

II

(Tiedonannot)

EUROOPAN UNIONIN TOIMIELINTEN, ELINTEN JA
LAITOSTEN TIEDONANNOT

EUROOPAN KOMISSIO

**Komission tiedonanto – Ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen
muutosluokkien yksityiskohtaisia tietoja koskeva ohjeisto**

(2010/C 17/01)

1. JOHDANTO

Ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen muutosten tutkimisesta 24 päivänä marraskuuta 2008 annettu komission asetus (EY) N:o 1234/2008⁽¹⁾, jäljempänä 'muutosasetus', julkaistiin *Euroopan unionin virallisessa lehdessä* 12. joulukuuta 2008. Muutosasetuksen tarkoituksena on saada aikaan yksinkertaisemmat, selvemmat ja joustavammat puitteet lääkkeiden myyntilupien muutosten käsittelyä varten ja varmistaa samalla kansanterveyden ja eläinten terveyden suojelun korkea taso.

Muutosasetuksen 2 ja 3 artiklassa sekä liitteessä II määritellään muutosten tyyppejä ja luokittelua koskevat yleiset säännöt. Lisäksi 4 artiklan 1 kohdan a alakohdassa säädetään, että komissio laatii eri muutosluokkien yksityiskohtaisia tietoja koskevat ohjeistot.

Siksi tässä ohjeistossa kuvataan yksityiskohtaisesti muutosten luokittelu muutosasetuksen 2 artiklassa määriteltyihin luokkiin – tyyppin IA pienet muutokset, tyyppin IB pienet muutokset ja tyyppin II huomattavat muutokset – ja annetaan tarvittaessa lisätietoja yksittäisten muutosten yhteydessä ilmoitettavista tieteellisistä tiedoista ja näiden dokumentoinnista. On huomattava, että jokaiseen myyntiluvan ehtojen muutoshakemukseen liitettävät yleiset asiakirjat on määritelty muutosasetuksen liitteessä IV ja ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen muutosten tutkimisesta 24 päivänä marraskuuta 2008 annetun komission asetuksen (EY) N:o 1234/2008 II, III ja IV luvussa säädettyjen menettelyjen toimintaa koskevassa ohjeistuksessa.

Tässä ohjeistossa merkitykselliset määritelmät on annettu direktiivissä 2001/82/EY, direktiivissä 2001/83/EY, asetuksessa (EY) N:o 726/2004 sekä muutosasetuksessa. Lisäksi tässä asiakirjassa "testimenetelmällä" on sama merkitys kuin "analyysimenetelmällä" ja "rajoilla" on sama merkitys kuin "hyväksymisedellytyksillä". "Laatuvaatimusparametrilla" tarkoitetaan laatutekijää, jolle määritellään testimenetelmä ja raja-arvot, esim. määrittäminen, henkilöllisyys, vesipitoisuus. Kun laatuvaatimusparametri lisätään tai poistetaan, samalla lisätään tai poistetaan vastaavat testimenetelmä ja raja-arvot.

Kun tekstissä viitataan tämän ohjeiston kohtiin, muutos on merkittävä seuraavaa rakennetta käyttäen: X.N.x.n

- X viittaa tämän ohjeiston liitteessä olevaa, muutoksen sisältävää lukua kuvaavaan suuraakkoseen (esim. A, B, C tai D)
- N viittaa muutoksen sisältävän luvun sisäiseen osajakoon (esim. I, II, III)
- x viittaa muutoksen sisältävän luvun alakohtaan (esim. a, b, c)
- n viittaa tämän ohjeiston liitteessä yksittäiselle muutokselle annettuun numeroon (esim. 1, 2, 3).

Tätä ohjeistoa ajantasaistetaan säännöllisesti asetuksen 5 artiklan mukaisten suositusten perusteella sekä tieteen ja tekniikan kehittyessä.

⁽¹⁾ EUVL L 334, 12.12.2008, s. 7.

2. OHJEET LUOKITTELUUN TYYPIN IA PIENIIN MUUTOKSIIN, TYYPIN IB PIENIIN MUUTOKSIIN JA TYYPIN II HUOMATTAVIIN MUUTOKSIIN

Tämän ohjeiston liitteessä on neljä lukua, joissa muutokset luokitellaan seuraavasti: A) Hallinnolliset mukautukset, B) Laadulliset mukautukset, C) Turvallisuuteen, tehoon ja lääketurvatoimintaan liittyvät mukautukset ja D) Erityiset mukautukset veriplasman päätiedot sisältävään asiakirjaan (Plasma Master File) ja rokoteantigeenin päätiedot sisältävään asiakirjaan (Vaccine Antigen Master File).

Liitteen kuhunkin lukuun sisältyvät:

- Luettelo muutoksista, jotka on luokiteltava tyyppin IA pieniksi muutoksiksi tai tyyppin II huomattaviksi muutoksiksi muutosasetuksen 2 artiklan määritelmien ja muutosasetuksen liitteen II luokittelun mukaisesti. Lisäksi ilmoitetaan, mitkä tyyppin IA pienet muutokset edellyttävät muutosasetuksen 8 artiklan 1 kohdassa säädettyä välitöntä ilmoitusta.
- Luettelo esimerkeistä, jotka on katsottava tyyppin IB pieniksi muutoksiksi sillä perusteella, että tätä luokkaa on sovellettava oletusarvoisesti muutosasetuksen 3 artiklan mukaisesti ja ettei tämän ohjeiston liitteessä tämän vuoksi haluta esittää tyhjentävää luetteloa tämän luokan muutoksista.

Liitteessä ei käsitellä laajennusten luokittelua, koska ne on lueltu rajoittavasti muutosasetuksen liitteessä I. Kaikki muutosasetuksen liitteessä I määritellyt mukautukset on katsottava myyntilupien laajennuksiksi, eikä muita muutoksia voida luokitella sellaisiksi.

Kun yksi tai useampi tämän ohjeiston liitteessä tyyppin IA pienelle muutokselle määritellyistä ehdoista ei täyty, kyseinen mukautus voidaan ilmoittaa tyyppin IB muutoksena, jollei muutosta ole nimenomaisesti luokiteltu tyyppin II huomattavaksi muutokseksi.

Tyyppin IB ja tyyppin II muutosten kulloisetkin lisätiedot riippuvat mukautuksen nimenomaisesta luonteesta. Eräissä tapauksissa viitataan erityisiin tieteellisiin ohjeistoihin.

Jos muutos on tämän lisäksi sellainen, että sen perusteella on muutettava valmisteyhtenvetoa, myyntipäällyksmerkintöjä tai pakkausselostetta (joista tässä ohjeistossa käytetään yhteisesti nimitystä ”valmistetiedot”), näiden mukautus katsotaan muutoksen osaksi. Näissä tapauksissa ajantasaistetut valmistetiedot on toimitettava hakemuksen osana. Vedokset ja näytteet on toimitettava asiakirjan The rules governing medicinal products in the

European Community, Volume 2A, Procedures for marketing authorisations; Chapter 7, General information of the Notice to applicants (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä, nide 2A, Myyntilupamenettelyt; luku 7, Hakijoiden oppaan yleiset tiedot) (jäljempänä 'Hakijoiden oppaan luku 7') mukaisesti tai viitejäsenvaltion tai viraston kanssa tapauskohtaisesti neuvotellulla tavalla.

Ei ole tarpeen ilmoittaa toimivaltaisille viranomaisille Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean ajantasaisesti monografiasta, jos ajantasaisesti monografian noudattaminen toteutetaan kuuden kuukauden kuluessa sen julkaisemisesta ja luvan saaneen lääkkeen asiakirjoissa viitataan ”voimassa olevaan painokseen”.

Mahdolliset mukautukset Euroopan farmakopean sertifiointitueksi laadittujen asiakirjojen sisältöön on toimitettava lääkkeiden laatuasioista vastaavalle Euroopan neuvoston yksikölle (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM). