6	IB
στ) Κατάργηση αμελητέας σημασίας παραμέτρου προδιαγραφής (π.χ. κατάργηση παρωχημένης παραμέτρου)		1, 2, 5	IA

Όροι

1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων των προδιαγραφών (π.χ. γίνεται κατά τη διαδικασία της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας ή κατά τη διαδικασία τροποποίησης τύπου II).
2. Η μεταβολή δεν είναι απόρροια απροσδόκων συμβάντων κατά την παρασκευή.

3. Οποιαδήποτε μεταβολή πρέπει να είναι εντός των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.
4. Η διαδικασία δοκιμής είναι η ίδια.
5. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ούτε τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
2. Συγκριτικός πίνακας των τρεχουσών και προτεινόμενων προδιαγραφών.
3. Λεπτομερή στοιχεία για κάθε νέα μέθοδο ανάλυσης και περιλήψη των στοιχείων επικύρωσης.
4. Στοιχεία ανάλυσης παρτίδων για δύο παρτίδες παραγωγής για όλες τις δοκιμές στη νέα προδιαγραφή.
5. Αιτιολόγηση/αξιολόγηση κινδύνου από την οποία θα φαίνεται ότι η παράμετρος είναι αμελητέας σημασίας.
6. Αιτιολόγηση της νέας παραμέτρου των προδιαγραφών και των ορίων.

B.IV.3. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής για συσκευή μέτρησης ή χορήγησης για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Ήσωνος σημασίας αλλαγές σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	1, 2	1, 2	IA
β) Άλλες αλλαγές σε διαδικασία δοκιμής (συμπεριλαμβανομένης της αντικατάστασης ή προσθήκης)	1, 3	1, 2	IA
γ) Κατάργηση διαδικασίας δοκιμής, εάν έχει ήδη εγκριθεί μια εναλλακτική διαδικασία δοκιμής	4	1	IA

Όροι

1. Έχουν πραγματοποιηθεί κατάλληλες μελέτες επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές και δείχνουν ότι η ενημερωμένη διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμής.
2. Η μέθοδος ανάλυσης παραμένει η ίδια.
3. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμής δεν αφορά νέα, μη τυποποιημένη τεχνική ούτε τυποποιημένη τεχνική εφαρμοζόμενη με νέο τρόπο.
4. Έχει ήδη εγκριθεί διαδικασία δοκιμής για την παράμετρο προδιαγραφής και η εν λόγω διαδικασία δεν έχει προστεθεί μέσω κοινοποίησης IA/IA(IN).

Δικαιολογητικά

1. Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση), συμπεριλαμβανομένης περιγραφής της μεθόδου ανάλυσης και περιλήψης των δεδομένων επικύρωσης.
2. Συγκριτικά αποτελέσματα επικύρωσης ή, εάν δικαιολογείται, αποτελέσματα συγκριτικής ανάλυσης που δείχνουν ότι η τρέχουσα και η προτεινόμενη δοκιμή είναι ισοδύναμες. Η απαίτηση αυτή δεν ισχύει στην περίπτωση προσθήκης νέας διαδικασίας δοκιμής.

B.V. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΛΟΓΩ ΑΛΛΩΝ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ**B.V.a) PMF/VAMF**

B.V.a.1. Συμπερίληψη νέου, ενημερωμένου ή τροποποιημένου κύριου αρχείου πλάσματος (PMF) στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος (PMF – δεύτερο στάδιο της διαδικασίας)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Συμπερίληψη για πρώτη φορά νέου PMF που έχει επίδραση στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος			II
β) Συμπερίληψη για πρώτη φορά νέου PMF που δεν έχει επίδραση στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος		1, 2, 3, 4	IB
γ) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου PMF, όταν οι μεταβολές επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος		1, 2, 3, 4	IB
δ) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου PMF, όταν οι μεταβολές δεν επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος	1	1, 2, 3, 4	IA_{IN}

Όροι

1. Στο ενημερωμένο ή τροποποιημένο PMF έχει δοθεί πιστοποιητικό συμμόρφωσης με τη νομοθεσία της Ένωσης σύμφωνα με το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης για το PMF έχουν πλήρη εφαρμογή στο εγκεκριμένο προϊόν, ο κάτοχος του PMF έχει προσκομίσει πιστοποιητικό PMF, έκθεση αξιολόγησης και φάκελο PMF στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι διαφορετικός από τον κάτοχο του PMF), το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης PMF αντικαθιστούν τα προηγούμενα δικαιολογητικά για την εν λόγω άδεια κυκλοφορίας.
2. Πιστοποιητικό και έκθεση αξιολόγησης για το PMF.
3. Γνωμάτευση εμπειρογνώμονα στην οποία περιγράφονται όλες οι αλλαγές στο πιστοποιημένο PMF και αξιολογείται ο δυνητικός αντίκτυπός τους στα τελικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων αξιολογήσεων κινδύνου που αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν.
4. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης περιγράφεται σαφώς το πιστοποιητικό του ΕΜΕΑ για το τρέχον και το προτεινόμενο PMF (κωδικός αριθμός) στον φάκελο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Όπου έχει εφαρμογή, το έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει επίσης να αναφέρει σαφώς όλα τα άλλα PMF στα οποία αναφέρεται το φαρμακευτικό προϊόν, ακόμα και αν δεν αποτελούν αντικείμενο της αίτησης.

