

## II

(Teatised)

## EUROOPA LIIDU INSTITUTSIOONIDE, ORGANITE JA ASUTUSTE TEATISED

## EUROOPA KOMISJON

**Komisjoni teatis – inimtervishoiu ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste kategooriate üksikasju käsitlevad suunised**

(2010/C 17/01)

## 1. SISSEJUHATUS

Komisjoni 24. novembri 2008. aasta määrus (EÜ) nr 1234/2008, mis käsitleb inimtervishoiu ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist<sup>(1)</sup> (edaspidi „muudatusi käsitlev määrus“), avaldati *Euroopa Liidu Teatajas* 12. detsembril 2008. aastal. Muudatusi käsitleva määruse eesmärk on luua lihtsam, selgem ja paindlikum õigusraamistik ravimite müügilubade muudatuste käsitlemiseks, tagades seejuures nii inimeste kui ka loomade tervise kõrgetasemelise kaitse.

Muudatusi käsitleva määruse artiklites 2 ja 3 ning II lisas on sätestatud muudatuste liike ja liigitamist käsitlevad üldeeskirjad. Lisaks kohustatakse komisjoni artikli 4 lõike 1 punktiga a koostama suunised, mis käsitlevad muudatuste eri kategooriate üksikasju.

Sellest tulenevalt sätestatakse käesolevates suunistes üksikasjad muudatuste liigitamise kohta järgmistesse kategooriatesse, nagu on sätestatud muudatusi käsitleva määruse artiklis 2 – IA tüübi vähem tähtsad muudatused, IB tüübi vähem tähtsad muudatused ja II tüübi olulised muudatused –, ning vajaduse korral sätestatakse konkreetse muudatuse kohta esitatavate teaduslike andmete ja nende dokumenteerimise täiendavad üksikasjad. Tuleks märkida, et üldised dokumendid, mis lisatakse igale müügiluba tingimuste muutmise taotlusele, on sätestatud muudatusi käsitleva määruse IV lisas ja komisjoni suunistes, mis käsitlevad komisjoni 24. novembri 2008. aasta määruse (EÜ) nr 1234/2008 (mis käsitleb inimtervishoiu ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist) II, III ja IV peatükis sätestatud menetluste toimimist.

Käesolevates suunistes kasutatud mõisted on sätestatud direktiivis 2001/82/EÜ, direktiivis 2001/83/EÜ, määruses (EÜ) nr 726/2004 ja muudatusi käsitlevas määruses. Lisaks kasutatakse käesolevates suunistes sõna „katsemenetlus“ analüüsimenetluse tähenduses ja sõna „piirnorm“ vastuvõetavuskriteeriumi tähenduses. „Analüüsitava parameeter“ on kvaliteedinäitaja, mille kindlaksmääramiseks kehtestatakse katsemenetlus ja piirnormid, nt analüüs, erijooned, veesisaldus. Seetõttu tuleb analüüsitava parameetri lisamisel või väljajätmisel lisada või välja jätta ka vastav katsemeetod ja piirnormid.

Käesolevates suunistes käsitletud konkreetsele muudatusele viidates tuleks kasutada järgmist tähe- ja numbrikombinatsiooni: X.N.x.n, kus

- X on suurtäht, millega tähistatakse käesolevate suuniste lisa peatükki, kus vastav muudatus on sätestatud (nt A, B, C või D);
- N on Rooma number, millega tähistatakse peatüki jaotist, kus vastav muudatus on sätestatud (nt I, II, III jne);
- x on täht, millega tähistatakse peatüki alajaotist, kus vastav muudatus on sätestatud (nt a, b, c jne);
- n on number, millega tähistatakse käesolevate suuniste lisa vastavat muudatust (nt 1, 2, 3 jne).

Käesolevaid suuniseid ajakohastatakse korrapäraselt, võttes arvesse määruse artikli 5 kohaselt esitatud soovitusi ning teaduse ja tehnika arengut.

(<sup>1</sup>) ELT L 334, 12.12.2008, lk 7.

## 2. IA TÜÜBI VÄHEM TÄHTSATE MUUDATUSTE, IB TÜÜBI VÄHEM TÄHTSATE MUUDATUSTE JA II TÜÜBI OLULISTE MUUDATUSTE LIIGITAMISE JUHEND

Käesolevate suuniste lisa koosneb neljast peatükist, kus käsitletakse järgmiste muudatuste liigitamist: A) halduslikku laadi muudatused; B) kvaliteediga seotud muudatused; C) ohutuse, tõhususe ja ravimiohutuse järelevalvega seotud muudatused ning D) plasma põhitoimiku ja vaktsiiniantigeeni põhitoimiku muudatused.

Kõik lisa peatükid sisaldavad järgmist:

- muudatusi käsitleva määruse artiklis 2 sätestatud mõistete ja sama määruse II lisas esitatud liigituse kohaselt IA tüübi vähem tähtsaks muudatuseks või II tüübi oluliseks muudatuseks liigitatavate muudatuste loetelu. Samuti on täpsustatud, millistest IA tüübi vähem tähtsatest muudatustest tuleb viivitamata teatada vastavalt muudatusi käsitleva määruse artikli 8 lõikele 1.
- näited muudatuste kohta, mida vastavalt muudatusi käsitleva määruse artiklile 3 käsitatakse vaikumisi IB tüübi vähem tähtsate muudatustena, võttes arvesse, et käesolevate suuniste lisas ei ole püütud sätestada nimetatud kategooria muudatuste ammendavat loetelu.

Suuniste lisas ei käsitleta müügilubade laiendamise liike, sest need on ammendavalt loetletud muudatusi käsitleva määruse I lisas. Kõiki muudatusi käsitleva määruse I lisas nimetatud muudatusi tuleb käsitada müügiloa laiendustena; ühtegi muud muudatust selleks liigitada ei saa.

Kui käesolevate suuniste lisas sätestatud IA tüübi vähem tähtsa muudatuse üks või mitu tingimust on täitmata, võib asjaomase muudatuse liigitada IB tüübi muudatuseks, välja arvatud juhul, kui muudatus liigitatakse konkreetselt II tüübi oluliseks muudatuseks.

Tõendavad andmed, mis tuleb esitada IB tüübi ja II tüübi muudatuste kohta, sõltuvad muudatuse laadist. Mõnikord viidatakse konkreetsetele teaduslikele suunistele.

Kui muudatuse tõttu muudetakse tooteomaduste kokkuvõtet, märgistust või pakendi infolehte (käesolevates suunistes edaspidi ühiselt „tootekirjeldus“), käsitatakse selliseid muudatusi kõnealuse muudatuse osana. Sellisel juhul tuleb koos taotlusega esitada ka ajakohastatud tootekirjeldus. Mudelid või näidised esitatakse vastavalt Euroopa Ühenduse ravimieeskirjade köite 2A „Ravimite müügilubade menetlused“ 7. peatükile „Üldteave müügiloa taotlejatele“ (edaspidi „7. peatükk: teave müügiloa taotlejatele“) või vastavalt sellele, kuidas võrdlusliikmesriigi või ametiga on iga juhtumi puhul eraldi kokku lepitud.

Pädevatele asutustele ei ole vaja teatada Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa ajakohastatud monograafiaga vastavusse viimisest, kui see toimub kuue kuu jooksul pärast ajakohastatud monograafia avaldamist ja müügiloa saanud ravimi toimikus viiakse „kehtivale väljaandele“.

Kõik muudatused, mis on tehtud Euroopa farmakopöa sobivus-sertifikaadile lisatud toimikusse, esitatakse Euroopa ravimi- ja teravishoiukvaliteedi direktoraadile (EDQM). Kui sertifikaati muudetakse pärast kõnealuse muudatuse EDQMis hindamist, tuleb kõiki asjaomaseid müügilubasid vastavalt ajakohastada.

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ I lisa III osa punktile 1 kohaldatakse plasma põhitoimiku ja vaktsiiniantigeeni põhitoimiku muudatuste suhtes muudatusi käsitlevas määruses ette nähtud hindamismenetlust. Seetõttu esitatakse käesolevate suuniste peatükis D plasma põhitoimikule ja vaktsiiniantigeeni põhitoimikule eriomaste muudatuste loetelu. Pärast muudatuste läbivaatamist tuleb kõik asjaomased müügiload ajakohastada vastavalt käesolevate suuniste peatükile B.V. Kui dokumente, mis käsitlevad vereplasma kasutamist plasmaderivaatide lähteainena, ei esitata plasma põhitoimikuna, käsitletakse selle, müügiloa toimikus kirjeldatud lähteaine muudatusi samuti vastavalt nimetatud lisale.

Käesolevates suunistes nimetatud müügiloa toimiku muudatustena käsitatakse andmete lisamist, asendamist või väljajätmist, kui ei ole märgitud teisiti. Toimikusse tehtud keelelisi muudatusi üldjuhul eraldi muudatustena ei esitata, kuid need võib esitada koos toimiku asjaomase osa muudatustega. Sellisel juhul tuleb lisada kinnitus, et keelelised muudatused ei ole toimiku asjaomase osa sisu muutnud rohkem kui esitatud muudatus.

## LISA

<i>Teema / Muudatuste ulatus</i>	<i>Muudatus</i>	<i>Lehekülg</i>
A. <b>HALDUSLIKKU LAADI MUUDATUSED</b> .....	1-7	4
B. <b>KVALITEEDIGA SEOTUD MUUDATUSED</b> .....		5
I. <b>Toimeaine</b> .....		5
a) Tootmine .....	1-5	5
b) Toimeaine kontroll .....	1-2	9
c) Pakendi sulgemise süsteem .....	1-3	11
d) Stabiilsus .....	1	13
e) Disainimise ruum .....	1-3	13
II. <b>Lõpptoode</b> .....		14
a) Kirjeldus ja koostis .....	1-6	14
b) Tootmine .....	1-5	18
c) Abiainete kontroll .....	1-4	23
d) Lõpptoote kontroll .....	1-3	25
e) Pakendi sulgemise süsteem .....	1-7	26
f) Stabiilsus .....	1	30
g) Disainimise ruum .....	1-3	31
III. <b>Euroopa farmakopöa/transmissiivne spongioosne entsefalopaatia/monograafiad</b> ...	1-2	32
IV. <b>Meditsiinivahendid</b> .....	1-3	34
V. <b>Muudest regulatiivmenetlustest tulenevad müügiloa muudatused</b> .....		35
a) Plasma põhitoimik / vaktsiiniantigeeni põhitoimik .....	1-2	35
b) Edastamine .....	1	36
c) Muudatuste haldamise protokoll .....	1	37
C. <b>OHUTUSE, TÕHUSUSE JA RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVEGA SEOTUD MUUDATUSED</b> .....		37
I. <b>Inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavad ravimid</b> .....	1-9	37
II. <b>Veterinaarravim – eriomased muudatused</b> .....	1-6	40
D. <b>Plasma põhitoimik / vaktsiiniantigeeni põhitoimik</b> .....	1-23	41

## A. HALDUSLIKKU LAADI MUUDATUSED

A.1. Müügiloo omaniku nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>Tingimused</b>			
1. Müügiloo omanikuks jääb sama juriidiline isik.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomase ametiasutuse (nt kaubanduskoja) väljastatud ametlik dokument, kus on märgitud uus nimi või uus aadress.			
2. Muudetud tootekirjeldus.			
A.2. Ravimi (väljamõeldud) nimetuse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Tsentraliseeritud korras müügiloo saanud tooted	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Riigisisese müügiloo saanud tooted		2	IB
<b>Tingimused</b>			
1. Euroopa Ravimiamet on kontrollinud uue nimetuse vastuvõetavust ja selle heaks kiitnud.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Koopia Euroopa Ravimiameti kirjast, millega tunnistatakse uus (väljamõeldud) nimetus vastuvõetavaks.			
2. Muudetud tootekirjeldus.			
A.3. Toimeaine nimetuse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>
<b>Tingimused</b>			
1. Toimeaine jääb samaks.			
2. Toiduloomadele mõeldud veterinaarravimite puhul on uus nimetus enne muudatuse tegemist avaldatud määruses (EÜ) nr 470/2009.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Maailma Terviseorganisatsiooni vastuvõetavustõend või INNide loetelu koopia. Taimsete ravimite puhul kinnitus, et nimetus on kooskõlas taimsete ravimite kvaliteeti käsitlevate suunistega ja (traditsioonilistes) taimsetes ravimites kasutatavatest taimsetest droogidest ja taimsetest preparaadidest teatamise suunistega.			
2. Muudetud tootekirjeldus.			
A.4. Tootja (sh vajaduse korral kvaliteedikontrolli koha) või toimeaine, lähteaine, reaktiivi või toimeaine tootmisel kasutatava vaheaine tarnija (kui see on märgitud toote toimikus) nime ja/või aadressi muutmine, kui heakskiidetud toimik ei sisalda Euroopa farmakopöa sobivussertifikaati	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1, 2, 3	IA
<b>Tingimused</b>			
1. Tootmiskoht ja kõik tootmistoimingud jäävad samaks.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomase ametiasutuse (nt kaubanduskoja) väljastatud ametlik dokument, kus on märgitud uus nimi või uus aadress.			
2. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloo taotlejatele” sätestatud vormis).			
3. Toimeaine põhitoimiku valdaja nime muutmise puhul ajakohastatud „andmekasutusluba”.			
A.5. Lõpptootje tootja (sh kvaliteedikontrolli koha) nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Partii vabasse ringlusse lubamise eest vastutav tootja	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

<b>b) Kõik muud</b>	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Tootmiskoht ja kõik tootmistoimingud jäävad samaks.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Olemasolu korral muudetud tootmisloa koopia või asjaomase ametiasutuse (nt kaubanduskoja või selle puudumise korral reguleerimisameti) väljastatud ametlik dokument, kus on märgitud uus nimi ja/või uus aadress.			
2. Vajaduse korral toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh vastavalt muudetud tootekirjeldus.			
<b>A.6. ATC-koodi (anatomilis-terapeutilise keemilise koodi)/ ATC-veterinaarkoodi (anatomilis-terapeutilise keemilise veterinaarkoodi) muutmine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Muudatus on tehtud pärast ATC-koodi/ATC-veterinaarkoodi andmist või muutmist Maailma Terviseorganisatsiooni poolt.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Maailma Terviseorganisatsiooni vastuvõetavustõend või ATC-(veterinaar)koodi loetelu koopia.			
2. Muudetud tootekirjeldus.			
<b>A.7. Tootmiskohtade (sh toimeaine, vahe- või lõpptoote, pakendamiskoha, partii vabasse ringluse lubamise eest vastutava tootja, partiide kontrollimise koha või lähteaine, reaktiivi või abiaine tarnija (kui on märgitud toimikus) väljajätmine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
	<b>1, 2</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Alles peab jääma vähemalt üks varem loa saanud koht/tootja, kes täidab samu ülesandeid nagu väljajäetav(ad).			
2. Väljajätmise põhjuseks ei tohi olla olulised puudused tootmises.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Muudatuse taotluse vormil tuleb selgelt eristada „praegusi” ja „kavandatud” tootjaid, nagu on loetletud taotluse vormi (IA osa) jaotises 2.5.			
2. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjadeköites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh vastavalt muudetud tootekirjeldus.			

## B. KVALITEEDIGA SEOTUD MUUDATUSED

### B.I. TOIMEAINE

#### B.I.a) Tootmine

<b>B.I.a.1. Toimeaine tootmisel kasutatava lähteaine/reaktiivi/vaheaine tootja (sh vajaduse korral kvaliteedikontrolli koha) muutmise või toimeaine tootja (sh vajaduse korral kvaliteedikontrolli koha) muutmise, kui heakskiidetud toimik ei sisalda Euroopa farmakopöa sobivusertifikaati</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) Kavandatud tootja kuulub juba heaks kiidetud tootjaga samasse farmaatsiakontserni	<b>1, 2, 3</b>	<b>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
b) Sellise toimeaine uue tootja lisamine, mille kohta on koostatud toimeaine põhitoimik			<b>II</b>

c) Kavandatud tootja kasutab oluliselt erinevat sünteetisemisviisi või tootmistingimusi, mis võivad oluliselt muuta toimeaine kvaliteedinäitajaid, näiteks kindlaksmääramist eeldavat kvalitatiivset ja/või kvantitatiivset lisanditesisaldust või füüsilisi ja keemilisi omadusi, mis mõjutavad biosaadavust			II
d) Sellise aine uus tootja, mille puhul tuleb hinnata viirusohutust ja/või transmissiivse spongioosse entsefalopaatia riski			II
e) Muudatus on seotud bioloogilise/immunoloogilise toote tootmisel kasutatava bioloogilise toimeaine või lähteaine/reaktiivi/vaheainega			II
f) Toimeaine kvaliteedikontrolli korra muutmine – partii kontrollimise/katsetamise koha asendamine või lisamine	2, 4	1, 5	IA

#### Tingimused

- Lähteainete ja reaktiivide spetsifikatsioonid (sh protsessisisesed kontrollid ja kõikide ainete analüüsimise meetodid) on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud. Vahe- ja toimeainete spetsifikatsioonid (sh protsessisisesed kontrollid ja kõikide ainete analüüsimise meetodid), valmistamismeetod (sh partii suurus) ja üksikasjalik sünteetisemisviis on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud.
- Toimeaine ei ole bioloogiline/immunoloogiline aine ega steriilne aine.
- Kui protsessis kasutatakse inim- või loomse päritoluga materjale, ei kasuta tootja uusi tarnijaid, kelle puhul tuleb hinnata viirusohutust või vastavust kehtivatele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimintervishoius kasutatavate ravimite ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamise juhiste.
- Meetodid on vanast ettevõttest uude edukalt üle viidud.

#### Dokumendid

- Vajaduse korral toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
- Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoimiku valdaja kinnitus, et sünteetisemisviis (või taimsete ravimite puhul vajaduse korral valmistamismeetod, geograafiline päritolu, taimse droogi valmistamine ja tootmisviis), kvaliteedikontroll ning toimeaine ja (vajaduse korral) toimeaine tootmisel kasutatava lähteaine/reaktiivi/vaheaine spetsifikatsioonid on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud.
- Kas transmissiivse spongioosse entsefalopaatia (TSE) Euroopa farmakopöa sobivussertifikaat aine kõikide uute allikate kohta või vajaduse korral dokumendid, mis tõendavad, et pädev asutus on hinnanud transmissiivse spongioosse entsefalopaatia riskiteguriga aine konkreetset allikat ja see vastab kehtivatele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimintervishoius kasutatavate ravimite ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamise juhiste. Teave peaks hõlmama järgmist: tootja nimi, loomaliigid ja koed, millest materjal on eraldatud, lähteloomade päritoluriik, aine kasutamine ja varasem heakskiit. Tsentraliseeritud menetluse puhul lisatakse kõnealune teave ajakohastatud TSE tabelisse A (ja vajaduse korral tabelisse B).
- Partiide analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe praeguselt ja kavandatud tootjalt/praegusest ja kavandatud tootmiskohast pärineva toimeaine partii (minimaalses katsesuurus) kohta.
- Muudatuste taotluse vormil tuleb selgelt eristada „praegusi” ja „kavandatud” tootjaid, kes on loetletud taotluse vormi (IA osa) jaotises 2.5.
- Iga taotluses nimetatud tootmisloa omaniku volitatud isiku kinnitus (kui toimeainet kasutatakse lähtematerjalina) ja iga taotluses partii vabasse ringlusse lubamise eest vastutava isikuna nimetatud tootja volitatud isiku kinnitus. Nimeetatud dokumendid kinnitavad, et taotluses nimetatud toimeaine tootja tegutseb kooskõlas lähtematerjalide tootmise häid tavasid käsitlevate üksikasjalike suunistega. Teatud olukorras võib esitada ainult ühe kinnituse – vt muudatuse nr B.II.b.1 märkus.
- Vajaduse korral toimeaine tootja kohustus teavitada müügiloa omanikku kõikidest toimeaine tootmisprotsessi, spetsifikatsioonide ja katsemenetluste muudatustest.

B.I.a.2. Toimeaine tootmisprotsessi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Toimeaine tootmisprotsessi vähem tähtis muudatus	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Toimeaine tootmisprotsessi oluline muudatus, mis võib oluliselt mõjutada ravimi kvaliteeti, ohutust ja tõhusust			II
c) Muudatus on seotud bioloogilise/immunoloogilise ravimi tootmisel kasutatava bioloogilise/immunoloogilise ainega või teistsuguse keemiliselt tuletatud ainega ning ei ole seotud protokolliga			II
d) Muudatus on seotud taimse ravimiga ja selle tagajärjel muutuvad mis tahes järgmised asjaolud: geograafiline päritolu, tootmisviis või valmistamine			II
e) Toimeaine põhitoimiku piiratud osa vähetähtis muudatus		1, 2, 3, 4	IB

#### Tingimused

1. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisanditeisisaldus ning füüsilised ja keemilised omadused ei tohi halveneda.
2. Sünteesimisviis jääb samaks, st vaheaine on sama ja protsessis ei kasutata uusi reaktiive, katalüsaatoreid või lahusteid. Taimsete ravimite puhul jäävad geograafiline päritolu, taimse aine valmistamine ja ravimi tootmisviis samaks.
3. Toime- või vaheaine spetsifikatsioonid ei muutu.
4. Vajaduse korral on muudatust täielikult kirjeldatud toimeaine põhitoimiku avatud (taotleja) osas.
5. Toimeaine ei ole bioloogiline/immunoloogiline aine.
6. Muudatus ei ole seotud taimse ravimi geograafilise päritolu, tootmisprotsessi ega valmistamisega.
7. Muudatus ei ole seotud toimeaine põhitoimiku piiratud osaga.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis) ja toimeaine heakskiidetud põhitoimiku (kui on kohaldatav) muudatus, sh praeguse ja uue protsessi otsene võrdlus.
2. Partiiide analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe praegu heakskiidetud ja kavandatud tootmisprotsessi teel toodetud partii kohta (minimaalne katsesuurus).
3. Toimeaine heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia.
4. Müügiloa omaniku või vajaduse korral toimeaine põhitoimiku valdaja kinnitus, et kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisanditeisisaldus ning füüsilised ja keemilised omadused ei ole muutunud, sünteesimisviis on sama ja toime- või vaheaine spetsifikatsioone ei ole muudetud.

Märkus: B.I.a.2.b puhul. Keemiliste toimeainete puhul tähendab see seda, et oluliselt on muudetud sünteesimisviisi või tootmingimusi, mis võivad muuta toimeaine olulisi kvaliteedinäitajaid, nagu kindlaksmääramist eeldavat kvalitatiivset ja/või kvantitatiivset lisanditeisisaldust, või füüsilisi ja keemilisi omadusi, mis mõjutavad biosaadavust.

B.I.a.3. Toime- või vaheaine partii suuruse (sh partii suurusvahemike) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Kuni 10-kordne suurenemine võrreldes partii praeguse heakskiidetud suurusega	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Vähendamine	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Muudatuse tõttu tuleb hinnata bioloogilise/immunoloogilise toimeaine võrreldavust			II
d) Rohkem kui 10-kordne suurenemine võrreldes partii praeguse heakskiidetud suurusega		1, 2, 3, 4	IB

e) <b>Bioloogilise/immunoloogilise toimeaine partii suurust suurendatakse/vähendatakse ilma protsessi muutmata (nt täiendava liini lisamine).</b>		<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IB</b>
---	--	-------------------	-----------

#### Tingimused

1. Tootmismeetodite muudatusi tehakse üksnes partii suurendamise või vähendamise tõttu, nt võetakse kasutusele teistsuguse suurusega seadmed.
2. Partii kavandatud suuruse kohta peavad olema vähemalt kahe partiiga tehtud katsete tulemused vastavalt spetsifikatsioonidele.
3. Asjaomane toode ei ole bioloogiline/immunoloogiline ravim.
4. Muudatus ei mõjuta negatiivselt protsessi reprodutseeritavust.
5. Muudatuse põhjuseks ei tohiks olla tootmise käigus toimunud ootamatud sündmused või aine stabiilsusega seotud probleemid.
6. Toimeaine/vaheaine spetsifikatsioonid ei muutu.
7. Toimeaine ei ole steriilne.
8. Partii praegust heakskiidetud suurust ei kinnitatu IA tüübi muudatusena.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Kavandatud suurusega katsepartii numbrid.
3. Partii analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt ühe toime- või vajaduse korral vaheaine tootepartii kohta, mis on toodetud nii praegu heakskiidetud kui ka kavandatud suuruses. Kahe järgmise täismahus tootepartii andmed peaksid olema taotluse korral kättesaadavad ja müügiloa omanik peaks need esitama (koos kavandatud meetmetega) juhul, kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele.
4. Toimeaine (ja vajaduse korral vaheaine) heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia.
5. Müügiloa omaniku või vajaduse korral toimeaine põhitoimiku valdaja kinnitus, et tootmismeetodeid on muudetud ainult niivõrd, kui see on vajalik partii suurendamiseks või vähendamiseks (nt teistsuguste suurusega seadmete kasutamine), muudatus ei mõjuta negatiivselt protsessi reprodutseeritavust, muudatuse põhjuseks ei ole tootmise käigus toimunud ootamatud sündmused või aine stabiilsusega seotud probleemid ja toimeaine/vaheaine spetsifikatsioonid ei ole muudetud.

B.I.a.4. Protsessisüsteemide katsete või toimeaine tootmise käigus kohaldatud piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Rangemate piirnormide kohaldamine tootmises	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uute protsessisüsteemide katsete või piirnormide lisamine	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ebaoluliste protsessisüsteemide katsete väljajätmine	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Protsessisüsteemide katsete heakskiidetud piirnormide laiendamine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine üldist kvaliteeti			II
e) Protsessisüsteemide katsete väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine üldist kvaliteeti			II
f) Protsessisüsteemide katse lisamine või asendamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu		1, 2, 3, 4, 6	IB

#### Tingimused

1. Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotlemise menetluse või II tüübi muudatuse esitamise menetluse käigus).
2. Muudatus ei tulene tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest, nt uue liigitamata lisandi avastamine; lisandite üldsisalduse piirnormide muudatus.
3. Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
4. Katsemenetlus ei muutu või muutub vähe.



5. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
6. Uus katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilise toimeainena bioloogilist reaktiivi (ei hõlma farmakopöas nimetatud standardseid mikrobioloogilisi meetodeid).

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Olemasolevate ja kavandatud protsessisestest katsete võrdlustabel.
3. Kõikide uute farmakopöas nimetatava analüüsimeetodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.
4. Kõiki analüüsitavaid parameetreid hõlmava analüüsi andmed toimeaine kahe tootepartii kohta (bioloogiliste toimeainete puhul kolme tootepartii kohta, välja arvatud juhul, kui teistsugune partiide arv on põhjendatud).
5. Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoimiku valdaja põhjendus/riskihinnang, mis kinnitab, et parameeter ei ole oluline.
6. Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoimiku valdaja põhjendus uue protsessisestest katse või uute piirnormide kasutamiseks.

B.I.a.5. Inimeste gripi hooajalise, pandeemiaeelse või pandeemiavaktsiini toimeaine muudatused	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Inimeste gripi hooajalise, pandeemiaeelse või pandeemiavaktsiini tüve(de) asendamine			II

#### B.I.b) Toimeaine kontroll

B.I.b.1. Toimeaine ja selle tootmisel kasutatava lähteaine/vaheaine/reaktiivi analüüsitava parameetri ja/või piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Partii ametliku vabasse ringluse lubamise menetluse kohaldamisalasse kuuluvale ravimile rangemate nõuete kehtestamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Rangemate nõuete kehtestamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Uue analüüsitava parameetri ja vastava katsemeetodi lisamine spetsifikatsioonidesse	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Ebaolulise analüüsitava parameetri väljajätmine (nt iganenud parameetri väljajätmine)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Analüüsitava parameetri väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine ja/või lõpptoote üldist kvaliteeti			II
f) Muudatus, mis jääb väljapoole toimeaine heakskiidetud piirnorme			II
g) Lähteainete/vaheainete heakskiidetud piirnormide laiendamine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine ja/või lõpptoote üldist kvaliteeti			II
h) Analüüsitava parameetri lisamine või asendamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu (välja arvatud bioloogiline või immunoloogiline aine)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Tingimused

1. Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotlemise menetluse või II tüüpi muudatuse esitamise menetluse käigus).
2. Muudatus ei tulene tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest, nt uue liigitamata lisandi avastamine; lisandite üldsisalduse piirnormide muudatus.

3. Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
4. Katsemenetlus ei muutu või muutub vähe.
5. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
6. Uus katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilise toimeainena bioloogilist reaktiivi (ei hõlma farmakopöas nimetatud standardseid mikrobioloogilisi meetodeid).
7. Muudatus ei ole seotud genotoksilise lisandiga.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
3. Kõikide uute analüüsimeetodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.
4. Kõiki analüüsitavaid parameetreid hõlmava analüüsi andmed asjaomase aine kahe tootepartii kohta (bioloogiliste toimeainete puhul kolme tootepartii kohta, välja arvatud juhul, kui teistsugune partiide arv on põhjendatud).
5. Vajaduse korral lõpptoote toimeaine vabanemist käsitlevad võrdlusandmed vähemalt ühe toimeainet sisaldava katsepartii kohta, mis vastab kehtivatele ja kavandatavatele spetsifikatsioonidele. Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.
6. Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoimiku valdaja põhjendus/riskihinnang, mis kinnitab, et parameeter ei ole oluline.
7. Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoimiku valdaja põhjendus uue analüüsitava parameetri ja uute piirnormide kasutamise kohta.

B.I.b.2. Toimeaine või toimeaine tootmisel kasutatava lähteaine/reaktiivi/vaheaine katsemenetluse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Heakskiidetud katsemenetluse vähem tähtsad muudatused	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Toimeaine või toimeaine tootmisel kasutatava lähteaine/reaktiivi/vaheaine katsemenetluse väljajätmine, kui alternatiivne katsemenetlus on juba heakskiidetud	7	1	IA
c) Muud reaktiivi katsemenetluse muudatused (sh asendamine või lisamine), mis ei mõjuta oluliselt toimeaine üldist kvaliteeti	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Bioloogilise/immunoloogilise/immunokeemilise katsemeetodi või meetodi, mille puhul kasutatakse bioloogilise toimeainena bioloogilist reaktiivi (nt peptiidikatse, glükokatse jne), muutmine (asendamine)			II
e) Muud toimeaine või lähteaine/vaheaine katsemenetluse muudatused (sh asendamine või lisamine)		1, 2	IB

#### Tingimused

1. Kooskõlas asjaomaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud katsemenetlus on eelmise katsemenetlusega vähemalt samaväärne.
2. Lisandite üldsisalduse piirnorme ei ole muudetud; uusi liigitamata lisandeid ei ole avastatud.
3. Analüüsimeetod on sama (nt muudetakse kolonni pikkust või temperatuuri, kuid mitte kolonni või meetodi tüüpi).
4. Katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilise toimeainena bioloogilist reaktiivi (ei hõlma farmakopöas nimetatud standardseid mikrobioloogilisi meetodeid).
5. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
6. Toimeaine ei ole bioloogiline/immunoloogiline.
7. Analüüsitava parameetri puhul on alternatiivne katsemenetlus juba heaks kiidetud ja nimetatud menetlus ei ole lisatud IA/IA(IN) teatega.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimeeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh analüüsimetodi kirjeldus, valideerimisandmete kokkuvõte, lisandite muudetud spetsifikatsioonid (vajaduse korral).
2. Võrreldavad valideerimistulemused või kui see on põhjendatud, siis võrreldavad analüüsitulemused, mis kinnitavad, et praegune katse ja kavandatud katse on samaväärsed. Nimetatud nõuet ei kohaldata uue katsemenetluse lisamisel.

## B.I.c) Pakendi sulgemise süsteem

B.I.c.1. Toimeaine esmapakendi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Kvalitatiivne ja/või kvantitatiivne koostis	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Steriilsete ja külmutamata bioloogiliste/immunoloogiliste toimeainete kvalitatiivne ja/või kvantitatiivne koostis			II
c) Vedel toimeaine (mittesteriilne)		1, 2, 3, 5, 6	IB

**Tingimused**

1. Kavandatud pakendimaterjal peab olema vastavate omaduste poolest heakskiidetud materjaliga vähemalt samaväärne.
2. Vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi (ICH – International Harmonization Conference) tingimustele on alustatud vastavaid stabiilsusuuringuid, asjaomaseid stabiilsuse parameetreid on hinnatud vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal ja rakendamise ajal on taotleja käsutuses vähemalt kolme kuu rahuldavad stabiilsusandmed. Kui aga kavandatud pakend on olemasolevast pakendist vastupidavam, ei pea kolme kuu stabiilsusandmed olema veel kättesaadavad. Nimetatud uuringud tuleb lõpule viia ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kõlblikkusaja/taaskatsetusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
3. Ei hõlma steriilseid, vedelaid ja bioloogilisi/immunoloogilisi toimeaineid.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimeeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Uut pakendit käsitlevad asjaomased andmed (nt O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> niiskuse läbilaskvust käsitlevad võrdlusandmed), sh kinnitus selle kohta, et materjal vastab asjaomastele nõuetele, mis on sätestatud farmakopöas või toiduga kokku puutuvaid plastmaterjale ja esemeid käsitlevates ELi õigusaktides.
3. Vajaduse korral tuleb esitada tõendid selle kohta, et sisu ja pakendimaterjal ei mõjuta teineteist (nt ei satu kavandatud materjali koostisosad sisse ega toote koostisosad pakendisse), sh kinnitus, et materjal vastab asjaomastele nõuetele, mis on sätestatud farmakopöas või toiduga kokku puutuvaid plastmaterjale ja esemeid käsitlevates ELi õigusaktides.
4. Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoomiku valdaja kinnitus, et vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele on alustatud vajalikke stabiilsusuuringuid (märkides asjaomase partii numbri) ja et vajalikud minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed olid rakendamise ajal taotleja käsutuses ja et olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleks kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
5. Vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele sooritatud ja vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga tehtud ning asjaomaseid stabiilsuse parameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud taaskatsetusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
6. Vajaduse korral praeguse ja kavandatud esmapakendi spetsifikatsioonide võrdlus

B.I.c.2. Toimeaine esmapakendi analüüsitavate parameetrite ja/või piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Rangemate nõuete kehtestamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uue analüüsitava parameetri ja vastava katsemetodi lisamine spetsifikatsioonidesse	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Ebaolulise analüüsitava parameetri väljajätmine (nt iganenud parameetri väljajätmine)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Analüüsitava parameetri lisamine või asendamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu		1, 2, 3, 4, 6	IB

#### Tingimused

1. Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotlemise menetluse või II tüüpi muudatuse esitamise menetluse käigus), välja arvatud juhul, kui seda on varem hinnatud ja on kokku lepitud, et muudatus on osa järeelmeetmest.
2. Muudatuse põhjuseks ei tohiks olla pakendimaterjali tootmise või toimeaine hoiustamise käigus toimunud ootamatud sündmused.
3. Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
4. Katsemenetlus ei muutu või muutub vähe.
5. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
3. Kõikide uute analüüsimeetodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.
4. Kahe esmapakendipartii kõikide analüüsivate parameetrite analüüsi andmed.
5. Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoimiku valdaja põhjendus/riskihinnang, mis kinnitab, et parameeter ei ole oluline.
6. Vastavalt vajadusele kas müügiloa omaniku või toimeaine põhitoimiku valdaja põhjendus uue parameetri ja uute piirnormide kasutamise kohta.

B.I.c.3. Toimeaine esmapakendi katsemenetluse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Heakskiidetud katsemenetluse vähem tähtsad muudatused	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Muud katsemenetluse muudatused (sh asendamine või lisamine)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Katsemenetluse väljajätmine, kui alternatiivne katsemenetlus on juba heaks kiidetud	5	1	IA

#### Tingimused

1. Kooskõlas asjaomaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud katsemenetlus on eelmise katsemenetlusega vähemalt samaväärne.
2. Analüüsimeetod on sama (nt muudetakse kolonni pikkust või temperatuuri, mitte aga kolonni või meetodi tüüpi).
3. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
4. Toimeaine/lõpptoode ei ole bioloogiline/immunoloogiline.
5. Analüüsitava parameetri jaoks on registreeritud katsemenetlus ja nimetatud menetlus ei ole lisatud IA/IA(IN) teatega.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh analüüsimeetodi kirjeldus ja valideerimisandmete kokkuvõte.
2. Võrreldavad valideerimistulemused või kui see on põhjendatud, siis võrreldavad analüüsitulemused, mis kinnitavad, et praegune katse ja kavandatud katse on samaväärsed. Nimetatud nõuet ei kohaldata uue katsemenetluse lisamisel.

## B.I.d) Stabiilsus

B.I.d.1. Toimeaine taaskatsetusaja/hoiustamisaja või hoiustamistingimuste muutmine, kui heakskiidetud toimeik ei sisalda taaskatsetusaega hõlmavat Euroopa farmakopöa sobivussertifikaati	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Taaskatsetusaeg/hoiustamisaeg			
1. Lühendamine	1	1, 2, 3	IA
2. Taaskatsetusaja pikendamine ICH suunistele mittevastavate stabiilsusandmete ekstrapoleerimise tõttu (*)			II
3. Heakskiidetud stabiilsusprotokollile mittevastava bioloogilise/immunoloogilise toimeaine hoiustamisaja pikendamine			II
4. Taaskatsetusaja/hoiustamisaja pikendamine või kehtestamine hetkeandmetele tuginedes		1, 2, 3	IB
b) Hoiustamistingimused			
1. Toimeaine jaoks rangemate hoiustamistingimuste kehtestamine	1	1, 2, 3	IA
2. Bioloogilise/immunoloogilise toimeaine hoiustamistingimuste muutmine juhul, kui stabiilsusuringud ei ole tehtud vastavalt heakskiidetud stabiilsusprotokollile			II
3. Toimeaine hoiustamistingimuste muutmine		1, 2, 3	IB

**Tingimused**

- Muudatuse põhjuseks ei tohiks olla tootmise käigus toimunud ootamatud sündmused või aine stabiilsusega seotud probleemid.

**Dokumendid**

- Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis). Dokument peab sisaldama taotletavat taaskatsetusaega või taotletavaid hoiustamistingimusi hõlmavate ja vähemalt kahe heakskiidetud pakendimaterjali pakendatud toimeaine katse- või tootmismahus partiiga (biopreparaatide puhul kolme partiiga) asjaomaste stabiilsussuuniste kohaselt reaalajas tehtud asjakohaste stabiilsusuringute tulemusi.
- Kinnitus, et stabiilsusuringud on tehtud vastavalt heakskiidetud protokollile. Uuringud peavad kinnitama, et järgitud on kokkulepitud spetsifikatsioone.
- Toimeaine heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia.

(\*) Märkus: taaskatsetusaega ei kohaldata bioloogiliste/immunoloogiliste toimeainete puhul.

## B.I.e) Disainimise ruum

B.I.e.1. Toimeaine uue disainimise ruumi kasutuselevõtt või toimeaine heakskiidetud disainimise ruumi laiendamine, mis on seotud järgmisega	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Toimeaine tootmisprotsessi ühe osaga, sh protsessisisesed kontrollid ja/või katsemenetlused		1, 2, 3	II
b) Lähteainete/reaktiivide/vaheainete ja/või toimeaine katsemenetlused		1, 2, 3	II

**Dokumendid**

1. Disainimise ruum luuakse kooskõlas asjaomaste Euroopa ja rahvusvaheliste teadussuunistega. Toote-, protsessi- ja analüütilised arendusuuringute tulemused (nt tuleb uurida disainimise ruumi moodustavate eri parameetrite vastastikust toimet, sh teha vastavalt vajadusele riskihindamine ja mitmemõõtmelised uuringud), mis näitavad, et on jõutud süsteemsele mehhanistlikule arusaamale materjali omaduste ja protsessi parameetrite mõjust toimeaine esmatahtsatele kvaliteediomadustele.
2. Disainimise ruumi kirjeldus tabelina, sh muutujad (vastavalt vajadusele materjali omadused ja protsessi parameetrid) ja nende kavandatud ulatus.
3. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).

B.I.e.2. Toimeainega seotud heakskiitmisejärgse muudatuste haldamise protokolliga kasutuselevõtt	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2	II

**Dokumendid**

1. Kavandatud muudatuse üksikasjalik kirjeldus.
2. Toimeainega seotud muudatuste protokoll.

B.I.e.3. Toimeainega seotud heakskiidetud muudatuste haldamise protokolliga väljajätmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Tingimused**

1. Toimeainega seotud heakskiidetud muudatuste haldamise protokolliga väljajätmine ei tulene protokollis kirjeldatud muudatus(t)e rakendusajal toimunud ootamatust sündmusest või toote omadustest.

**Dokumendid**

1. Kavandatud väljajätmise põhjendus.

**B.II. LÕPPTOODE****B.II.a) Kirjeldus ja koostis**

B.II.a.1. Sissepressitud, pinnale trükitud või muu märgistuse muutmise või lisamine, sh asendamine või toote märgistuses kasutatavate trükivärvide lisamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Sissepressitud, pinnale trükitud või muu märgistuse muudatused	1, 2, 3	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Toote võrdseteks doosideks jagamiseks ette nähtud poolitus-/murdejoonte muudatused		1, 2, 3	IB

**Tingimused**

1. Lõpptoote vabasse ringlusse lubamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud spetsifikatsioone ei ole muudetud (muudetud on ainult välimust).
2. Kõik trükivärvid peavad vastama asjaomastele ravimeid käsitlevatele õigusaktidele.
3. Poolitus-/murdejooned ei ole ette nähtud toote võrdseteks doosideks jagamiseks.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh praeguse ja uue välimuse üksikasjalik joonis või kirjalik kirjeldus ja vajaduse korral muudetud tootekirjeldus.
2. Vajaduse korral lõpptoote näidised (vt „Teade müügiloa taotlejatele – liikmesriikides näidistele esitatavad nõuded”).
3. Asjakohaste Euroopa farmakopöa kohaste katsete tulemused, mis kinnitavad omaduste/õige doseeringu samaväärsust.

B.II.a.2. Ravimivormi kuju või mõõtmete muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Toimeainet kohe vabastavad tabletid, kapslid, küün- lad ja pessaarid	1, 2, 3, 4	1, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Gastroresistentsed, toimeainet modifitseeritult või prolongeeritult vabastavad ravimivormid ja pooli- tusjoonega tabletid, mis jagatakse võrdseteks doosi- deks		1, 2, 3, 4, 5	IB

#### Tingimused

- Muudetud toote toimeaine vabanemise profiil on võrreldav vana toote omaga, kui see on asjakohane. Taimsetel ravimitel, mille puhul ei ole võimalik toimeaine vabanemist kontrollida, võrreldakse uue toote lagunemisaega vana toote omaga.
- Lõpptoote vabasse ringlusse lubamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud spetsifikatsioon ei ole muudetud (muudetud on ainult mõõtmeid).
- Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ja keskmine mass ei muutu.
- Muudatus ei ole seotud poolitusjoonega tablettidega, mis jagatakse võrdseteks doosideks.

#### Dokumendid

- Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh praegust ja kavandatud olukorda iseloomustav üksikasjalik joonis ja vajaduse korral muudetud tootekirjeldus.
- Toimeaine vabanemise võrdlusandmed vähemalt ühe praeguste ja kavandatavate mõõtmetega toote katsepartii kohta (kui võrdlus olulisi erinevusi ei näita, vt asjaomaseid (inimtervishoius või veterinaarias kasutatavate ravimite) biosaadavust käsitlevaid suuniseid). Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.
- Põhjendus uue bioekvivalentsusuuringu esitamata jätmise kohta vastavalt asjaomastele (inimtervishoius või veterinaarias kasutatavate ravimite) biosaadavust käsitlevatele suunistele.
- Vajaduse korral lõpptoote näidised (vt „Teade müügiloa taotlejatele – liikmesriikides näidistele esitatavad nõuded”).
- Asjakohaste Euroopa farmakopöa kohaste katsete tulemused, mis kinnitavad omaduste/õige doseeringu samaväärsust.

B.II.a.3. Lõpptoote koostise (abiained) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Toote lõhna- või maitseaine või värvaine muudatused			
1. Lisamine, väljajätmine või asendamine	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Suurendamine või vähendamine	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Suukaudsed bioloogilised veterinaarravimid, mille puhul värvaine või lõhna- või maitseaine on sihtloomaliigile manustamise seisukohast oluline			II
b) Muud abiained			
1. Lõpptoote kvantitatiivses koostises sisalduvate abiainetes vähem tähtsad muudatused	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Ühe või mitme abiaine kvalitatiivsed või kvantitatiivsed muudatused, mis võivad oluliselt mõjutada ravimi ohutust, kvaliteeti ja tõhusust			II
3. Bioloogilise/immunoloogilise tootega seotud muudatus			II
4. Kõik uued abiained, mis hõlmavad inim- või loomse päritoluga materjalide kasutamist, mille puhul tuleb hinnata viirusohutust või transmissiivse spongioosse entsefalopaatia riski			II

<b>5. Muudatus, mis põhineb bioekvivalentsuuringul</b>			<b>II</b>
<b>6. Ühe abiaine asendamine võrreldava abiainega, mille funktsionaalsed omadused on samad ja mida kasutatakse sama palju</b>		<b>1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10</b>	<b>IB</b>

#### Tingimused

1. Ravimivormi funktsionaalsed omadused, nagu lagunemisaeg, toimeaine vabanemise profiil, ei muutu.
2. Kõik koostise vähem tähtsad muudatused kogumassi säilitamiseks tuleks teha abiaine abil, mis juba moodustab olulise osa lõpptoote koostisest.
3. Lõpptoote spetsifikatsioone on ajakohastatud ainult väärtuse/lõhna/maitse osas ja vajaduse korral on identifitseerimiskatse välja jäetud.
4. Vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi (ICH – International Harmonization Conference) tingimustele on alustatud stabiilsusuuringuid ja asjaomaseid stabiilsuse parameetreid on hinnatud vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal ja taotleja käsutuses on (IA tüübi puhul rakendamise ajal ja IB tüübi puhul teatamise ajal) vähemalt kolme kuu rahuldavad stabiilsusandmed ja stabiilsus on registreeritud stabiilsusega sarnane. Kinnitatakse, et need uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega). Lisaks tuleb vajaduse korral teha fotostabiilsuse katsed.
5. Kõik uued kavandatud koostisosad peavad vastama asjaomastele direktiividele (nt toiduainetes kasutatavaid värvaineid käsitlevatele direktiividele 94/36/EÜ ja 2008/128/EÜ ja maitseaineid käsitlevale direktiivile 88/388/EMÜ).
6. Ühegi uue koostisosa juures ei kasutata inim- või loomse päritoluga materjale, mille puhul tuleb hinnata viirusohutust või vastavust kehtivatele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimtervisohiuse kasutatavate ravimite ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamise juhiste.
7. Muudatus ei mõjuta tugevuste eristamist ega halvenda pediatriliste ravimite maitset (kui see on asjakohane).
8. Uue toote toimeaine vabanemise profiil, mis määratakse vähemalt kahel katsesuurusel partii, on eelmisega võrreldav (kui võrdlus olulisi erinevusi ei näita, vt asjaomaseid (inimtervisohiuse või veterinaarias kasutatavate ravimite) bio-saadavust käsitlevaid suuniseid). Taimsetel ravimitel, mille puhul ei ole võimalik toimeaine vabanemist kontrollida, võrreldakse uue toote lagunemisaega vana toote omaga.
9. Muudatuse põhjuseks ei ole stabiilsuse ja/või võimalikud ohutusega seotud probleemid (nt tugevuste eristamine).
10. Asjaomane toode ei ole bioloogiline/immunoloogiline ravim.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloo taotlejatele” sätestatud vormis), sh iga uue värvaine tuvastamise meetod (kui see on asjakohane) ja vajaduse korral muudetud tootekirjeldus.
2. Kinnitus, et vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele on alustatud stabiilsusuuringuid (märkides asjaomase partii numbri) ja et asjaomased minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed olid rakendamise ajal taotleja käsutuses ja et olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleks kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
3. Vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele sooritatud ja vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suurusel partiiga tehtud ning asjaomaseid stabiilsuse parameetreid käsitlevate ja kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
4. Vajaduse korral uue toote näidis (vt „Teade müügiloo taotlejatele – liikmesriikide poolt näidistele esitatavad nõuded”).
5. Kas Euroopa farmakopöa kohane sobivussertifikaat iga uue koostisosa kohta, mis pärineb TSE-le vastuvõtlikult loomalt, või vajaduse korral dokumendid, mis tõendavad, et pädev asutus on hinnanud TSE riskiteguriga aine konkreetset allikat ja see vastab kehtivatele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimtervisohiuse kasutatavate ravimite ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamise juhiste. Kõikide selliste materjalide kohta tuleb esitada järgmine teave: tootja nimi, loomaliigid ja koed, millest materjal on eraldatud, lähteloomade päritolu ja aine kasutamine.

Tsentraliseeritud menetluse puhul lisatakse kõnealune teave ajakohastatud TSE tabelisse A (ja vajaduse korral tabelisse B).



6. Vajaduse korral andmed, mis tõendavad, et uus abiaine ei mõjuta lõpptoote spetsifikatsioonide katsemeetodeid.
7. Asjakohane farmaatsiaalane arendustöö peab põhjendama abiaine jne muutmist/valikut (sh stabiilsusega seotud aspektid ja antimikroobne säilitamine, kui see on asjakohane).
8. Tahkete ravimivormide puhul toimeaine vabanemise profiili käsitlevad võrdlusandmed vähemalt kahe uue ja vana koostisega lõpptoote partii kohta. Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemisaega käsitlevad võrdlusandmed.
9. Põhjendus uue bioekvivalentsuuringu esitamata jätmise kohta vastavalt kehtivatele *biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimise juhiste*.
10. Toiduloomade jaoks ette nähtud veterinaarravimite puhul kas tõendid, et abiaine on liigitatud vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määruse (EÜ) nr 470/2009 (milles sätestatakse ühenduse menetlused farmakoloogiliste toimeainete jääkide piirnormide kehtestamiseks loomsetes toiduainetes ning millega tunnistatakse kehtetuks nõukogu määrus (EMÜ) nr 2377/90 ning muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrust (EÜ) nr 726/2004) artikli 14 lõike 2 punktile c, või vastupidisel juhul tõendid, et abiainel ei ole sihtloomale manustatavates doosides farmakoloogilist toimet.

B.II.a.4. Suu kaudu manustatavate ravimite kattekihi massi või kapsli kesta massi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Tahked suukaudsed ravimivormid	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Gastroresistentsed, toimeainet modifitseeritult või prolungeeritult vabastavad ravimivormid, mille kattekiht on esmatähtis tegur toimeaine vabanemise mehhanismis			II

#### Tingimused

1. Uue toote toimeaine vabanemise profiil, mis määratakse kindlaks vähemalt kahel katsesuures partii, on võrreldav vana toote omaga. Taimsetel ravimitel, mille puhul ei ole võimalik toimeaine vabanemist kontrollida, võrreldakse uue toote lagunemisaega vana toote omaga.
2. Kattekiht ei ole esmatähtis tegur toimeaine vabanemise mehhanismis.
3. Lõpptoote spetsifikatsioon on vajaduse korral ajakohastatud ainult massi ja mõõtmete osas.
4. Vastavalt asjaomastele suunistele on alustatud vähemalt kahe katsesuures või tööstuslikus suures partii stabiilsusuuringuid ja rakendamise ajal on taotleja käsutuses vähemalt kolme kuu rahuldavad stabiilsusandmed ning taotleja kinnitab, et nimetatud uuringud viiakse lõpule. Kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Kinnitus, et vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele on alustatud stabiilsusuuringuid (märkides asjaomase partii numbri) ja et asjaomased minimaalsed rahuldavad stabiilsuse parameetrid olid rakendamise ajal taotleja käsutuses ja et olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega). Lisaks tuleb vajaduse korral teha fotostabiilsuse katsed.

B.II.a.5. Ühedoosilise, tervikuna kasutatava parenteraalse toote kontsentratsiooni muudatus, kui toimeaine kogus doosis (st tugevus) ei muutu	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II
B.II.a.6. Lahusti/lahjendusvedeliku väljajätmine pakendist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2	IB

#### Dokumendid

1. Väljajätmise põhjendus, sh ravimi ohutuks ja tõhusaks kasutamiseks vajaliku lahusti/lahjendusvedeliku alternatiivse hankimisviisi kirjeldus
2. Muudetud tootekirjeldus

## B.II.b) Tootmine

B.II.b.1. Sellise tootmiskoha asendamine või lisamine, kus toimub osaliselt või tervikuna lõpptoote tootmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Teisesesse pakendisse pakendamise koht	1, 2	1, 3, 8	IA <sub>IN</sub>
b) Esmasesse pakendisse pakendamise koht	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA <sub>IN</sub>
c) Koht, kus toimub (toimuvad) bioloogiliste/immunoloogiliste ravimite tootmistoi- ming(ud), välja arvatud partiide vabasse ringlusse lu- bamine, partiide kontrollimine ja teisesesse pakendisse pakendamine			II
d) Koht, kus on vajalik esmane või tootepõhine kont- roll			II
e) Koht, kus toimub (toimuvad) mittesteriilsete ravi- mite tootmistoi- ming(ud), välja arvatud partiide va- basse ringlusse lubamine, partiide kontrollimine, esmasesse ja teisesesse pakendisse pakendamine		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Koht, kus toimub (toimuvad) aseptilisel meetodil toodetavate steriilsete ravimite (välja arvatud bioloogiliste/immunoloogiliste ravimite) tootmis- toiming(ud), välja arvatud partiide vabasse ringlusse lubamine, partiide kontrollimine ja teisesesse paken- disse pakendamine		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

**Tingimused**

- Ühe Euroopa Majanduspiirkonna (EMP) liikmesriigi järelevalvetalitus või Euroopa Liiduga hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingu sõlminud riigi järelevalvetalitus on viimase kolme aasta jooksul teostanud kontrolli, mille tulemused olid rahuldavad.
- Tootmiskohal on nõuetekohane luba (asjaomase ravimivormi või toote tootmiseks).
- Asjaomane toode ei ole steriilne toode.
- Vajaduse korral, näiteks suspensioonide ja emulsioonide puhul, on olemas valideerimiskava, või tootmine on uues kohas valideeritud vastavalt kehtivale protokollile vähemalt kolme tootmismahus partii põhjal ja saadud tulemused on positiivsed.
- Asjaomane toode ei ole bioloogiline/immunoloogiline ravim.

**Dokumendid**

- Tõendid, et kavandatud tootmiskohal on nõuetekohane luba asjaomase ravimivormi või toote tootmiseks, st:

EMPs asuvad tootmiskohad: kehtiva tootmisloa koopia. Pärast avalikustatava versiooni käikulaskmist piisab viitest EudraGMP andmebaasile.

Väljaspool EMPd asuvad tootmiskohad, kui asjaomase riigi ja Euroopa Liidu vahel on sõlmitud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise leping: hea tootmistava sertifikaat, mille on viimase kolme aasta jooksul välja andnud asjaomane pädev asutus.

Väljaspool EMPd asuvad tootmiskohad, kui kõnealust vastastikuse tunnustamise lepingut ei ole sõlmitud: hea tootmistava sertifikaat, mille on viimase kolme aasta jooksul välja andnud EMP liikmesriigi järelevalveasutus. Pärast avalikustatava versiooni käikulaskmist piisab viitest EudraGMP andmebaasile.

- Vajaduse korral tuleb märkida valideeritud partii number, vastav partii suurus ja partii tootmise kuupäev (3) ja esitada valideerimisandmed või valideerimisprotokoll (kava).
- Muudatuste taotluse vormil tuleb selgelt eristada „praegusi” ja „kavandatud” lõpptoote tootjaid, nagu on loetletud taotluse vormi (IA osa) jaotises 2.5.
- Vajaduse korral vabasse ringlusse lubamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia.
- Ühe tootepartii ja tootmisprotsessi imiteerides toodetud kahe katsesuurusel partii (või kahe tootepartii) analüüsi andmed ja kolme viimase eelmises tootmiskohas toodetud partii võrdlusandmed; taotluse korral tuleks kättesaadavaks teha kahe järgmise tootepartii andmed või neist tuleks teatada (koos kavandatud meetmetega), kui need ei vasta spetsifikatsioonidele.

6. Pooltahkete ja vedelate ravimite puhul, milles toimeaine esineb lahustumata kujul, asjakohased valideerimisandmed, sh mikroskooppildistus osakeste jaotusest ja morfoloogiast.
7. i) Kui uus tootmiskohas kasutatakse toimeainet lähteainena – tootmiskohas partiide vabasse ringlusse lubamise eest vastutava volitatud isiku kinnitus, et toimeaine on toodetud kooskõlas ELis vastu võetud üksikasjalike suunistega, mis käsitlevad lähteainete häid tootmistavasid.
- ii) Kui uus tootmiskoht asub EMPs ja selles kasutatakse toimeainet lähteainena – uue tootmiskoha volitatud isiku kinnitus, et kasutatav toimeaine on toodetud kooskõlas ELis vastu võetud üksikasjalike suunistega, mis käsitlevad lähteainete häid tootmistavasid.
8. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
9. Kui tootmiskoht ja esmasesse pakendisse pakendamise koht on erinevad, tuleb täpsustada ja valideerida transportimistingimusi ja lahtiselt hoiustamise tingimusi.

**Märkused:** Kui tootmiskohta muudetakse või kui võetakse kasutusele uus tootmiskoht väljaspool EMPd asuvas riigis, kes ei ole sõlminud Euroopa Liiduga heade tootmistavade vastastikuse tunnustamise lepingut, soovivatatakse müügiloa omanikel enne teate esitamist konsulteerida vastava pädeva asutusega ja esitada teave kõikide viimase kahe-kolme aasta jooksul toimunud EMP kontrollide kohta ja/või kavandatud EMP kontrollide kohta, sh kontrollimise kuupäevad, kontrollitud tootekategooria, järelevalveasutus ja muu asjakohane teave. See aitab liikmesriigi järelevalveasutusel korraldada vajaduse korral heade tootmistavade järgimise kontrolli.

#### Volitatud isiku kinnitused toimeaine kohta

Tootmisloa omanik on kohustatud kasutama lähteainena ainult neid toimeaineid, mis on toodetud kooskõlas heade tootmistavade ja seega peavad kinnituse esitama kõik toimeainet lähteainena kasutavad tootmisloa omanikud. Kuna partiide sertifitseerimise eest vastutav volitatud isik vastutab üldiselt kõikide partiide eest, peab partiide sertifitseerimise eest vastutav volitatud isik esitama täiendava kinnituse, kui partii vabasse ringlusse lubamise koht on eelnimetatust erinev.

Sageli on tegemist ainult ühe tootmisloa omanikuga ja seetõttu on nõutav ainult üks kinnitus. Kui aga tootmisloa omanikke on mitu, võib mitme kinnituse asemel esitada ühe kinnituse, millele on alla kirjutatud üks volitatud isik. See on lubatud tingimusel, et:

kinnituses on selgelt öeldud, et see on allkirjastatud kõikide asjaomaste volitatud isikute nimel.

Kõnealune kord põhineb heade tootmistavade suuniste 7. peatükis kirjeldatud tehnilisel kokkuleppel ja kinnituse esitanud volitatud isik on üks kokkuleppes nimetatud isikutest, kes vastutavad konkreetselt selle eest, et toimeaine tootja(d) järgib (järgivad) häid tootmistavasid. Märkus: nimetatud korra järgimist kontrollib pädev asutus.

Taotlejatele tuletatakse meelde, et volitatud isik on tootmisloa omaniku teenistuses vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 41 ja direktiivi 2001/82/EÜ artiklile 45 ja asub EMPs. Seetõttu ei ole vastuvõetavad nende töötajate kinnitused, kes on tootja teenistuses kolmandates riikides, sh vastastikuse tunnustamise lepingu sõlminud riikides.

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 46a lõikele 1 ja direktiivi 2001/82/EÜ artikli 50a lõikele 1 hõlmab tootmine täielikku või osalist tootmist, impordi, jaotamist, pakendamist või esitlemist enne aine ravimise lisamist, sealhulgas turustajapoolset ümberpakendamist või märgistuse muutmist.

Vere ja verekomponentide puhul ei ole kinnitus vajalik, sest nende suhtes kohaldatakse direktiivi 2002/98/EÜ nõudeid.

B.II.b.2. Partii vabasse ringlusse lubamise korra ja lõpptootekvaliteedikontrolli/katsetamise muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Partii kontrollimise/katsetamise koha asendamine või lisamine	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Partii vabasse ringlusse lubamise eest vastutava tootja asendamine või lisamine			
1. Välja arvatud partii kontrollimine/katsetamine	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Sh partii kontrollimine/katsetamine	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
3. Sh bioloogilise/immunoloogilise toote partii kontrollimine/katsetamine ja üks nimetatud kohas kasutatud katsemeetoditest on bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod			II

#### Tingimused

- Partii vabasse ringlusse lubamise eest vastutav tootja peab asuma Euroopa Majanduspiirkonnas (EMP).
- Tootmiskohal on nõuetekohane luba.
- Toode ei ole bioloogiline/immunoloogiline ravim.
- Meetodid on vanast tootmiskohast uude kohta või vanast katselaborist uude katselaborisse edukalt üle viidud.

**Dokumendid**

1. EMPs asuvad tootmiskohad: lisada tootmisloa (tootmislubade) koopia või selle puudumise korral asjaomase pädeva asutuse poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud hea tootmistava järgimise sertifikaat.

Väljaspool EMPd asuvad tootmiskohad, kui asjaomase riigi ja Euroopa Liidu vahel on sõlmitud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise leping: hea tootmistava järgimise sertifikaat, mille on viimase kolme aasta jooksul välja andnud asjaomane pädev asutus. Kui sellist lepingut ei ole sõlmitud, hea tootmistava järgimise sertifikaat, mille on viimase kolme aasta jooksul välja andnud ELi/EMP pädev asutus.

2. Muudatuste taotluse vormil tuleb selgelt eristada „praegusi” ja „kavandatud” lõpptoote tootjaid, nagu on loetletud taotluse vormi (IA osa) jaotises 2.5.
3. Ainult tsentraliseeritud menetluse puhul: EMPs toote puuduste ja tagasivõtmise eest vastutava uue kontaktisiku kontaktandmed.
4. Partii sertifitseerimise eest vastutava volitatud isiku kinnitus, et müügiloo nimetatud toimeaine tootja(d) tegutseb (tegutsevad) kooskõlas lähtematerjalide häid tootmistavasid käsitlevate üksikasjalike suunistega. Teatud olukorras võib esitada ainult ühe kinnituse – vt muudatuse nr B.II.b.1 märkus.
5. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloo taotlejatele” sätestatud vormis), sh vajaduse korral muudetud tootkirjeldus.

B.II.b.3. Lõpptoote tootmisprotsessi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Toimeainet kohe vabastavate tahkete suukaudsete ravimivormide või suukaudsete lahuste tootmise protsessi vähem tähtis muudatus	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Tootmisprotsessi olulised muudatused, mis võivad oluliselt mõjutada ravimi kvaliteeti, ohutust ja tõhusust			II
c) Toode on bioloogiline/immunoloogiline ravim ja muudatuse tõttu tuleb hinnata selle võrreldavust			II
d) Mittestandardse lõpliku steriliseerimise meetodi kasutuselevõtt			II
e) Toimeaine lisamine liigses koguses või liigse toimeainekoguse suurendamine			II
f) Suukaudse vesisuspensiooni tootmise protsessi vähem tähtis muudatus		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

**Tingimused**

1. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandite sisaldus ning füüsilised ja keemilised omadused ei muutu.
2. Asjaomane toode ei ole bioloogiline/immunoloogiline ravim ega taimne ravim.
3. Tootmisõhimõte, sh üksikud tootmisetapid, nagu vaheainete töötlemine, jäävad samaks ja ühtegi protsessis kasutatavat tootmislahust ei muudeta.
4. Praegu registreeritud protsessi on kontrollitud asjaomase protsessisese kontrolli käigus ja kontrollimiseks ei ole vaja teha ühtegi muudatust (piirnormide laiendamist või kaotamist).
5. Lõpptoote või vaheainete spetsifikatsioonid ei muutu.
6. Uue protsessi tulemuseks peab olema toode, mille kõik kvaliteedi-, ohutuse- ja tõhususenäitajad on samaväärsed.
7. Vastavalt asjaomastele suunistele on alustatud vähemalt ühe katse- või tööstuslikus suuruses partii stabiilsusuuringuid ja taotleja kasutuses on vähemalt kolme kuu stabiilsusandmed. Kinnitatakse, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloo taotlejatele” sätestatud vormis), sh praeguse ja uue protsessi otsene võrdlus.

2. Pooltahked ja vedelad tooted, mis sisaldavad toimeainet lahustumata kujul: muudatuse nõuetekohane valideerimine, sh osakeste mikroskooppildistus, mille abil kontrollitakse morfoloogilisi muutusi; sobiva meetodiga saadud võrdlusandmed suuruse järgi jaotuse kohta.
3. Tahked ravimivormid: toimeaine vabanemise andmed ühe representatiivse tootepartii kohta ja eelmise protsessi abil toodetud kolme viimase partii võrdlusandmed; nõudmisel peaksid olema kättesaadavad kahe järgmise täismahus tootepartii andmed või neist tuleks teatada (koos kavandatud meetmetega), kui need ei vasta spetsifikatsioonidele. Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.
4. Põhjendus selle kohta, miks ei esitata uut bioekvivalentsuuringut vastavalt asjaomastele (inimtervishoius või veterinaarias kasutatavate ravimite) biosaadavust käsitlevatele suunistele.
5. Steriliseerimisprotsessi muutmisel tuleks esitada valideerimisandmed.
6. Vabasse ringlusse lubamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia.
7. Vähemalt ühe heakskiidetud protsessiga toodetud partii ja vähemalt ühe kavandatud protsessiga toodetud partii analüüsi andmed (võrdlustabelina). Kahe järgmise täismahus tootepartii andmed peaksid olema nõudmisel kättesaadavad ja müügiloa omanik peaks need esitama (koos kavandatud meetmetega) juhul, kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele.
8. Kinnitus, et vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele on alustatud stabiilsusuuringuid (märki-des vastavate partiide numbrid) ja asjaomaseid stabiilsuse parameetreid on hinnatud vähemalt ühe katse- või töös-tuslikus suuruses partii põhjal ja teatamise ajal on taotleja käsutuses vähemalt kolme kuu rahuldavad stabiilsusandmed ning stabiilsus on sarnane sellega, mis on saavutatud registreeritud protsessis. Kinnitatakse, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

B.II.b.4. Lõpptoote partii suuruse (sh partii suurusvahemike) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Kuni 10-kordne suurenemine võrreldes partii praeguse heakskiidetud suurusega	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Kuni 10-kordne vähenemine	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Muudatuse tõttu tuleb hinnata bioloogilise/immunoloogilise ravimi võrreldavust			II
d) Muudatus on seotud kõikide muude ravimivormidega, mida toodetakse kompleksse tootmisprotsessi käigus			II
e) Rohkem kui 10-kordne suurenemine võrreldes koheseks vabasse ringlusse lubamiseks mõeldud partii heakskiidetud suurusega		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Bioloogilise/immunoloogilise ravimi partii suurust suurendatakse/vähendatakse ilma protsessi muutmata (nt täiendava liini lisamine)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

#### Tingimused

1. Muudatus ei mõjuta toote reprodutseeritavust ja/või järjepidevust.
2. Muudatus on seotud standardsete toimeainet kohe vabastavate suukaudsete ravimivormidega või vedelikel põhinevate mittesteriilsete ravimivormidega.
3. Tootmismeetoditesse ja/või protsessisisisesse kontrolli tehakse üksnes partii suurenemisest tingitud muudatusi, nt teistsuguse suurusega seadmete kasutamine.
4. On olemas valideerimiskava ja tootmine on nõuetekohaselt valideeritud kehtiva protokollil alusel vähemalt kolme uue kavandatud suuruses partii põhjal vastavalt asjakohastele suunistele.
5. Asjaomane toode ei ole bioloogiline/immunoloogiline ravim.
6. Muudatuse põhjuseks ei tohiks olla tootmise käigus toimunud ootamatud sündmused või aine stabiilsusega seotud probleemid.
7. Partii heakskiidetud suurust ei kinnitatu IA tüübi muudatusena.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).

2. Partide analüüsiandmed (võrdlustabelina) vähemalt ühe tootepartii kohta, mis on toodetud nii praegu heakskiidetud kui ka kavandatud suurus. Kahe järgmise täismahus tootepartii andmed peaksid olema nõudmisel kättesaadavad ja müügiloa omanik peaks need esitama (koos kavandatud meetmetega) juhul, kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele.
3. Vabasse ringlusse lubamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia.
4. Vajaduse korral tuleb märkida valideeritud partii numbrid, partii vastav suurus ja partii tootmise kuupäev ( $\geq 3$ ) või esitada valideerimise protokoll (kava).
5. Esitada tuleks valideerimistulemused.
6. Vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele sooritatud ja vähemalt ühe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga tehtud ning asjaomaseid stabiilsuse parameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega). Bioloogilised/immunoloogilised ravimid: kinnitus, et võrreldavuse hindamine ei ole vajalik.

B.II.b.5. Protsessiseste katsete või lõpptootetootmise käigus kohaldatud piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Rangemate protsessiseste piirnormide kohaldamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uute katsete või piirnormide lisamine	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Ebaoluliste protsessiseste katsete väljajätmine	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Protsessiseste katsete väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptootet üldist kvaliteeti			II
e) Protsessisese kontrolli heakskiidetud piirnormide laiendamine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptootet üldist kvaliteeti			II
f) Protsessisese katse lisamine või asendamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Tingimused

1. Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotlemise menetluse või II tüüpi muudatuse esitamise menetluse käigus).
2. Muudatus ei tulene tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest, nt uue liigitamata lisandi avastamine; lisandite üldsisalduse piirnormide muudatus.
3. Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
4. Katsemenetlus ei muutu või muutub vähe.
5. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
6. Uus katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilise toimeainena bioloogilist reaktiivi (ei hõlma farmakopöas nimetatud standardseid mikrobioloogilisi meetodeid).

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Olemasolevate ja kavandatud protsessiseste katsete ja piirnormide võrdlustabel.
3. Kõikide uute analüüsimeetodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.
4. Kõiki analüüsitavaid parameetreid hõlmava analüüsi andmed lõpptootet kahe tootepartii kohta (bioloogiliste toodete puhul kolme tootepartii kohta, välja arvatud juhul, kui teistsugune partiiide arv on põhjendatud).
5. Vajaduse korral lõpptootet toimeaine vabanemist käsitlevad võrdlusandmed vähemalt ühe katsepartii kohta, mille tootmisel on kasutatud olemasolevaid ja kavandatud protsessiseseid katseid. Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.
6. Põhjendus/riskihinnang, mis tõendab, et parameeter ei ole oluline.
7. Uute protsessiseste katsete või piirnormide põhjendus.

## B.II.c) Abiainete kontroll

B.II.c.1. Abiaine analüüsitavate parameetrite ja/või piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Rangemate nõuete kehtestamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uue analüüsitava parameetri ja vastava katsemeetodi lisamine spetsifikatsioonidesse	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Ebaolulise analüüsitava parameetri väljajätmine (nt iganenud parameetri väljajätmine)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Muudatus, mis jääb väljapoole heakskiidetud kirjeldusi			II
e) Analüüsitava parameetri väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote üldist kvaliteeti			II
f) Analüüsitava parameetri lisamine või asendamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu (välja arvatud bioloogiline või immunoloogiline toode)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

**Tingimused**

- Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloo taotlemise menetluse või II tüüpi muudatuse esitamise menetluse käigus).
- Muudatus ei tulene tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest, nt uue liigitamata lisandi avastamine; lisandite üldsisalduse piirnormide muudatus.
- Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
- Katsemenetlus ei muutu või muutub vähe.
- Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
- Katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilist reaktiivi (ei hõlma farmakopöas nimetatud standardseid mikrobioloogilisi meetodeid).
- Muudatus ei ole seotud genotoksilise lisandiga.

**Dokumendid**

- Toimiku asjomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimeeskirjade köites 6B „Teade müügiloo taotlejatele“ sätestatud vormis).
- Olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
- Kõikide uute analüüsimeetodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.
- Kõiki analüüsitavaid parameetreid hõlmava analüüsi andmed abiaine kahe tootepartii kohta (bioloogiliste abiainetega puhul kolme tootepartii kohta).
- Vajaduse korral lõpptoote toimeaine vabanemist käsitlevad võrdlusandmed vähemalt ühe abiainet sisaldava katsepartii kohta, mis vastab kehtivatele ja kavandatud spetsifikatsioonidele. Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.
- Põhjendus, miks ei esitata uut bioekvivalentsuuringut vastavalt asjaomastele (inimtervishoius või veterinaarias kasutatavate ravimite) biosaadavust käsitlevatele suunistele.
- Põhjendus/riskihinnang, mis tõendab, et parameeter ei ole oluline.
- Uue analüüsitava parameetri ja uute piirnormide põhjendus.

B.II.c.2. Abiaine katsemenetluse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Heakskiidetud katsemenetluse vähem tähtsad muudatused	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Katsemenetluse väljajätmine, kui alternatiivne katsemenetlus on juba heaks kiidetud	5	1	IA
c) Bioloogilise/immunoloogilise/immunokeemilise katsemeetodi või sellise meetodi asendamine, mille puhul kasutatakse bioloogilist reaktiivi			II

<b>d) Muud katsemenetluse muudatused (sh asendamine või lisamine)</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
---	--	-------------	-----------

**Tingimused**

1. Kooskõlas asjaomaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud katsemenetlus on eelmise katsemenetlusega vähemalt samaväärne.
2. Lisandite üldsisalduse piirnorme ei ole muudetud; uusi liigitamata lisandeid ei ole avastatud.
3. Analüüsimeetod on sama (nt muudetakse kolonni pikkust või temperatuuri, kuid mitte kolonni või meetodi tüüpi).
4. Uus katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilist reaktiivi (ei hõlma farmakopöas nimetatud standardseid mikrobioloogilisi meetodeid).
5. Analüüsitava parameetri alternatiivne katsemenetlus on juba heaks kiidetud ja nimetatud menetlus ei ole lisatud IA/IA(IN) teatega.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaaroodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh analüüsimeetodite kirjeldus, valideerimisandmete kokkuvõte ja vajaduse korral lisandite muudetud spetsifikatsioonid.
2. Võrreldavad valideerimistulemused või kui see on põhjendatud, siis võrreldavad analüüsitulemused, mis kinnitavad, et praegune katse ja kavandatud katse on samaväärsed. Nimetatud nõuet ei kohaldata uue katsemenetluse lisamisel.

<b>B.II.c.3. Transmissiivse spongioosse entsefalopaatia (TSE) riskiteguriga abiaine allika või reaktiivi muudatus</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
<b>a) TSE riskiteguriga materjali asemel taimse või sünteetilise päritoluga materjali kasutamine</b>			
<b>1. Abiained või reaktiivid, mida ei kasutata bioloogilise/immunoloogilise toimeaine või bioloogilise/immunoloogilise ravimi tootmisel</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>2. Abiained või reaktiivid, mida kasutatakse bioloogilise/immunoloogilise toimeaine või bioloogilise/immunoloogilise ravimi tootmisel</b>		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>
<b>b) TSE riskiteguriga materjali muudatus, kasutuselevõtt või asendamine muu TSE riskiteguriga materjaliga, mida TSE sobivussertifikaat ei hõlma</b>			<b>II</b>

**Tingimused**

1. Abiaine ja lõpptoote vabasse ringlusesse lubamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud spetsifikatsioonid ei muutu.

**Dokumendid**

1. Materjali tootja või müügiloa omaniku kinnitus, et materjal on ainult taimse või sünteetilise päritoluga.
2. Uuring, mis käsitleb materjalide ekvivalentsust ja mõju lõppmaterjali tootmisele ning lõpptoote omadustele (nt toimeaine vabanemisega seotud omadused).

<b>B.II.c.4. Farmakopöas nimetamata abiaine sünteesimise või taaskasutamise seotud muudatus (kui on kirjeldatud toimikus)</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
<b>a) Abiaine sünteesimise või taaskasutamise seotud vähem tähtis muudatus</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>IA</b>
<b>b) Spetsifikatsioonide muudatus või abiaine füüsiliste ja keemiliste omaduste muudatus, mis võib mõjutada lõpptoote kvaliteeti</b>			<b>II</b>
<b>c) Abiaine on bioloogiline/immunoloogiline aine</b>			<b>II</b>



**Tingimused**

1. Sünteesimisviis ja spetsifikatsioonid on samad ning kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandite sisaldus (välja arvatud lahustijäägid, tingimused et on kontrollitud nende vastavust (V) ICH piirnormidele) ning füüsilised ja keemilised omadused ei muutu.
2. Välja arvatud vaktsiiniabiained.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Partei analüüsandmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe praegu heakskiidetud ja uue tootmisprotsessi abil toodetud abiaine partii kohta (minimaalne katsesuurus).
3. Vajaduse korral toimeaine vabanemise võrdlusandmed vähemalt kahe lõpptoote partii kohta (minimaalne katsesuurus). Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.
4. Abiaine heakskiidetud ja uute (kui see on kohaldatav) spetsifikatsioonide koopia.

## B.II.d) Lõpptoote kontroll

B.II.d.1. Lõpptoote analüüsitava parameetrite ja/või piirnormide muutmise	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Rangemate nõuete kehtestamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ametliku vabasse ringlusse lubamise menetluse kohaldamisalasse kuuluvale ravimile rangemate nõuete kehtestamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Uue analüüsitava parameetri ja vastava katsemeetodi lisamine spetsifikatsioonidesse	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Ebaolulise analüüsitava parameetri väljajätmine (nt iganenud parameetri väljajätmine)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Muudatus, mis jääb väljapoole heakskiidetud piirnormide ulatust			II
f) Analüüsitava parameetri väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote üldist kvaliteeti			II
g) Analüüsitava parameetri lisamine või asendamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu (välja arvatud bioloogiline või immunoloogiline toode)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

**Tingimused**

1. Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotlemise menetluse või II tüüpi muudatuse esitamise menetluse käigus).
2. Muudatus ei tulene tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest, nt uue liigitamata lisandi avastamine; lisandite üldsisalduse piirnormide muudatus.
3. Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
4. Katsemenetlus ei muutu või muutub vähe.
5. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodi või standardse meetodi uude kasutusviisiga.
6. Katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilise toimeainena bioloogilist reaktiivi.
7. Muudatus ei ole seotud genotoksilise lisandiga.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
3. Kõikide uute analüüsimeetodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.

4. Kõiki analüüsitavaid parameetreid hõlmava analüüsi andmed lõpptootte kahe tootepartii kohta (bioloogiliste toodete puhul kolme tootepartii kohta, välja arvatud juhul, kui teistsugune partiiide arv on põhjendatud).
5. Vajaduse korral lõpptootte toimeaine vabanemist käsitlevad võrdlusandmed vähemalt ühe katsepartii kohta, mis vastab kehtivatele ja kavandatud spetsifikatsioonidele. Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.
6. Põhjendus/riskihinnang, mis tõendab, et parameeter ei ole oluline.
7. Uue analüüsitava parameetri ja uute piirnormide põhjendus.

B.II.d.2. Lõpptootte katsemenetluse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Heakskiidetud katsemenetluse vähem tähtsad muudatused	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Katsemenetluse väljajätmine, kui alternatiivne menetlus on juba heaks kiidetud	4	1	IA
c) Bioloogilise/immunoloogilise/immunokeemilise katsemeetodi või sellise meetodi asendamine, mille puhul kasutatakse bioloogilist reaktiivi			II
d) Muud katsemenetluse muudatused (sh asendamine või lisamine)		1, 2	IB

#### Tingimused

1. Kooskõlas asjaomaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud katsemenetlus on eelmise katsemenetlusega vähemalt samaväärne.
2. Lisandite üldsisalduse piirnorme ei ole muudetud; uusi liigitamata lisandeid ei ole avastatud.
3. Analüüsimeetod on sama (nt muudetakse kolonni pikkust või temperatuuri, kuid mitte kolonni või meetodi tüüpi).
4. Katsemeetod ei ole bioloogiline/immunoloogiline/immunokeemiline meetod ega meetod, mille puhul kasutatakse bioloogilist reaktiivi (ei hõlma farmakopöas nimetatud standardseid mikrobioloogilisi meetodeid).

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh analüüsimeetodite kirjeldus, valideerimisandmete kokkuvõte ja vajaduse korral lisandite muudetud spetsifikatsioonid.
2. Võrreldavad valideerimistulemused või kui see on põhjendatud, siis võrreldavad analüüsitulemused, mis kinnitavad, et praegune katse ja kavandatud katse on samaväärsed. Nõuet ei kohaldata uue katsemenetluse lisamisel.

B.II.d.3. Muudatused, mis on seotud reaajas vabasse ringlusse lubamise või parameetrilise vabasse ringlusse lubamise kasutuselevõtmisega lõpptootte tootmises	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II

#### Dokumendid

#### B.II.e) Pakendi sulgemise süsteem

B.II.e.1. Lõpptootte esmapakendi muudatus	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis			
1. Tahked ravimivormid	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Pooltahked ja mittesteriilsed vedelad ravimivormid		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Steriilsed ravimid ja bioloogilised/immunoloogilised ravimid			II
4. Muudatus on seotud vähem kaitsva pakendiga, kui sellega kaasnevad hoiustamistingimuste muutumine ja/või kõlblikkusaja lühenemine			II

<b>b) Pakendi liik</b>			
<b>1. Pooltahked ja mittesteriilsed vedelad ravimivormid</b>		<b>1, 2, 3, 5, 6, 7</b>	<b>IB</b>
<b>2. Steriilsed ravimid ja bioloogilised/immunoloogilised ravimid</b>			<b>II</b>

**Tingimused**

1. Muudatus on seotud ainult sama liiki pakendi/mahutiga (nt mullpakend asendatakse teise mullpakendiga).
2. Kavandatud pakendimaterjal peab olema oma vastavate omaduste poolest heakskiidetud materjaliga vähemalt samaväärne.
3. Vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele on alustatud vastavaid stabiilsuuringuid ja asjaomaseid stabiilsuse parameetreid on hinnatud vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal ning rakendamise ajal on taotleja käsutuses vähemalt kolme kuu rahuldavad stabiilsusandmed. Kui aga kavandatud pakend on olemasolevast pakendist vastupidavam, nt tihkem mullpakend, ei pea kolme kuu stabiilsusandmed olema veel kättesaadavad. Nimetatud uuringud tuleb lõpetada ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh vajaduse korral muudetud tootekirjeldus.
2. Nõuetekohased andmed uue pakendi kohta (nt O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> niiskuse läbilaskvust käsitlevad võrdlusandmed).
3. Vajaduse korral tuleb esitada tõendid selle kohta, et sisu ja pakendimaterjal ei mõjuta teineteist (nt ei satu kavandatud materjali koostisosad sisse ega toote koostisosad pakendisse), sh kinnitus, et materjal vastab asjaomastele farmakopöas või toiduga kokku puutuvaid plastmaterjale ja esemeid käsitlevates ELi õigusaktides sätestatud nõuetele.
4. Kinnitus, et vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele on alustatud vajalikke stabiilsuuringuid (märkides asjaomase partii numbri) ja et asjaomased minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed olid rakendamise ajal taotleja käsutuses ja et olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
5. Vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele sooritatud ja vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga tehtud ning asjaomaseid stabiilsuse parameetreid käsitlevate ja kolme kuud hõlmavate stabiilsuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
6. Vajaduse korral olemasoleva ja kavandatud esmapakendi spetsifikatsioonide võrdlustabel.
7. Vajaduse korral uue pakendi/sulguri näidised (vt „Teade müügiloa taotlejatele – liikmesriikide ja Euroopa Ravimiameti (EMA) poolt näidistele esitatavad nõuded”).

Märkus: B.II.e.1.b korral tuletatakse taotlejatele meelde, et kõikide muudatuste puhul, mille tulemuseks on „uus ravimivorm”, tuleb esitada müügiloa laiendamise taotlus.

<b>B.II.e.2. Lõpptoote esmapakendi analüüsivate parameetrite ja/või piirnormide muutmine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
<b>a) Rangemate nõuete kehtestamine</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>b) Uue analüüsitava parameetri ja vastava katsemeetodi lisamine spetsifikatsioonidesse</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IA</b>
<b>c) Ebaolulise analüüsitava parameetri väljajätmine (nt iganenud parameetri väljajätmine)</b>	<b>1, 2</b>	<b>1, 2, 5</b>	<b>IA</b>
<b>d) Analüüsitava parameetri lisamine või asendamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu</b>		<b>1, 2, 3, 4, 6</b>	<b>IB</b>

**Tingimused**

1. Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotlemise menetluse või II tüübi muudatuse esitamise menetluse käigus).
2. Muudatuse põhjuseks ei tohiks olla tootmise käigus toimunud ootamatud sündmused.
3. Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
4. Katsemenetlus ei muutu või muutub vähe.

- Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.

#### Dokumendid

- Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
- Olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
- Kõikide uute analüüsimeetodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.
- Kahe esmapakendi partii kõikide analüüsitava parameetrite analüüsi andmed.
- Põhjendus/riskihinnang, mis tõendab, et parameeter ei ole oluline.
- Uue analüüsitava parameetri ja uute piirnormide põhjendus.

B.II.e.3. Lõpptoote esmapakendi katsemenetluse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Heakskiidetud katsemenetluse vähem tähtsad muudatused	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Muud katsemenetluse muudatused (sh asendamine või lisamine)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Katsemenetluse väljajätmine, kui alternatiivne katsemenetlus on juba heaks kiidetud	5	1	IA

#### Tingimused

- Kooskõlas asjaomaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuurinud, mis kinnitavad, et ajakohastatud katsemenetlus on eelmise katsemenetlusega vähemalt samaväärne.
- Analüüsimeetod on sama (nt muudetakse kolonni pikkust või temperatuuri, kuid mitte kolonni või meetodi tüüpi).
- Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
- Toimeaine/lõpptoode ei ole bioloogiline/immunoloogiline aine/toode.
- Analüüsitava parameetri alternatiivne katsemenetlus juba heaks kiidetud ja nimetatud menetlus ei ole lisatud IA/IA(IN) teatega.

#### Dokumendid

- Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh analüüsimeetodite kirjeldus ja valideerimisandmete kokkuvõte.
- Võrreldavad valideerimistulemused või kui see on põhjendatud, siis võrreldavad analüüsitulemused, mis kinnitavad, et praegune katse ja kavandatud katse on samaväärsed. Nõuet ei kohaldata uue katsemenetluse lisamisel.

B.II.e.4. (Esmapakendi puhul) pakendi või sulguri kuju või mõõtmete muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Mittesteriilsed ravimid	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Kuju või mõõtmete muudatus on seotud pakendi põhiosaga, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote tarnimist, kasutamist, ohutust või stabiilsust			II
c) Steriilsed ravimid		1, 2, 3, 4	IB

#### Tingimused

- Pakendi kvalitatiivne või kvantitatiivne koostis ei muutu.
- Muudatus ei ole seotud pakendi põhiosaga, mis võib mõjutada lõpptoote tarnimist, kasutamist, ohutust või stabiilsust.
- Pakendi ülaossa jääva vaba ruumi suuruse või pindala ja mahu suhte muudatuse puhul on vastavalt asjaomastele suunistele alustatud stabiilsusuuringuid ja asjaomaseid stabiilsuse parameetreid on hinnatud vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal (bioloogiliste/immunoloogiliste ravimite puhul kolme partii põhjal) ja taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu stabiilsusandmed (bioloogiliste/immunoloogiliste ravimite puhul kuue kuu andmed). Kinnitatakse, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh pakendi või sulguri materjali kirjeldus, üksikasjalik joonis ja koostis ning vajaduse korral muudetud tootekirjeldus.
2. Vajaduse korral uue pakendi/sulguri näidised (vt „Teade müügiloa taotlejatele – liikmesriikide poolt näidistele esitatavad nõuded”).
3. Lõplikult steriliseeritud steriilsete toodete puhul on tehtud kordusvalideerimine. Vajaduse korral märkida kordusvalideerimistes kasutatud partiide numbrid.
4. Pakendi ülaossa jääva vaba ruumi suuruse või pindala ja mahu suhte muudatuse puhul kinnitus, et vastavalt rahvusvahelise ühtlustamise konverentsi tingimustele on alustatud stabiilsusuuringuid (märkides asjaomase partii numbrit) ja et IA tüübi teate rakendamise ajal ja IB tüübi teate esitamise ajal olid taotleja käsutuses asjaomased minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed ja et olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

B.I.e.5. Lõpptoote pakendi suuruse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Pakendis sisalduvate tooteühikute (nt tablettide, ampullide jne) arvu muutmine			
1. Muudatus jääb heakskiidetud pakendisuuruste piiresse	1, 2	1, 3	IA <sub>IN</sub>
2. Muudatus jääb väljapoole heakskiidetud pakendisuurusi		1, 2, 3	IB
b) Pakendisuurus(t)e väljajätmine	3	1, 2	IA
c) Pakendis oleva steriilse mitmedoosilise (või ühedoosilise, osade kaupa kasutatava) parenteraalse ravimi ja bioloogilise/immunoloogilise mitmedoosilise parenteraalse ravimi massi/mahu muutmine			II
d) Pakendis oleva mitmedoosilise (või ühedoosilise, osade kaupa kasutatava) mitteparenteraalse ravimi massi/mahu muutmine		1, 2, 3	IB

**Tingimused**

1. Pakendi uus suurus peaks olema kooskõlas ravimiomaduste kokkuvõttes heaks kiidetud doseerimisviisi ja ravi kestusega.
2. Esmapakendi materjal jääb samaks.
3. Ülejäänud tootetuvustus peab olema kooskõlas ravimiomaduste kokkuvõttes esitatud doseerimisjuhiste ja ravi kestusega.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh vajaduse korral muudetud tootekirjeldus.
2. Pakendi uue/allesjäetud suuruse põhjendus, mis tõendab, et uus/allesjäetud suurus on kooskõlas ravimiomaduste kokkuvõttes esitatud doseerimiskeemiga ja kasutamise kestusega.
3. Kinnitus, et juhul kui muudatus võib mõjutada stabiilsuse parameetreid, tehakse vastavalt asjaomastele suunistele toote stabiilsusuuringud. Andmed esitatakse (koos kavandatud meetmetega) üksnes juhul, kui need ei vasta spetsifikatsioonidele.

Märkus: B.II.e.5.c ja B.II.e.5.d korral tuletatakse taotlejatele meelde, et kõikide ravimi „tugevusega” seotud muudatuste puhul tuleb esitada müügiloa laiendamise taotlus.

B.II.e.6. (Esm)apakendi materjali selle osa muudatus, mis ei puutu kokku lõpptoote (nagu eemaldatavate korkide värvus, ampullide värvikoodi rõngad, nõelakatte muudatus (teistsuguse plasti kasutamine))	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Muudatus mõjutab tootekirjeldust	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Muudatus ei mõjuta tootekirjeldust	1	1	IA

**Tingimused**

1. Muudatus ei ole seotud pakendimaterjali selle osaga, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote tarnimist, kasutamist, ohutust või stabiilsust.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh vajaduse korral muudetud tootekirjeldus.

B.II.e.7. Pakendi osade või vahendite tarnija muutmine (kui need on nimetatud toimikus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Tarnija väljajätmine	1	1	IA
b) Tarnija asendamine või lisamine	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Dosaatorinhalaatorite vaheosade tarnijate muutmine			II

**Tingimused**

1. Kõik pakendi osad ja vahendid jäetakse alles.
2. Pakendi osade ja vahendite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ja kujunduse spetsifikatsioonid jäävad samaks.
3. Spetsifikatsioonid ja kvaliteedikontrolli meetod on vähemalt samaväärsed.
4. Steriliseerimise meetod ja tingimused jäävad samaks (kui on kohaldatavad).

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Inimintervišiois kasutatavate ravimite jaoks ette nähtud vahendite puhul CE-märgist tõendav dokument.
3. Vajaduse korral olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.

B.II.f) *Stabiilsus*

B.II.f.1. Lõpptoote kõlblikkusaja või hoiustamistingimuste muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Lõpptoote kõlblikkusaja lühendamine			
1. Müügipakendis	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
2. Pärast esmakordset avamist	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
3. Pärast lahjendamist või kasutamiskõlblikuks muutmist	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Lõpptoote kõlblikkusaja pikendamine			
1. Müügipakendis (koos hetkeandmetega)		1, 2, 3	IB
2. Pärast esmakordset avamist (koos hetkeandmetega)		1, 2, 3	IB
3. Pärast lahjendamist või kasutamiskõlblikuks muutmist (koos hetkeandmetega)		1, 2, 3	IB
4. Kõlblikkusaja pikendamine ICH suunistele mittevastavate stabiilsusandmete ekstrapoleerimise tõttu (*)			II
5. Bioloogilise/immunoloogilise ravimi hoiustamisaaja pikendamine kooskõlas heakskiidetud stabiilsusprotokolliga		1, 2, 3	IB
c) Bioloogilise/immunoloogilise toimeaine hoiustamistingimuste muutmine juhul, kui stabiilsusuuringud ei ole tehtud kooskõlas heakskiidetud stabiilsusprotokolliga			II
d) Lõpptoote või lahjendatud/kasutuskõlblikuks muudetud toote hoiustamistingimuste muutmine		1, 2, 3	IB

**Tingimused**

1. Muudatuse põhjuseks ei tohiks olla tootmise käigus toimunud ootamatud sündmused või aine stabiilsusega seotud probleemid.

**Dokumendid**

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis). See peab hõlmama vastavalt vajadusele kas heakskiidetud pakendis lõpptoote ja/või esmakordselt avatud või kasutuskõlblikuks muudetud lõpptoote vähemalt kahe katsesuures partiiga <sup>(1)</sup> kooskõlas asjaomaste stabiilsust käsitlevate suunistega reaalajas tehtud (kogu kõlblikkusaega hõlmavate) stabiilsusuuringute tulemusi; vajaduse korral lisada asjakohaste mikrobioloogiliste katsete tulemused.

<sup>(1)</sup> Katsesuures partiid võib kasutada, kui kohustatakse kontrollima tootmismahus partiide kõlblikkusaega.

2. Muudetud tootekirjeldus.
3. Lõpptoote kõlblikkusaja lõppemisega seotud heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia ja vajaduse korral lahjendatud/kasutuskõlblikuks muudetud või esmakordselt avatud lõpptoote spetsifikatsioonide koopia.

(\*) Märkus: ekstrapoleerimist ei kasutata bioloogilise/immunoloogilise ravimi puhul.

B.II.g) *Disainimise ruum*

B.II.g.1. Lõpptoote, välja arvatud bioloogiliste toodete, uue disainimise ruumi kasutuselevõtt või selle heakskiidetud disainimise ruumi laiendamine, mis on seotud	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) lõpptoote tootmisprotsessi ühe või mitme osaga, sh vastavate protsessisiseste kontrollide ja/või katsemenetlustega		1, 2, 3	II
b) abiainetes/vaheainetes ja/või lõpptoote katsemenetlustega		1, 2, 3	II

**Dokumendid**

1. Toote- ja protsessiarendusuuringute tulemused (sh vastavalt vajadusele riskihindamine ja mitmemõõtmelised uurinud), mis näitavad, et on jõutud süsteemsele mehhanistikule arusaamale materjali omaduste ja protsessi parameetrite mõjust lõpptoote esmatahtsatele kvaliteediomadustele.
2. Disainimise ruumi kirjeldus tabelina, sh muutujad (vastavalt vajadusele materjali omadused ja protsessi parameetrid) ja nende kavandatud ulatus.
3. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).

B.II.g.2. Lõpptoote seotud heakskiitmisjärgsete muudatuste haldamise protokollis kasutuselevõtt	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2	II

**Dokumendid**

1. Kavandatud muudatuse üksikasjalik kirjeldus.
2. Lõpptoote seotud muudatuste haldamise protokoll.

B.II.g.3. Lõpptoote seotud heakskiidetud muudatuste haldamise protokollis väljajätmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Tingimused**

1. Lõpptoote seotud heakskiidetud muudatuste haldamise protokollis väljajätmine ei ole tingitud protokollis kirjeldatud muudatus(t)e rakendamisajal toimunud ootamatust sündmusest ega spetsifikatsioonidest.

**Dokumendid**

1. Kavandatud väljajätmise põhjendus.

## B.III. EUROOPA FARMAKOPÖA/TRANSMISSIIVNE SPONGIOOSNE ENTSEFALOPAATIA (TSE)/MONOGRAAFIAD

B.III.1. Uue või ajakohastatud Euroopa farmakopöa sobivussertifikaadi esitamine:	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
<b>toimeaine puhul</b> <b>toimeaine tootmisprotsessis kasutatava lähteaine/reaktiivi/</b> <b>vaheaine puhul</b> <b>abiaine puhul</b>			
<b>a) Euroopa farmakopöa sobivussertifikaadi asendamine asjaomase Euroopa farmakopöa monograafiaga</b>			
1. Heakskiidetud tootja uus sertifikaat	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Heakskiidetud tootja ajakohastatud sertifikaat	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Uue tootja uus sertifikaat (asendamine või lisamine)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
<b>b) Toimeaine/lähteaine/reaktiivi/vaheaine või abiaine Euroopa farmakopöa TSE sobivussertifikaat</b>			
1. Uue või juba heakskiidetud tootja uus sertifikaat toimeaine kohta	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Uue või juba heakskiidetud tootja uus sertifikaat lähteaine/reaktiivi/vaheaine või abiaine kohta	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Heakskiidetud tootja ajakohastatud sertifikaat	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

**Tingimused**

- Lõpptoote vabasse ringluse lubamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud spetsifikatsioonid ei muutu.
- Lisandite (välja arvatud lahustijäägid, tingimusel et need vastavad ICH/VICH nõuetele) täiendavad spetsifikatsioonid (lisaks Euroopa farmakopöa nõuetele) ei muutu (välja arvatud rangemate nõuete kehtestamine) ja tootepõhised nõuded (nt osakeste suurus, polümorfne vorm) ei muutu (kui need on kohaldatavad).
- Toimeaine/lähteaine/reaktiivi/vaheaine tootmisprotsess ei hõlma inim- või loomset päritolu materjalide kasutamist, mille puhul on vajalik viirusohutusandmete hindamine.
- Ainult toimeained: kui Euroopa farmakopöa sobivussertifikaadis ei ole sätestatud taaskatsetamisega või kui taaskatsetamisega käsitlevad andmed ei ole juba toimikusse kantud, katsetatakse toimeainet vahetult enne kasutamist.
- Toimeaine/lähteaine/reaktiiv/vaheaine/abiaine ei ole steriilne.
- Aine ei kuulu TSE-le vastuvõtlikul loomaliigil kasutatava veterinaarravimi koostisse.
- Veterinaarravimid: materjali lähteallikas ei ole muutunud.
- Taimsed toimeained: tootmisviis, väline kuju, ekstrahent ning droogi ja preparaadi suhe (DER) ei muutu.

**Dokumendid**

- Kehtiva (ajakohastatud) Euroopa farmakopöa sobivussertifikaadi koopia.
- Tootmiskoha lisamise korral tuleb muudatuste taotluse vormil selgelt eristada „praegusi” ja „kavandatud” tootjaid, nagu on loetletud taotluse vormi (IA osa) jaotises 2.5.
- Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis).



4. Vajaduse korral dokument, kus on esitatud teave materjalide kohta, mis kuuluvad loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimtervishoius kasutatavate ravimite ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamise juhiste kohaldamisel, sh materjalid, mida kasutatakse toimeaine/abiaine tootmisel. Kõikide selliste materjalide kohta tuleb esitada järgmine teave: tootja nimi, loomaliigid ja koed, millest materjal on eraldatud, lähteloomade päritoluriik ja aine kasutusala.

Tsentraliseeritud menetluse puhul lisatakse kõnealune teave ajakohastatud TSE tabelisse A (ja vajaduse korral tabelisse B).

5. Toimeaine puhul: iga taotluses nimetatud tootmisloa omaniku volitatud isiku kinnitus (kui toimeainet kasutatakse lähtematerjalina) ja iga taotluses partii vabasse ringlusesse lubamise eest vastutava isikuna nimetatud tootmisloa omaniku volitatud isiku kinnitus. Nimetatud dokumendid kinnitavad, et taotluses nimetatud toimeaine tootja(d) tegutseb (tegutsevad) kooskõlas lähtematerjalide häid tootmistavasid käsitlevate üksikasjalike suunistega. Teatud olukorras võib esitada ainult ühe kinnituse – vt muudatuse nr B.II.b.1 märkus. Vaheainete tootmise puhul tuleb samuti esitada volitatud isiku kinnitus, samas kui toimeainete ja vaheainete sertifikaatide ajakohastamise puhul on volitatud isiku kinnitus vajalik ainult juhul, kui selles loetletud tegelikud tootmiskohad muutuvad, võrreldes varem registreeritud sertifikaadiga.

B.III.2. Muudatus Euroopa farmakopöaga või liikmesriigi farmakopöaga vastavusse viimiseks	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Euroopa farmakopöas varem nimetamata aine spetsifikatsioonide muutmine nende vastavusse viimiseks Euroopa farmakopöaga või liikmesriigi farmakopöaga			
1. Toimeaine	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Abiaine/toimeaine/lähteaine	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Muudatus Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa asjaomase ajakohastatud monograafiaga vastavusse viimiseks	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Muudatus liikmesriigi farmakopöa spetsifikatsioonide kandmiseks Euroopa farmakopöasse	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

#### Tingimused

- Muudatus on tehtud ainult farmakopöaga vastavusse viimiseks.
- Farmakopöasse kantud toote eriomaduste (nt osakeste suurus, polümorfne vorm või biotestid, täitematerjalid) täiendavad spetsifikatsioonid ei muutu.
- Kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandisisaldus ei muutu oluliselt, välja arvatud rangemate nõuete kehtestamise korral.
- Farmakopöasse kantud uue või muudetud meetodi täiendav valideerimine ei ole vajalik.
- Taimsed toimeained: tootmisviis, väline kuju, ekstrahent ning droogi ja preparaadi suhe (DER) ei muutu.

#### Dokumendid

- Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
- Olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
- Asjaomase aine kahe tootepartii kõikide uutes spetsifikatsioonides nimetatud katsete analüüsi andmed.
- Andmed, mis kinnitavad monograafia sobivust aine kontrollimiseks, nt võimalike lisandite võrdlemine monograafia läbipaistvustingimusega.
- Vajaduse korral partiide analüüsiandmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe kehtivatele ja kavandatud spetsifikatsioonidele vastavat ainet sisaldava lõpptoote partii kohta ja lisaks vajaduse korral lõpptoote toimeaine vabanemise võrdlusandmed vähemalt ühe katsepartii kohta. Taimsete ravimite puhul võib esitada võrdlusandmed lagunemise kohta.

**Märkus:** pädevale asutusele ei ole vaja teatada Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa ajakohastatud monograafiaga vastavusse viimisest, kui see toimub kuue kuu jooksul pärast ajakohastatud monograafia avaldamist ja müügiloa saanud ravimi toimikus viidatakse „kehtivale väljaandele”.

## B.IV. MEDITSIINIVAHENDID

B.IV.1. Mõõte- või manustamisvahendi muudatus	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Sellise vahendi lisamine või asendamine, mis ei ole esmapakendi lahutamatu osa			
1. CE-märgisega vahend	1, 2, 3	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Ainult veterinaartoodete manustamiseks kasutatav CE-märgiseta vahend		1, 3, 4	IB
3. Dosaatorinhalaatori vaheosa			II
b) Vahendi väljajätmine	4, 5	1, 5	IA <sub>IN</sub>
c) Esmapakendi lahutamatuks osaks oleva vahendi lisamine või asendamine			II

## Tingimused

- Kavandatud mõõtevahendi abil peab olema võimalik manustada vajalikku kogust asjaomast toodet vastavalt heakskiidetud doosidele ja vastavate uuringute tulemused peavad olema kättesaadavad.
- Uus vahend on ravimile sobiv.
- Muudatuse tõttu ei tohiks oluliselt muutuda tootekirjeldus.
- Ravimit saab endiselt täpselt manustada.
- Veterinaarravimite puhul ei ole vahend ravimit loomale manustava isiku ohutuse tagamise seisukohast esmatähtis.

## Dokumendid

- Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh vahendi materjali kirjeldus, üksikasjalik joonis ja koostis ning vajaduse korral tarnija ning muudetud tootekirjeldus.
- CE-märgise olemasolu tõendav dokument.
- Andmed, mis tõendavad vahendi täpsust ja vastavust nõuetele.
- Vajaduse korral vahendi näidised (vt „Teade müügiloa taotlejatele – liikmesriikide poolt näidistele esitatavad nõuded”).
- Vahendi väljajätmise põhjendus.

Märkus: B.IV.1.c puhul tuletatakse taotlejatele meelde, et kõikide muudatuse puhul, mille tulemuseks on „uus ravimivorm”, tuleb esitada müügiloa laiendamise taotlus.

B.IV.2. Veterinaarravimite mõõte- või manustamisvahendi analüüsivate parameetrite ja/või piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Rangemate nõuete kehtestamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uue analüüsitava parameetri ja vastava katsemeetodi lisamine spetsifikatsioonidesse	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Spetsifikatsioonide heakskiidetud piirnormide laiendamine, mis võib oluliselt mõjutada vahendi üldist kvaliteeti			II
d) Vahendi üldist kvaliteeti oluliselt mõjutava analüüsitava parameetri väljajätmine			II
e) Analüüsitava parameetri lisamine ohutuse või kvaliteediga seotud probleemide tõttu		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Ebaolulise analüüsitava parameetri väljajätmine (nt iganenud parameetri väljajätmine)		1, 2, 5	IA

## Tingimused

- Muudatus ei tulene eelmise hindamise tulemuse põhjal võetud kohustusest vaadata nõuded läbi (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotlemise menetluse või II tüüpi muudatuse esitamise menetluse käigus).
- Muudatuse põhjuseks ei tohiks olla tootmise käigus toimunud ootamatud sündmused.

3. Kõik muudatused peavad jääma kehtivate normide piiresse.
4. Katsemenetlus ei muutu.
5. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis).
2. Olemasolevate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
3. Kõikide uute analüüsimeetodite üksikasjad ja valideerimisandmete kokkuvõte.
4. Kõikide uutes spetsifikatsioonides nimetatud katsete analüüsi andmed kahe tootepartii kohta.
5. Põhjendus/riskihinnang, mis tõendab, et parameeter ei ole oluline.
6. Uue analüüsitava parameetri ja uute piirnormide põhjendus.

B.IV.3. Veterinaarravimite mõõde- või manustamisvahendi katsemenetluse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Heakskiidetud katsemenetluse vähem tähtis muudatus	1, 2	1, 2	IA
b) Muud katsemenetluse muudatused (sh asendamine või lisamine)	1, 3	1, 2	IA
c) Katsemenetluse väljajätmine, kui alternatiivne katsemenetlus on juba heaks kiidetud	4	1	IA

#### Tingimused

1. Kooskõlas asjaomaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud katsemenetlus on eelmise katsemenetlusega vähemalt samaväärne.
2. Analüüsimeetod jääb samaks.
3. Ühegi uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi või standardse meetodi uudse kasutusviisiga.
4. Analüüsitava parameetri alternatiivne katsemenetlus on juba heaks kiidetud ja nimetatud menetlus ei ole lisatud IA/IA(IN) teatega.

#### Dokumendid

1. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloa taotlejatele” sätestatud vormis), sh analüüsimeetodi kirjeldus ja valideerimisandmete kokkuvõte.
2. Võrreldavad valideerimistulemused või kui see on põhjendatud, siis võrreldavad analüüsitulemused, mis kinnitavad, et praegune katse ja kavandatud katse on samaväärsed. Nimetatud nõuet ei kohaldata uue katsemenetluse lisamisel.

### B.V. MUUDEST REGULATIIVMENETLUSTEST TULENEVAD MÜÜGILOA MUUDATUSED

#### B.V.a) Plasma põhitoimik / vaktsiinantigeeni põhitoimik

B.V.a.1. Uue, ajakohastatud või muudetud plasma põhitoimiku lisamine ravimi müügiloa toimikusse (plasma põhitoimiku kaheetapiline menetlus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Uue plasma põhitoimiku esmakordne lisamine, mis mõjutab lõpptootte omadusi			II
b) Uue plasma põhitoimiku esmakordne lisamine, mis ei mõjuta lõpptootte omadusi		1, 2, 3, 4	IB
c) Ajakohastatud/muudetud plasma põhitoimiku lisamine, kui muudatused mõjutavad lõpptootte omadusi		1, 2, 3, 4	IB
d) Ajakohastatud/muudetud plasma põhitoimiku lisamine, kui muudatused ei mõjuta lõpptootte omadusi	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

**Tingimused**

1. Ajakohastatud või muudetud plasma põhitoomikule on kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ I lisaga antud ELi õigusaktidele vastavuse sertifikaat.

**Dokumendid**

1. Kinnitus, et plasma põhitoomiku sertifikaat ja hindamisaruanne kehtivad täielikult heakskiidetud toote suhtes, et plasma põhitoomiku valdaja on esitanud plasma põhitoomiku sertifikaadi, hindamisaruande ja plasma põhitoomiku müügiloa omanikule (kui müügiloa omanik on plasma põhitoomiku valdajast erinev), et plasma põhitoomiku sertifikaadi ja hindamisaruandega asendatakse kõnealuse müügiloa juurde kuulunud eelmise plasma põhitoomiku dokumentatsioon.
2. Plasma põhitoomiku sertifikaat ja hindamisaruanne.
3. Eksperdi hinnang, kus kirjeldatakse kõiki sertifitseeritud plasma põhitoomikusse tehtud muudatusi ja hinnatakse nende võimalikku mõju lõpptootetele, sh tehakse tootepõhine riskihindamine.
4. Muudatuste taotluse vormil tuleb selgelt eristada müügiloa toimikus olevat Euroopa Raviameti „praegust” ja „kavandatud” plasma põhitoomiku sertifikaati (kood). Samuti tuleks muudatuste taotluse vormil vajaduse korral selgelt loetleda kõik muud plasma põhitoomikud, millega ravim on seotud, isegi kui taotlus neid ei puuduta.

B.V.a.2. Uue, ajakohastatud või muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoomiku lisamine ravimi müügiloa toimikusse (vaktsiiniantigeeni põhitoomiku kaheetapiline menetlus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Uue vaktsiiniantigeeni toimiku esmakordne lisamine			II
b) Ajakohastatud/muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoomiku lisamine, kui muudatused mõjutavad lõpptootte omadusi		1, 2, 3, 4	IB
c) Ajakohastatud/muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoomiku lisamine, kui muudatused ei mõjuta lõpptootte omadusi	1	1, 2, 3, 4	IA <sub>IN</sub>

**Tingimused**

1. Ajakohastatud või muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoomikule on kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ I lisaga antud ELi õigusaktidele vastavuse sertifikaat.

**Dokumendid**

1. Kinnitus, et vaktsiiniantigeeni põhitoomiku sertifikaat ja hindamisaruanne kehtivad täielikult heakskiidetud toote suhtes, et vaktsiiniantigeeni põhitoomiku valdaja on esitanud vaktsiiniantigeeni põhitoomiku sertifikaadi, hindamisaruande ja vaktsiiniantigeeni põhitoomiku müügiloa omanikule (kui müügiloa omanik on vaktsiiniantigeeni põhitoomiku valdajast erinev), et vaktsiiniantigeeni põhitoomiku sertifikaadi ja hindamisaruandega asendatakse kõnealuse müügiloa juurde kuulunud eelmise vaktsiiniantigeeni põhitoomiku dokumentatsioon.
2. Vaktsiiniantigeeni põhitoomiku sertifikaat ja hindamisaruanne.
3. Eksperdi hinnang, milles kirjeldatakse kõiki sertifitseeritud vaktsiiniantigeeni põhitoomikusse tehtud muudatusi ja hinnatakse nende võimalikku mõju lõpptootetele, sh tehakse tootepõhine riskihindamine.
4. Muudatuste taotluse vormil tuleb selgelt eristada müügiloa toimikus olevat Euroopa Raviameti „praegust” ja „kavandatud” vaktsiiniantigeeni põhitoomiku sertifikaati (kood). Samuti tuleks muudatuste taotluse vormil vajaduse korral selgelt loetleda kõik muud vaktsiiniantigeeni põhitoomikud, millega ravim on seotud, isegi kui taotlus neid ei puuduta.

## B.V.b) Edastamine

B.V.b.1. Kvaliteeditoomiku ajakohastamine pärast direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 30 või 31 või direktiivi 2001/82/EÜ artiklis 34 või 35 sätestatud menetluse kohast (edastamismenetlus) komisjoni otsust	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Muudatusega rakendatakse edastamise tulemust (*)		1	IA <sub>IN</sub>
b) Edastamine ei hõlmanud kvaliteeditoomiku ühtlustamist ja uuenduste eesmärk on ühtlustamine			II

**Dokumendid**

1. Muudatuste taotluse kaaskirjale lisatakse viide asjaomasele komisjoni otsusele.

(\*) Märkus: kohaldatakse juhul, kui müügiloo omanik(ud) peab (peavad) võtma meetmeid, et liikmesriik saaks täita komisjoni otsuse 30 päeva jooksul pärast selle teatavaks tegemist kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 34 lõikega 3 või direktiivi 2001/82/EÜ artikli 38 lõikega 3.

## B.V.c) Haldusprotokolli muudatus

B.V.c.1. Kvaliteeditoimiku ajakohastamine muudatuste rakendamiseks, mida Euroopa Ravimiamet / riiklik pädev asutus nõudis pärast muudatuste haldamise protokollide hindamist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Muudatuste rakendamiseks ei ole vaja täiendavaid andmeid	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Muudatuse rakendamiseks on vaja täiendavaid andmeid		1, 2, 3, 4	IB
c) Bioloogilise/immunoloogilise ravimiga seotud muudatuse rakendamine		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Tingimused**

1. Kavandatud muudatus on tehtud täielikult kooskõlas heakskiidetud muudatuste haldamise protokolliga, mille kohaselt tuleb muudatusest pärast selle rakendamist viivitamata teatada.

**Dokumendid**

1. Viide heakskiidetud muudatuste haldamise protokollile.
2. Kinnitus, et muudatus on kooskõlas heakskiidetud muudatuste haldamise protokolliga ja uuringutulemused vastavad protokollis nimetatud vastuvõetavuskriteeriumidele. Lisaks kinnitus, et bioloogiliste/immunoloogiliste ravimite puhul ei ole võrreldavuse hindamine vajalik.
3. Heakskiidetud muudatuste haldamise protokolliga kooskõlas tehtud uuringute tulemused.
4. Toimiku asjaomas(t)e osa(de) muudatus (esitatakse ELi ühise tehnilise dokumendi vormis või veterinaartoodete puhul ELi ravimieeskirjade köites 6B „Teade müügiloo taotlejatele” sätestatud vormis).
5. Toimeaine või lõpptoote heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia.

**C. OHUTUSE, TÕHUSUSE JA RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVEGA SEOTUD MUUDATUSED**

## C.I. INIMTERVISHOUIUS JA VETERINAARIAS KASUTATAVAD RAVIMID

C.I.1. Ravimomaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmine vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 30 või 31 või direktiivi 2001/82/EÜ artiklis 34 või 35 sätestatud menetlusele (edastamismenetlus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Ravim kuulub edastamise kindlaksmääratud kohaldamisalasse (*)		1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Ravim ei kuulu edastamise kindlaksmääratud kohaldamisalasse, kuid muudatusega rakendatakse edastamise tulemus ja müügiloo omanik ei esita uusi täiendavaid andmeid		1, 2, 3	IB
c) Ravim ei kuulu edastamise kindlaksmääratud kohaldamisalasse, kuid muudatusega rakendatakse edastamise tulemus ja müügiloo omanik esitab uusi täiendavaid andmeid		1, 3	II

**Dokumendid**

1. Muudatuste taotluse kaaskirjale lisatakse viide komisjoni otsusele, mis käsitleb lisatud ravimomaduste kokkuvõtet, märgistust või pakendi infolehte.

2. Kinnitus, et kavandatud ravimomaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on asjaomaste osade poolst identne nendega, mis on lisatud originaalravimiga seotud edastamismenetlust käsitlevale komisjoni otsusele.
3. Muudetud tootekirjeldus.

(\*) Märkus: kohaldatakse juhul, kui müügiloo omanik(ud) peab (peavad) võtma meetmeid, et liikmesriik saaks täita komisjoni otsuse 30 päeva jooksul pärast selle teatavaks tegemist kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 34 lõikega 3 või direktiivi 2001/82/EÜ artikli 38 lõikega 3.

C.I.2. Geneeriliste/hübriidsete/bioloogiliselt sarnaste ravimite omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmine pärast originaaltoote sama muudatuse hindamist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Muudatus(t)e rakendamine, mille puhul müügiloo omanik ei esita uusi täiendavaid andmeid		1, 2	IB
b) Muudatus(t)e rakendamine, mille põhjendamiseks peab müügiloo omanik esitama uusi täiendavaid andmeid (nt võrreldavus)			II

#### Dokumendid

1. Muudatuste taotluse kaaskirjale lisatakse: vajaduse korral Euroopa Ravimiameti/riikliku pädeva asutuse taotlus.
2. Muudetud tootekirjeldus.

C.I.3. Muudatus(t)e rakendamine, mida Euroopa Ravimiamet/riiklik pädev asutus taotles pärast seda, kui oli hinnanud kiireloomulist ohutuspiirangut, ravimiklassi märgistust, perioodilist ohutusaruannet, riskijuhtimiskava, järelemedet/erikohustust, vastavalt määruse (EÜ) nr 1901/2006 artiklitele 45 ja 46 esitatud andmeid või muudatusi, mis tehti pädeva asutuse põhilise täiendava kaitse tunnistuse arvesse võtmiseks	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Kokkulepitud sõnastusmuudatus(t)e rakendamine, mille puhul müügiloo omanik uusi täiendavaid andmeid ei esita		1, 2	IB
b) Kokkulepitud muudatus(t)e rakendamine, mille põhjendamiseks peab müügiloo omanik esitama uusi täiendavaid andmeid			II

#### Dokumendid

1. Muudatuste taotluse kaaskirjale lisatakse Euroopa Ravimiameti/riikliku pädeva asutuse taotlus, millele on lisatud vastav hindamisaruanne (olemasolu korral).
2. Muudetud tootekirjeldus.

Märkus: müügiloo omanikele tuleb teada, et uue teabe saamisel, mille tõttu võib osutada vajalikuks müügiloo muutmine, tuleks teatada nimetatud teabest nagu muudatusest viivitamata pädevale asutusele, mitte oodata andmete hindamist mõne eespool nimetatud menetluse kaudu.

C.I.4. Muudatused, mis on seotud ravimomaduste kokkuvõttes tehtavate oluliste muudatustega, eelkõige uute kvaliteeti käsitlevate, eelkliiniliste, kliiniliste või ravimiohutuse järelevalvega seotud andmete tõttu	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II
C.I.5. Tsentraliseeritud korras loa saanud toodete puhul ravimi õigusliku seisundi muudatus	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Geneerilised/hübriidset/bioloogiliselt sarnased ravimid pärast seda, kui originaalravimi õigusliku seisundi muudatus on heaks kiidetud		1, 2	IB
b) Muud õigusliku seisundi muudatused			II

<b>Dokumendid</b>			
1. Muudatuste taotluse kaaskirjale lisatakse õigusliku seisundi muudatuse tegemist õigustav dokument (nt viide asjaomasele komisjoni otsusele).			
2. Muudetud tootekirjeldus.			
<i>Märkus:</i> riigisisese müügiloa saanud toodete puhul, mis on heaks kiidetud vastastikuse tunnustamise menetlusega / detsentraliseeritud menetlusega, tuleb õigusliku seisundi muudatust käsitleda riigi tasandil (mitte kasutada muudatuse vastastikuse tunnustamise menetlust).			
<b>C.I.6. Näidustus(t)e muudatus(ed)</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) Uue näidustuse lisamine või heakskiidetud näidustuse muutmine			II
b) Näidustuse väljajätmine			IB
<i>Märkus:</i> kui näidustuse lisamine või muutmine toimub edastamismenetluse tulemuse rakendamise või geneerilise / hübriidse / bioloogiliselt sarnase toote kirjelduse muudatuste rakendamise käigus pärast originaaltoote sama muudatuse hindamist, kohaldatakse vastavalt kas C.I.1 või C.I.2 muudatust.			
<b>C.I.7. Väljajätmine:</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) ravimivorm		1, 2	IB
b) tugevus		1, 2	IB
<b>Dokumendid</b>			
1. Kinnitus, et ülejäänud tootetuvastus(ed) on kooskõlas ravimiomaduste kokkuvõttes esitatud doseerimisjuhiste ja ravi kestusega.			
2. Muudetud tootekirjeldus.			
<i>Märkus:</i> kui ravimivorm või tugevus on saanud müügiloa, mis erineb muude ravimivormide või tugevuste jaoks väljastatud müügiloast, ei ole esimesena nimetatud väljajätmine muudatus, vaid müügiloa kehtetuks tunnistamine.			
<b>C.I.8. Uue ravimiohutuse järelevalve süsteemi kasutuselevõtt</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) ravimiohutuse järelevalve süsteem, mida asjaomane riiklik pädev asutus/Euroopa Ravimiamet ei ole hinnanud seoses sama müügiloa omaniku muu tootega			II
b) ravimiohutuse järelevalve süsteem, mida asjaomane riiklik pädev asutus/Euroopa Ravimiamet on hinnanud seoses sama müügiloa omaniku muu tootega (*)		1	IB
<b>Dokumendid</b>			
1. Ravimiohutuse järelevalve süsteemi uus üksikasjalik kirjeldus.			
(*) <i>Märkus:</i> muudatus on seotud olukorraga, kus tuleb hinnata juba hinnatud ravimiohutuse järelevalve süsteemi kohandatavust uue müügiloa suhtes (nt müügiloa üleandmise ajal).			
<b>C.I.9. Ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjalikus kirjelduses kirjeldatud olemasoleva ravimiohutuse järelevalve süsteemi muudatused</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) Muudatus, mis on seotud ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isikuga	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isiku kontaktandmete muudatus	1	2	IA <sub>IN</sub>
c) Ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isikuga seotud varumenetluse muudatus	1	2	IA <sub>IN</sub>
d) Ohutuse andmebaasi muudatus (nt uue ohutuse andmebaasi kasutuselevõtt, sh ohutust käsitlevate andmete kogumise ja/või analüüsimise ja esitamise üleviimine uude süsteemi)	1, 2, 3	2	IA <sub>IN</sub>
e) Ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjalikus kirjelduses kirjeldatud muude ravimiohutuse järelevalvega seotud kohustusi täitvate isikute ja organisatsioonidega sõlmitud oluliste lepingute muutmine, eelkõige juhul kui juhtumiaruannete elektrooniline esitamine, peamiste andmebaaside haldamine, signaali avastamine või perioodiliste ajakohastatud ohutusaruannete koostamine toimub allhanke korras	1	2	IA <sub>IN</sub>

f) Kirjaliku menetluse kohaldamisalasse kuuluvate ravimiohutuse järelevalvega seotud tegevusi käsitlevate teemade väljajätmine	1	2	IA <sub>IN</sub>
g) Ravimiohutuse järelevalvega seotud tegevustega tegeleva ettevõtte muudatus	1	2	IA <sub>IN</sub>
h) Muud ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse muudatused, mis ei mõjuta ravimiohutuse järelevalve süsteemi toimimist (nt peamise hoiustamiskoha/arhiveerimiskoha muudatus, halduslikku laadi muudatused, akronüümide ajakohastamine, funktsioonide/menetluste nimetamisega seotud muudatused)	1	2	IA
i) Ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse muudatused, mis tehakse pärast seda, kui sama ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjalikku kirjeldust on hinnatud seoses sama müügiloa omaniku teise ravimiga	4	2, 3	IA <sub>IN</sub>

**Tingimused**

- Ravimiohutuse järelevalve süsteem ise ei muutu.
- Andmebaasisüsteem on valideeritud.
- Andmete ülekandmine ühest andmebaasisüsteemist teise on valideeritud.
- Sama müügiloa omaniku kõikide ravimite ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjalikku kirjeldusse on tehtud ühesugused muudatused (ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse lõppversioon on sama).

**Dokumendid**

- Ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse viimane versioon, sh a) uue ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isiku lühike elulookirjeldus, b) tõend selle kohta, et ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isik on registreeritud EudraVigilance'i andmebaasis, ja c) müügiloa omaniku ja ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isiku uus kinnitus nende kättesaadavuse kohta ja kõrvaltoimetest teatamise vahendite kohta, millele on alla kirjutanud ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isik ja müügiloa omanik ning milles on arvesse võetud mis tahes muudatusi, nt organisatsioonilise struktuuri skeemi muudatusi.
- Ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse viimane versioon ja/või tootepõhis(t)e lisa(de) viimane versioon (kui see on kohaldatav). b puhul: kui ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjalik kirjeldus ravimiohutuse järelevalve kvalifikatsiooniga isiku kontaktandmeid algselt ei sisaldanud, ei nõuta ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse muudetud versiooni esitamist, esitada tuleb ainult taotlus/teade.
- Viide taotlusele/menetlusele ja tootele, mille muudatus(ed) heaks kiideti.

*Märkus i kohta:* uue müügiloa taotluse/laiendamise/muudatuse osana esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse hinnangu tõttu võib riiklik pädev asutus/Euroopa Ravimiamet nõuda nimetatud ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjaliku kirjelduse muutmist. Sellisel juhul saab teha sama(d) muudatuse(d) sama müügiloa omaniku teiste müügilubade ravimiohutuse järelevalve süsteemi üksikasjalikesse kirjeldustesse, esitades (rühmitatud) IA<sub>IN</sub> tüüpi muudatuse.

**C.II. VETERINAARRAVIM – ERIOMASED MUUDATUSED**

C.II.1. Toiduks mittekasutatavate sihtliikide muutmise või lisamisega seotud muudatused	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II
C.II.2. Toiduks kasutatavate või mittekasutatavate sihtliikide väljajätmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
a) Väljajätmine ohutusega seotud probleemide tõttu			II
b) Väljajätmine, mis ei tulene ohutusega seotud probleemidest		1, 2	IB
Dokumendid			
1. Sihtliigi väljajätmise põhjendus.			
2. Muudetud tootekirjeldus.			
C.II.3. Veterinaarravimi keeluaja muudatused	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II
C.II.4. Muudatused, mis on seotud serotüübi, tüve, antigeeni või serotüüpide, tüvede või antigeenide kombinatsiooni asendamise või lisamisega, et saada lindude gripi, suu- ja sõrataudi või lammaste katarralse palaviku vastane veterinaarvaktsiin	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II



C.II.5. Muudatused, mis on seotud tüve asendamisega, et saada hobuslaste katku vastane veterinaarvaktsiin	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II
C.II.6. Märjastuse või pakendi infolehe muudatused, mis ei ole seotud ravimiomaduste kokkuvõttega	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			IB

Märkus: käesolevas lisas ei käsitleta märjastuse või pakendi infolehe muudatusi, mis ei ole seotud inimtervishoius kasutatava ravimi omaduste kokkuvõttega, sest direktiivi 2001/83/EÜ artikli 61 lõikes 3 on sätestatud sellistest muudatustest teatamise erimenetlus. Kuna direktiiv 2001/82/EÜ ei sisalda vastavat sätet veterinaarravimite kohta, kuuluvad sellised muutused selle muudatuse alla.

#### D. Plasma põhitoimik / vaktsiiniantigeeni põhitoimik

D.1. Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaadi omaniku nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1	IA <sub>IN</sub>

##### Tingimused

1. Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaadi omanikuks jääb sama juriidiline isik.

##### Dokumendid

1. Asjaomase ametiasutuse (nt kaubanduskoja) väljastatud ametlik dokument, kus on märgitud uus nimi või uus aadress.

D.2. Plasma põhitoimiku sertifikaadi omaniku nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1	IA <sub>IN</sub>

##### Tingimused

1. Plasma põhitoimiku sertifikaadi omanikuks jääb sama juriidiline isik.

##### Dokumendid

1. Asjaomase ametiasutuse (nt kaubanduskoja) väljastatud ametlik dokument, kus on märgitud uus nimi või uus aadress.

D.3. Plasma põhitoimiku sertifikaadi omaniku muutmine või üleandmine uuele plasma põhitoimiku sertifikaadi omanikule, st teisele juriidilisele isikule	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>

##### Dokumendid

1. Dokument, kus on märgitud praeguse plasma põhitoimiku sertifikaadi omaniku (üleandja) andmed (nimi ja aadress) ja üle võtva isiku (ülevõtja) andmed (nimi ja aadress) koos kavandatud rakenduskuupäevaga; dokumendile kirjutavad alla mõlemad ettevõtted.
2. Plasma põhitoimiku sertifikaadi viimase lehekülje („Euroopa Ravimiameti plasma põhitoimiku ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat”) koopia.
3. Uue omaniku asutamist tõendavad dokumendid (äriregistri väljavõte ja selle tõlge inglise keelde), millele on alla kirjutatud mõlemad ettevõtted.
4. Kinnitus, et kõik plasma põhitoimiku dokumendid alates plasma põhitoimiku sertifitseerimisest on üle antud ülevõtjale; kinnitusele kirjutavad alla mõlemad ettevõtted.
5. Volitus, kus on märgitud pädeva asutuse ja plasma põhitoimiku valdaja vahelise suhtlemise eest vastutava isiku kontaktandmed; volitusele kirjutab alla ülevõtja.
6. Dokument, millega ülevõtja kohustub täitma kõik võetud kohustused (kui neid on); dokumendile kirjutab alla ülevõtja.

D.4. Vereteenistusasutuse, sh vere- või plasmakeskuste nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1, 2	1, 2, 3	IA

**Tingimused**

1. Vereteenistusasutuseks jääb sama juriidiline isik.
2. Muudatus on halduslikku laadi (nt ühinemine, ülevõtmine); vereteenistusasutuse/vere- või plasmakeskuse nimi muutub tingimusel, et vereteenistusasutus jääb samaks.

**Dokumendid**

1. Allkirjastatud kinnitus, et muudatus ei hõlma vereteenistusasutuse kvaliteedisüsteemi muutmist.
2. Allkirjastatud kinnitus, et vere- või plasmakeskuste loetelu ei muutu.
3. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.

D.5. Plasma põhitoimikusse kantud vereteenistusasutuse vere-/plasmakeskuse asendamine või lisamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2, 3	IB

**Dokumendid**

1. Vere-/plasmakeskusega seotud viirusmarkerite epidemioloogilised andmed kolme viimase aasta kohta. Uu(t)e keskus(t)e puhul või kui andmed ei ole veel kättesaadavad, kinnitus, et epidemioloogilised andmed esitatakse järgmise igaaastas(t)e andmete ajakohastamis(t)e käigus.
2. Kinnitus, et keskus tegutseb vereteenistusasutuse teiste keskustega samadel tingimustel, nagu on sätestatud vereteenistusasutuse ja plasma põhitoimiku valdaja vahel sõlmitud tüüplepingus.
3. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.

D.6. Vere/plasma kogumisega või vereannetuste ja plasmasegude uurimisega tegeleva(te) teenistusasutus(t)e/vere- või plasmakeskus(t)e seisundi (tegutsev/mittetegutsev) väljajätmine või muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1, 2	1	IA

**Tingimused**

1. Seisundi väljajätmise või muutmise põhjuseks ei tohiks olla heade tootmistavadega seotud probleemid.
2. Kui seisund muutub mittetegutsevast tegutsevaks, peaks vereteenistusasutus(ed)/keskus(ed) järgima kontrollide tegemisel õigusnorme.

**Dokumendid**

1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.

D.7. Vere/plasma kogumisega tegeleva uue vereteenistusasutuse lisamine (ei ole kantud plasma põhitoimikusse)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II
D.8. Vereannetuste ja/või plasmasegude uurimisega tegeleva verekeskuse asendamine või lisamine (on juba kantud plasma põhitoimikusse)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2	IB

**Dokumendid**

1. Kinnitus, et uurimisel järgitakse sama standardset töökorda ja/või kasutatakse samu katsemetodeid nagu need, mis on juba heaks kiidetud.
2. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.

D.9. Vereannetuste ja/või plasmasegude uurimisega tegeleva uue vereteenistusasutuse lisamine (ei ole plasma põhitoimikus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II
D.10. Plasma hoiustamisega tegeleva uue vereteenistusasutuse või verekeskus(t)e asendamine või lisamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2	IB

**Dokumendid**

1. Kinnitus, et hoiustamiskeskuses järgitakse sama standardset töökorda nagu see, mis on juba heaks kiidetud.
2. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.

<b>D.11. Plasma hoiustamisega tegeleva vereteenistusasutuse või verekeskus(t)e väljajätmine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Väljajätmise põhjuseks ei tohi olla heade tootmistavadega seotud probleemid.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.			
<b>D.12. Plasma transportimisega tegeleva organisatsiooni asendamine või lisamine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh kõikide selle transpordiorganisatsiooni teenuseid kasutavate vereteenistusasutuste loetelu, rakendatava süsteemi kokkuvõtlik kirjeldus, millega tagatakse, et transport toimub nõuetekohastel tingimustel (aeg, temperatuur ja heade tootmistavade järgimine), ja kinnitus, et transportimistingimusi on valideeritud.			
<b>D.13. Plasma transportimisega tegeleva organisatsiooni väljajätmine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Väljajätmise põhjuseks ei tohi olla heade tootmistavadega seotud probleemid.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.			
<b>D.14. Üksikute vereannetuste uurimiseks ette nähtud CE-märgisega uurimiskomplekti lisamine uue uurimiskomplektina või olemasoleva uurimiskomplekti asendajana</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
	<b>1</b>	<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Uuel uurimiskomplektil on CE-märgis.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Kohtade loetelu, kus seda komplekti kasutatakse.			
2. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh ajakohastatud teave uurimise kohta vastavalt „Suunistele, mis käsitlevad plasma põhitoimiku teaduslikele andmetele esitatavaid nõudeid”.			
<b>D.15. Üksikute vereannetuste uurimiseks ette nähtud CE-märgiseta uurimiskomplekti lisamine uue uurimiskomplektina või olemasoleva uurimiskomplekti asendajana</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) Uut uurimiskomplekti ei ole varem ühegi vereannetuste uurimisega tegeleva verekeskuse plasma põhitoimikus heaks kiidetud			<b>II</b>
b) Uus uurimiskomplekt on vereannetuste uurimisega tegeleva verekeskus(t)e plasma põhitoimikus heaks kiidetud		<b>1, 2</b>	<b>IA</b>
<b>Dokumendid</b>			
1. Nende uurimiskeskuste loetelu, kus kasutatakse seda komplekti, ja nende uurimiskeskuste loetelu, kus seda komplekti hakatakse kasutama.			
2. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh ajakohastatud teave uurimise kohta vastavalt „Suunistele, mis käsitlevad plasma põhitoimiku teaduslikele andmetele esitatavaid nõudeid”.			
<b>D.16. Plasmasegude uurimiseks (antikehade, antigeenide või nukleiinhappe võimendamise analüüsi tegemiseks) kasutatava komplekti/meetodi muutmise</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
			<b>II</b>
<b>D.17. Hoiustamismenetluse kasutuselevõtt või laiendamine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Hoiustamismenetlus on rangem (nt väljastamine toimub ainult pärast doonori uuesti kontrollimist).			

<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad, sh hoiustamisaja kehtestamise või pikendamise põhjendus, kohad, kus hoiustamine toimub, ja menetluse muutmise korral otsuste skeem koos uute tingimustega.			
<b>D.18. Hoiustamisaja väljajätmine või lühendamine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad.			
<b>D.19. Verepakendite (nt kotid, pudelid) asendamine või lisamine</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) Uutel verepakenditel on CE-märgis	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
b) Uutel verepakenditel puudub CE-märgis			<b>II</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Pakendil on CE-märgis.			
2. Pakendis hoitava vere kvaliteet ei muutu.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh pakendi nimetus, tootja, vere hüübimist takistava lahuse spetsifikatsioonid, kinnitus, et pakendil on CE-märgis, ja vereteenistusasutuse nimi, kus pakendit kasutatakse.			
<b>D.20. Hoiustamise/transportimisega seotud muudatus</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
a) Hoiustamis- ja/või transportimistingimused	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
b) Plasma maksimaalne hoiustamisaeg	<b>1, 2</b>	<b>1</b>	<b>IA</b>
<b>Tingimused</b>			
1. Muudatusega tuleks tingimused rangemaks muuta ja see peaks olema kooskõlas vereplasmast komponentide eraldamist käsitlevate Euroopa farmakopöa nõuetega.			
2. Maksimaalne hoiustamisaeg on varasemast lühem.			
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh uute tingimuste üksikasjalik kirjeldus, kinnitus, et hoiustamis-/transportimistingimusi on valideeritud, ja vereteenistusasutus(t)e nimi (nimed), kus muudatust rakendatakse (kui see on asjakohane).			
<b>D.21. Analüüsi kasutuselevõtt viirusmarkerite määramiseks, kui see mõjutab oluliselt viiruseohu hindamist</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
			<b>II</b>
<b>D.22. Plasmasegude valmistamisega (nt tootmismeetodite, segu suuruse, plasmasegu proovide hoiustamisega) seotud muudatus</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
		<b>1</b>	<b>IB</b>
<b>Dokumendid</b>			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad.			
<b>D.23. Muudatus, mis on seotud meetmetega, mida võetakse, kui tagantjärele leitakse, et vereannetust (vereannetusi) ei oleks tohtinud töödelda (n-ö tagasisaavatav menetlus)</b>	<b>Täidetavad tingimused</b>	<b>Esitatavad dokumendid</b>	<b>Menetluse liik</b>
			<b>II</b>