Β.Υ.α.2. Συμπερίληψη νέου, ενημερωμένου ή τροποποιημένου κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου (VAMF) στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος (VAMF - δεύτερο στάδιο της διαδικασίας)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Συμπερίληψη για πρώτη φορά νέου VAMF			II
β) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου VAMF, όταν οι μεταβολές επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος		1, 2, 3, 4	IB
γ) Συμπερίληψη ενημερωμένου/τροποποιημένου VAMF, όταν οι μεταβολές δεν επιδρούν στις ιδιότητες του τελικού προϊόντος	1	1, 2, 3, 4	IA_{IN}

Όροι

1. Στο ενημερωμένο ή τροποποιημένο VAMF έχει δοθεί πιστοποιητικό συμμόρφωσης με τη νομοθεσία της Ένωσης σύμφωνα με το παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης για το VAMF έχουν πλήρη εφαρμογή στο εγκεκριμένο προϊόν, ο κάτοχος του VAMF έχει προσκομίσει πιστοποιητικό VAMF, έκθεση αξιολόγησης και φάκελο VAMF στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι διαφορετικός από τον κάτοχο του VAMF) και το πιστοποιητικό και η έκθεση αξιολόγησης VAMF αντικαθιστούν τα προηγούμενα δικαιολογητικά για την εν λόγω άδεια κυκλοφορίας.
2. Πιστοποιητικό και έκθεση αξιολόγησης για το VAMF.
3. Γνωμάτευση εμπειρογνώμονα στην οποία περιγράφονται όλες οι αλλαγές στο πιστοποιημένο VAMF και αξιολογείται ο δυνητικός αντίκτυπός τους στα τελικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένων αξιολογήσεων κινδύνου που αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν.
4. Στο έντυπο της αίτησης τροποποίησης φαίνεται σαφώς το πιστοποιητικό του ΕΜΕΑ για το τρέχον και το προτεινόμενο VAMF (κωδικός αριθμός) στον φάκελο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Όπου έχει εφαρμογή, το έντυπο της αίτησης τροποποίησης πρέπει να αναφέρει σαφώς όλα τα άλλα VAMF στα οποία αναφέρεται το φαρμακευτικό προϊόν, ακόμα και αν δεν αποτελούν αντικείμενο της αίτησης.

Β.Υ.β) Προσφυγή

Β.Υ.β.1. Ενημέρωση του φακέλου ποιότητας ύστερα από απόφαση της Επιτροπής σε συνέχεια της διαδικασίας των άρθρων 30 ή 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή των άρθρων 34 ή 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ (διαδικασία προσφυγής)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Η μεταβολή υλοποιεί το αποτέλεσμα της προσφυγής (*)		1	IA_{IN}
β) Η εναρμόνιση του φακέλου ποιότητας δεν συμπεριλαμβανόταν στην προσφυγή και η μεταβολή γίνεται με σκοπό την εναρμόνιση			II

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στη σχετική απόφαση της Επιτροπής

(*) Σημείωση: Εφαρμόζεται στις περιπτώσεις που ο κάτοχος/οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να λάβουν μέτρα ώστε να συμμορφωθούν τα κράτη μέλη με την απόφαση της Επιτροπής εντός 30 ημερών από την κοινοποίησή της, σύμφωνα με το άρθρο 34 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 38 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

Β.Υ.γ) Πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών

Β.Υ.γ.1. Ενημέρωση του φακέλου ποιότητας για την υλοποίηση των μεταβολών, όπως ζήτησε ο ΕΜΕΑ/η αρμόδια εθνική αρχή, ύστερα από αξιολόγηση πρωτοκόλλου διαχείρισης μεταβολών	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Δεν απαιτούνται περαιτέρω δικαιολογητικά για την υλοποίηση της μεταβολής	1	1, 2, 4	IA_{IN}
β) Απαιτούνται περαιτέρω δικαιολογητικά για την υλοποίηση της μεταβολής		1, 2, 3, 4	IB
γ) Πραγματοποιήθηκε μεταβολή που αφορά βιολογικό/ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν		1, 2, 3, 4, 5	IB

Όροι

1. Η προτεινόμενη μεταβολή έχει πραγματοποιηθεί σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών, γεγονός που απαιτεί την άμεση κοινοποίησή της, μετά την πραγματοποίηση.

Δικαιολογητικά

- Αναφορά στο εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών.
- Δήλωση για το ότι η μεταβολή είναι σύμφωνη με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο μεταβολών και ότι τα αποτελέσματα της μελέτης πληρούν τα κριτήρια αποδοχής που προσδιορίζονται στο πρωτόκολλο. Επιπλέον, δήλωση ότι δεν απαιτείται η αξιολόγηση της συγκρισιμότητας για βιολογικά/ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα.
- Αποτελέσματα των μελετών που έγιναν σύμφωνα με το εγκεκριμένο πρωτόκολλο διαχείρισης μεταβολών.
- Τροποποίηση του σχετικού τμήματος (ή τμημάτων) του φακέλου (υποβάλλεται με το μορφότυπο EU-CTD ή με το μορφότυπο της ανακοίνωσης προς τους αιτούντες, τόμος 6B για τα κτηνιατρικά προϊόντα, ανάλογα με την περίπτωση).
- Αντίγραφο των εγκεκριμένων προδιαγραφών της δραστικής ουσίας ή του τελικού προϊόντος.

Γ. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ, ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΠΗΣΗ**Γ.Ι. ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Γ.Ι.1. Μεταβολή στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, στην επισήμανση ή στο φυλλάδιο οδηγιών κατόπιν διαδικασίας σύμφωνα με τα άρθρα 30 ή 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή τα άρθρα 34 ή 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ (διαδικασία προσφυγής)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Το φαρμακευτικό προϊόν καλύπτεται από το καθορισμένο αντικείμενο της προσφυγής (*)		1, 2, 3	IA_{IN}
β) Το φαρμακευτικό προϊόν δεν καλύπτεται από το καθορισμένο αντικείμενο της προσφυγής αλλά η μεταβολή υλοποιεί το αποτέλεσμα της προσφυγής και δεν υποβάλλονται πρόσθετα στοιχεία από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας		1, 2, 3	IB
γ) Το φαρμακευτικό προϊόν δεν καλύπτεται από το καθορισμένο αντικείμενο της προσφυγής αλλά η μεταβολή υλοποιεί το αποτέλεσμα της προσφυγής με νέα πρόσθετα στοιχεία από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας		1, 3	II

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αναφορά στη σχετική απόφαση της Επιτροπής μαζί με την επισυναπτόμενη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φυλλαδίου οδηγιών.

2. Δήλωση ότι η προτεινόμενη περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών είναι ταυτόσημα με τα αντίστοιχα τμήματα των παραρτημάτων της απόφασης της Επιτροπής για τη διαδικασία προσφυγής όσον αφορά το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς.
3. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

(*) Σημείωση: Εφαρμόζεται στις περιπτώσεις που ο κάτοχος/οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να λάβουν μέτρα ώστε να συμμορφωθούν τα κράτη μέλη με την απόφαση της Επιτροπής εντός 30 ημερών από την κοινοποίησή της, σύμφωνα με το άρθρο 34 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 38 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

Γ.1.2. Μεταβολή στην περιλήψη των χαρακτηριστικών, την επισήμανση ή το φυλλάδιο οδηγιών γενόσημων/υβριδικών/παρεμφερών βιολογικών προϊόντων ύστερα από αξιολόγηση της ίδιας μεταβολής για το προϊόν αναφοράς.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) για την οποία/οποιές δεν υποβάλλονται νέα πρόσθετα στοιχεία από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας		1, 2	IB
β) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) που χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης από νέα πρόσθετα στοιχεία που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (π.χ. συγκρισιμότητα)			II

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: αίτημα του ΕΜΕΑ/της εθνικής αρμόδιας αρχής, εάν έχει εφαρμογή.
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Γ.1.3. Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) που ζήτησε ο ΕΜΕΑ/η εθνική αρμόδια αρχή ύστερα από αξιολόγηση επείγοντος περιορισμού ασφάλειας, επισήμανσης τάξης, περιοδικής επικαιροποιημένης έκθεσης για την ασφάλεια, σχεδίου για τη διαχείριση κινδύνου, επακόλουθου μέτρου/ειδικής υποχρέωσης, στοιχείων που υποβλήθηκαν δυνάμει των άρθρων 45 και 46 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006, ή τροποποιήσεων που αντικατοπτρίζουν τον πυρήνα μιας περιλήψης χαρακτηριστικών του προϊόντος που συντάξε μια αρμόδια αρχή	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) της συμφωνηθείσας διατύπωσης, για την οποίες (τις οποίες) δεν υποβάλλονται νέα πρόσθετα στοιχεία από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας		1, 2	IB
β) Υλοποίηση της μεταβολής(-ών) που χρήζουν περαιτέρω τεκμηρίωσης από νέα πρόσθετα στοιχεία που πρέπει να υποβάλει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας			II

Δικαιολογητικά

1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: Το αίτημα των ΕΜΕΑ/εθνικής αρμόδιας αρχής με συνημμένη τη σχετική έκθεση αξιολόγησης, εφόσον υπάρχει.
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.

Σημείωση: Υπενθυμίζεται στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας ότι από τη στιγμή που παρέχονται νέες πληροφορίες που θα μπορούσαν να συνεπάγονται τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας, αυτές πρέπει να διαβιβαστούν αμέσως ως τροποποίηση στις αρμόδιες αρχές, χωρίς αναμονή για την αξιολόγηση των στοιχείων αυτών μέσω μιας από τις προαναφερθείσες διαδικασίες.

Γ.1.4. Τροποποιήσεις που αφορούν σημαντικές τροποποιήσεις της σύνθεσης των χαρακτηριστικών του προϊόντος λόγω, ιδίως, νέων ευρημάτων σχετικά με την ποιότητα, νέων προκλινικών ή κλινικών ευρημάτων ή νέων ευρημάτων σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II
Γ.1.5. Μεταβολή του νομικού καθεστώτος φαρμακευτικού προϊόντος για προϊόντα που εγκρίνονται με την κεντρική διαδικασία	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Για τα γενόσημα/υβριδικά/παρεμφερά βιολογικά προϊόντα ύστερα από εγκεκριμένη μεταβολή του νομικού καθεστώτος του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς		1, 2	IB
β) Κάθε άλλη μεταβολή του νομικού καθεστώτος			II

Δικαιολογητικά			
1. Επισυναπτόμενα στη συνοδευτική επιστολή της αίτησης τροποποίησης: απόδειξη της έγκρισης της μεταβολής του νομικού καθεστώτος (π.χ. αναφορά στη σχετική απόφαση της Επιτροπής). 2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.			
Σημείωση: Για τα προϊόντα που εγκρίνονται σε εθνικό επίπεδο μέσω της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης/αποκεντρωμένης διαδικασίας, η διαχείριση της μεταβολής του νομικού καθεστώτος πρέπει να γίνεται σε εθνικό επίπεδο (όχι μέσω τροποποίησης με τη διαδικασία της αμοιβαίας αναγνώρισης).			
Γ.Ι.6. Μεταβολή(-ές) της θεραπευτικής ένδειξης/των θεραπευτικών ενδείξεων	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Προσθήκη νέας θεραπευτικής ένδειξης ή τροποποίησης εγκεκριμένης θεραπευτικής ένδειξης			II
β) Κατάργηση θεραπευτικής ένδειξης			IB
Σημείωση: Όταν η προσθήκη ή τροποποίηση θεραπευτικής ένδειξης γίνεται στο πλαίσιο της υλοποίησης αποτελέσματος διαδικασίας προσφυγής ή μεταβολών στις πληροφορίες του προϊόντος γενόσημου/υβριδικού/παρεμφερούς βιολογικού προϊόντος ύστερα από αξιολόγηση της ίδιας μεταβολής για το προϊόν αναφοράς, εφαρμόζονται οι τροποποιήσεις Γ.Ι.1 και Γ.Ι.2, αντίστοιχα.			
Γ.Ι.7. Κατάργηση:	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) φαρμακοτεχνικής μορφής		1, 2	IB
β) περιεκτικότητας		1, 2	IB
Δικαιολογητικά			
1. Δήλωση ότι η υπόλοιπη παρουσίαση του προϊόντος πρέπει να είναι η κατάλληλη για τις οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια της αγωγής, όπως αναφέρεται στην περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. 2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.			
Σημείωση: Σε περίπτωση που μια δεδομένη φαρμακοτεχνική μορφή ή περιεκτικότητα έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας η οποία είναι ξεχωριστή από την άδεια κυκλοφορίας για άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές ή περιεκτικότητες, η κατάργηση της προηγούμενης δεν είναι τροποποίηση αλλά ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας.			
Γ.Ι.8. Εισαγωγή νέου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) που δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί από τη σχετική εθνική αρχή/ΕΜΕΑ για άλλο προϊόν του ίδιου κατόχου άδειας κυκλοφορίας			II
β) που έχει αξιολογηθεί από τη σχετική εθνική αρχή/τον ΕΜΕΑ για άλλο προϊόν του ίδιου κατόχου άδειας κυκλοφορίας (*)		1	IB
Δικαιολογητικά			
1. Το νέο αναλυτικό σύστημα περιγραφής της φαρμακοεπαγρύπνησης (DDPS)			
(*) Σημείωση: Η τροποποίηση αυτή καλύπτει την περίπτωση κατά την οποία, η δυνατότητα εφαρμογής ενός ήδη αξιολογηθέντος συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να εξεταστεί για τη νέα άδεια κυκλοφορίας (π.χ. χρόνος μεταφοράς της άδειας κυκλοφορίας).			
Γ.Ι.9. Μεταβολές σε υφιστάμενο σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στο DDPS.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Μεταβολή ως προς το ειδικευμένο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση πρόσωπο	1	1	IA_{IN}
β) Μεταβολή στα στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου για τη φαρμακοεπαγρύπνηση προσώπου	1	2	IA_{IN}
γ) Μεταβολή της διαδικασίας υποστήριξης του ειδικευμένου για τη φαρμακοεπαγρύπνηση προσώπου	1	2	IA_{IN}
δ) Μεταβολή στη βάση δεδομένων για την ασφάλεια (π.χ. εισαγωγή νέας βάσης δεδομένων για την ασφάλεια, περιλαμβανομένης της μεταφοράς στο νέο σύστημα της συλλογής στοιχείων για την ασφάλεια ή/και της ανάλυσης και της αναφοράς αυτών)	1, 2, 3	2	IA_{IN}
ε) Μεταβολές στις σημαντικότερες συμβατικές ρυθμίσεις με άλλα πρόσωπα ή οργανισμούς που εμπλέκονται στις υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης και οι οποίες περιέχονται στο DDPS, ιδίως στις περιπτώσεις που ανατίθεται σε τρίτους η ηλεκτρονική αναφορά ICSR, οι κύριες βάσεις δεδομένων, η ανίχνευση σημάτων, ή η σύνταξη περιοδικών ενημερωμένων εκθέσεων για την ασφάλεια (PSUR).	1	2	IA_{IN}

στ) Κατάργηση θεμάτων που εμπίπτουν στη γραπτή διαδικασία(-ίες) και περιγράφουν δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης	1	2	IA _{IN}
ζ) Μεταβολή του χώρου όπου πραγματοποιούνται δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης	1	2	IA _{IN}
η) Άλλες μεταβολές στο DDPS που δεν έχουν επίδραση στη λειτουργία του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης (π.χ. μεταβολή στο βασικό μέρος αποθήκευσης/αρχαιοθέρτησης, διοικητικές μεταβολές, ενημέρωση ακρωνύμων, κατονομασία μεταβολών σε λειτουργίες/διαδικασίες).	1	2	IA
θ) Μεταβολή(-ές) σε ένα DDPS ύστερα από αξιολόγηση του ίδιου DDPS σε σχέση με ένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν του ίδιου κατόχου άδειας κυκλοφορίας.	4	2, 3	IA _{IN}

Όροι

1. Το ίδιο το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης παραμένει αμετάβλητο.
2. Το σύστημα της βάσης δεδομένων έχει επικυρωθεί.
3. Η μεταφορά δεδομένων από άλλα συστήματα βάσης δεδομένων έχει επικυρωθεί.
4. Οι ίδιες μεταβολές στο DDPS εισάγονται για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα του ίδιου κατόχου άδειας κυκλοφορίας (ίδια τελική έκδοση DDPS).

Δικαιολογητικά

1. Τελευταία έκδοση του DDPS, συμπεριλαμβανομένων: α) περιλήψης βιογραφικού σημειώματος του νέου ειδικευμένου για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης προσώπου, β) απόδειξη της εγγραφής του προσώπου αυτού στο σύστημα EudraVigilance και γ) νέα δήλωση του κατόχου άδειας κυκλοφορίας και του ειδικευμένου για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης προσώπου όσον αφορά τη διαθεσιμότητά τους και τα μέσα που θα χρησιμοποιήσουν για την κοινοποίηση ανεπιθύμητων ενεργειών, υπογεγραμμένη και από τους δύο, και στην οποία θα αντικατοπτρίζονται τυχόν επακόλουθες μεταβολές, π.χ. στο οργανόγραμμα.
2. Τελευταία έκδοση του DDPS ή/και τελευταία έκδοση του ειδικού συμπληρώματος(-άτων) για το προϊόν(-όντα), ανάλογα με την περίπτωση. Για το β) εάν τα στοιχεία επικοινωνίας του ειδικευμένου για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης προσώπου δεν περιλαμβάνονται αρχικά στο DDPS, δεν απαιτείται η υποβολή αναθεωρημένης έκδοσης του DDPS/μόνον έντυπο αίτησης/κοινοποίησης.
3. Αναφορά της αίτησης/διαδικασίας και του προϊόντος για το οποίο έγινε δεκτή η αλλαγή(-ές).

Σημείωση για το θ): Η αξιολόγηση ενός DDPS που έχει υποβληθεί ως μέρος νέας αίτησης άδειας κυκλοφορίας/επέκτασης/τροποποίησης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεταβολές εάν το ζητήσει η εθνική αρμόδια αρχή/ο EMEA στο παρόν DDPS. Εάν συμβεί αυτό, η ίδια αλλαγή(-ές) μπορούν να εισαχθούν στο DDPS σε άλλες άδειες κυκλοφορίας του ίδιου κατόχου άδειας κυκλοφορίας με την υποβολή ομαδοποιημένης τροποποίησης τύπου IA_{IN}.

Γ.ΙΙ. ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ – ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ

Γ.ΙΙ.1. Τροποποιήσεις σχετικά με μεταβολή ή προσθήκη μη παραγωγικού ζωικού είδους-στόχου.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία II
Γ.ΙΙ.2. Κατάργηση παραγωγικού ή μη παραγωγικού ζωικού είδους-στόχου	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία II
α) Κατάργηση ως αποτέλεσμα προβλήματος στην ασφάλεια			II
β) Κατάργηση που δεν απορρέει από πρόβλημα στην ασφάλεια		1, 2	IB
Δικαιολογητικά			
1. Αιτιολόγηση της κατάργησης του ζωικού είδους-στόχου.			
2. Αναθεωρημένες πληροφορίες για το προϊόν.			
Γ.ΙΙ.3. Μεταβολές στον χρόνο αναμονής κτηνιατρικού φαρμάκου.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία II
Γ.ΙΙ.4. Τροποποιήσεις σχετικά με την αντικατάσταση ή την προσθήκη οροτύπου, στελεχούς, αντιγόνου ή συνδυασμού οροτύπων, στελεχών ή αντιγόνων για κτηνιατρικό εμβόλιο κατά της γρίπης των πτηνών, του αφθώδους πυρετού ή του καταρροϊκού πυρετού του προβάτου.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία II

Γ.Π.5. Τροποποιήσεις σχετικά με την αντικατάσταση ενός στελέχους για κτηνιατρικό εμβόλιο κατά της γρίπης των αλόγων.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II
Γ.Π.6. Μεταβολές στην επισήμανση ή το φυλλάδιο οδηγίων που δεν έχουν σχέση με την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			IB

Σημείωση: Το παρόν παράρτημα δεν ασχολείται με μεταβολές στην επισήμανση ή το φύλλο οδηγίων που δεν συνδέονται με την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, όπως προβλέπει το άρθρο 61 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για μια συγκεκριμένη διαδικασία κοινοποίησης τέτοιων αλλαγών. Δεδομένου ότι η οδηγία 2001/82/ΕΚ δεν περιέχει αντίστοιχη διάταξη για τα κτηνιατρικά φάρμακα, η παρούσα τροποποίηση καλύπτει τέτοιου είδους μεταβολές.

Δ. PMF/VAMF

Δ.1. Μεταβολή στο όνομα ή/και τη διεύθυνση του κατόχου του πιστοποιητικού VAMF	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1	IA_{IN}

Όροι

1. Ο κάτοχος VAMF παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.

Δικαιολογητικά

1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή νέα διεύθυνση.

Δ.2. Μεταβολή στο όνομα ή/και τη διεύθυνση του κατόχου πιστοποιητικού PMF	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1	IA_{IN}

Όροι

1. Ο κάτοχος πιστοποιητικού PMF παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.

Δικαιολογητικά

1. Επίσημο έγγραφο από σχετικό επίσημο οργανισμό (π.χ. εμπορικό επιμελητήριο) στο οποίο αναφέρεται η νέα επωνυμία ή νέα διεύθυνση.

Δ.3. Μεταβολή ή μεταβίβαση του τρέχοντος κατόχου πιστοποιητικού PMF σε νέο κάτοχο πιστοποιητικού PMF – δηλαδή διαφορετικό νομικό πρόσωπο.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}

Δικαιολογητικά

1. Έγγραφο στο οποίο περιλαμβάνονται η ταυτότητα (επωνυμία και διεύθυνση) του τρέχοντος κατόχου PMF (εκχωρητής) και η ταυτότητα (επωνυμία και διεύθυνση) του προσώπου στον οποίο γίνεται η μεταβίβαση (εκδοχέας) μαζί με την προτεινόμενη ημερομηνία πραγματοποίησης της μεταβίβασης – υπογεγραμμένο και από τις δύο εταιρείες.
2. Αντίγραφο της τελευταίας σελίδας του πιστοποιητικού PMF «EMEA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation».
3. Απόδειξη εγκατάστασης του νέου κατόχου (απόκομμα εμπορικού μητρώου και μετάφρασή του στα αγγλικά) – υπογεγραμμένο και από τις δύο εταιρείες.
4. Επιβεβαίωση της μεταφοράς όλων των δικαιολογητικών PMF, από την αρχική πιστοποίηση PMF στον νέο κάτοχο – υπογεγραμμένη και από τις δύο εταιρείες.
5. Επιστολή συναίνεσης, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων επικοινωνίας του προσώπου που είναι αρμόδιο για τις επαφές μεταξύ της αρμόδιας αρχής και του κατόχου PMF – υπογεγραμμένο από τον νέο κάτοχο.
6. Επιστολή ανάληψης ευθυνών για την εκπλήρωση όλων των εκκρεμών δεσμεύσεων (εάν υπάρχουν) – υπογεγραμμένη από τον νέο κάτοχο.

Δ.4. Μεταβολή του ονόματος ή/και της διεύθυνσης κέντρου αιμοδοσίας, συμπεριλαμβανομένων κέντρων συλλογής αίματος/πλάσματος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1, 2	1, 2, 3	IA

Όροι

1. Το κέντρο αιμοδοσίας παραμένει το ίδιο νομικό πρόσωπο.
2. Η μεταβολή είναι διοικητική (συγχώνευση, εξαγορά): μεταβολή του ονόματος του κέντρου αιμοδοσίας/συλλογής αίματος υπό την προϋπόθεση ότι το κέντρο αιμοδοσίας παραμένει το ίδιο.

Δικαιολογητικά

1. Υπογεγραμμένη δήλωση σύμφωνα με την οποία η αλλαγή δεν συνεπάγεται μεταβολή του συστήματος ποιότητας μέσα στο κέντρο αιμοδοσίας.
2. Υπογεγραμμένη δήλωση σύμφωνα με την οποία δεν υπάρχει αλλαγή στον κατάλογο των κέντρων συλλογής.
3. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.5. Αντικατάσταση ή προσθήκη κέντρου συλλογής αίματος/πλάσματος μέσα σε ένα κέντρο αιμοδοσίας που περιλαμβάνεται ήδη στο PMF	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1, 2, 3	IB

Δικαιολογητικά

1. Επιδημιολογικά στοιχεία για ικούς δείκτες σε σχέση με το κέντρο συλλογής αίματος/πλάσματος που καλύπτουν τα 3 τελευταία χρόνια. Για κέντρα που έχουν ανοίξει πρόσφατα ή σε περίπτωση που δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία, μια δήλωση σύμφωνα με την οποία θα παρασχεθούν επιδημιολογικά στοιχεία κατά την προσεχή ετήσια ενημέρωση.
2. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το κέντρο λειτουργεί υπό τις ίδιες συνθήκες όπως και τα άλλα κέντρα που ανήκουν στο κέντρο αιμοδοσίας, όπως προβλέπεται στην επίσημη σύμβαση μεταξύ κέντρου αιμοδοσίας και κατόχου PMF.
3. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.6. Κατάργηση ή μεταβολή του καθεστώτος (λειτουργικό/μη λειτουργικό) ενός κέντρου αιμοδοσίας/κέντρου συλλογής που χρησιμοποιείται για τη συλλογή αίματος/πλάσματος ή στις δοκιμές των αιμοδοσιών και των δεξαμενών πλάσματος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1, 2	1	IA

Όροι

1. Ο λόγος για την κατάργηση ή μεταβολή του καθεστώτος δεν πρέπει να σχετίζεται με θέματα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.
2. Το κέντρο αιμοδοσίας/συλλογής αίματος πρέπει να συμμορφώνεται με τη νομοθεσία σε ό,τι αφορά τις επιθεωρήσεις στην περίπτωση μεταβολής του καθεστώτος από λειτουργικό σε μη λειτουργικό.

Δικαιολογητικά

1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.7. Προσθήκη νέου κέντρου αιμοδοσίας για τη συλλογή αίματος/πλάσματος που δεν συμπεριλαμβάνεται στο PMF	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II
Δ.8. Αντικατάσταση ή προσθήκη κέντρου αίματος για τις δοκιμές των αιμοδοσιών ή/και δεξαμενών πλάσματος εντός ενός κέντρου αιμοδοσίας που περιλαμβάνεται στο PMF	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1, 2	IB

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία οι δοκιμές διενεργούνται βάσει των ιδίων SOP ή/και μεθόδων δοκιμής, όπως έχει ήδη γίνει δεκτό.
2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.9. Προσθήκη νέου κέντρου αιμοδοσίας για τις δοκιμές δωρεών ή/και δεξαμενής/πλάσματος που δεν συμπεριλαμβάνονται στο PMF	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II
Δ.10. Αντικατάσταση ή προσθήκη κέντρου αιμοδοσίας ή κέντρου(-ων) συλλογής στο οποίο γίνεται αποθήκευση πλάσματος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1, 2	IB

Δικαιολογητικά

1. Δήλωση σύμφωνα με την οποία το κέντρο αποθήκευσης λειτουργεί με τις ίδιες SOP όπως αυτές του ήδη αποδεκτού κέντρου αιμοδοσίας.
2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.

Δ.11. Κατάργηση κέντρου αιμοδοσίας ή κέντρου συλλογής στο οποίο γίνεται αποθήκευση πλάσματος	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1	IA
Όροι			
1. Ο λόγος της κατάργησης δεν πρέπει να σχετίζεται με θέματα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.			
Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.			
Δ.12. Αντικατάσταση ή προσθήκη οργανισμού που εμπλέκεται στη μεταφορά του πλάσματος.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1	IB
Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένου καταλόγου όλων των κέντρων αιμοδοσίας που χρησιμοποιούν τον εν λόγω οργανισμό μεταφοράς, περιλήψη του συστήματος που εφαρμόζεται για να εξασφαλιστεί ότι η μεταφορά γίνεται υπό σωστές συνθήκες (χρόνος, θερμοκρασία και συμμόρφωση με την ορθή παρασκευαστική πρακτική) και επιβεβαίωση της επικύρωσης των συνθηκών μεταφοράς.			
Δ.13. Κατάργηση οργανισμού που εμπλέκεται στη μεταφορά του πλάσματος.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1	IA
Όροι			
1. Ο λόγος της κατάργησης δεν πρέπει να σχετίζεται με θέματα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.			
Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.			
Δ.14. Προσθήκη κιτ δοκιμών με σήμανση CE για τον έλεγχο των μεμονωμένων αιμοδοσιών ως νέου κιτ δοκιμών ή ως αντικατάσταση ενός υφιστάμενου κιτ δοκιμών	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1, 2	IA
Όροι			
1. Το νέο κιτ δοκιμών φέρει σήμανση CE.			
Δικαιολογητικά			
1. Κατάλογος χώρων εκτέλεσης δοκιμών για τις οποίες χρησιμοποιείται το κιτ.			
2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένων ενημερωμένων πληροφοριών για τις δοκιμές, όπως ζητείται στις οδηγίες για τις απαιτήσεις επιστημονικών στοιχείων για ένα PMF («Guideline on the scientific data requirements for a PMF»).			
Δ.15. Προσθήκη κιτ δοκιμών χωρίς σήμανση CE για τον έλεγχο των μεμονωμένων αιμοδοσιών ως νέου κιτ δοκιμών ή ως αντικατάσταση ενός υφιστάμενου κιτ δοκιμών	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Το νέο κιτ δοκιμών δεν έχει εγκριθεί προηγουμένως στο PMF για κανένα κέντρο αίματος για δοκιμές των αιμοδοσιών			II
β) Το νέο κιτ δοκιμών έχει εγκριθεί στο PMF για άλλα κέντρα αίματος για δοκιμές των αιμοδοσιών		1, 2	IA
Δικαιολογητικά			
1. Κατάλογος των κέντρων δοκιμών στα οποία χρησιμοποιείται το κιτ για τον έλεγχο των αιμοδοσιών και κατάλογος των κέντρων στα οποία θα χρησιμοποιηθεί το κιτ.			
2. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένων ενημερωμένων πληροφοριών για τις δοκιμές, όπως ζητείται στις οδηγίες για τις απαιτήσεις επιστημονικών στοιχείων για ένα PMF («Guideline on the scientific data requirements for a PMF»).			
Δ.16. Αλλαγή του κιτ/μεθόδου που χρησιμοποιείται για τις δεξαμενές δοκιμών (δοκιμασία αντισώματος ή αντιγόνου ή NAT).	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II
Δ.17. Εισαγωγή ή επέκταση διαδικασίας διατήρησης καταλόγου απογραφής (inventory hold)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
	1	1	IA
Όροι			
1. Η διαδικασία της διατήρησης καταλόγου απογραφής είναι αυστηρότερη (π.χ. αποδέσμευση μόνο αφού επανελεγχθούν οι δότες).			

Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένων: του σκεπτικού για την εισαγωγή ή την επέκταση της περιόδου διατήρησης του καταλόγου απογραφής, των χώρων στους οποίους γίνεται η διατήρηση του καταλόγου απογραφής και των αλλαγών στη διαδικασία και του δένδρου αποφάσεων μαζί με τους νέους όρους.			
Δ.18. Κατάργηση της περιόδου διατήρησης του καταλόγου απογραφής ή μείωση της διάρκειάς της	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1	IB
Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF.			
Δ.19. Αντικατάσταση ή προσθήκη περιεκτών αίματος (π.χ. σακούλες, φιάλες)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) Οι νέοι περιεκτές αίματος φέρουν σήμανση CE	1, 2	1	IA
β) Οι νέοι περιεκτές αίματος δεν φέρουν σήμανση CE			II
Όροι			
1. Ο περιέκτης φέρει σήμανση CE.			
2. Τα κριτήρια ποιότητας του αίματος στον περιέκτη παραμένουν αμετάβλητα.			
Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένου του ονόματος του περιέκτη, του παρασκευαστή, της προδιαγραφής του αντιπηκτικού διαλύματος, της επιβεβαίωσης σήματος CE και των ονομάτων των κέντρων αιμοδοσίας στα οποία χρησιμοποιείται ο περιέκτης.			
Δ.20. Μεταβολή στην αποθήκευση/μεταφορά	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
α) συνθήκες αποθήκευσης ή/και μεταφοράς	1	1	IA
β) μέγιστος χρόνος αποθήκευσης για το πλάσμα	1, 2	1	IA
Όροι			
1. Με τη μεταβολή γίνονται αυστηρότεροι οι όροι και επιτυγχάνεται η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για το ανθρώπινο πλάσμα που προορίζεται για κλασμάτωση.			
2. Ο μέγιστος χρόνος αποθήκευσης μειώνεται σε σχέση με αυτά που ίσχυαν προηγουμένως.			
Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα τμήματα και παραρτήματα του φακέλου PMF, συμπεριλαμβανομένης αναλυτικής περιγραφής των νέων συνθηκών, επιβεβαίωσης της επικύρωσης των όρων αποθήκευσης/μεταφοράς και της ονομασίας του κέντρου(-ων) αιμοδοσίας όπου πραγματοποιείται η μεταβολή (όπου υπάρχει εφαρμογή).			
Δ.21. Εισαγωγή δοκιμής για ικούς δείκτες όταν η εισαγωγή αυτή έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αξιολόγηση του κινδύνου ιογενούς μόλυνσης.	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II
Δ.22. Μεταβολή στην παρασκευή της δεξαμενής πλάσματος (π.χ. μέθοδος παρασκευής, μέγεθος δεξαμενής, αποθήκευση των δειγμάτων της δεξαμενής πλάσματος)	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
		1	IB
Δικαιολογητικά			
1. Ενημερωμένα σχετικά τμήματα του φακέλου PMF.			
Δ.23. Μεταβολή στις ενέργειες που πρέπει να γίνουν σε περίπτωση που διαπιστωθεί εκ των υστέρων ότι η αιμοδοσία έπρεπε να είχε αποκλειστεί από την επεξεργασία [αναδρομική διαδικασία («look-back»)].	Όροι που πρέπει να πληρούνται	Απαραίτητα δικαιολογητικά	Διαδικασία
			II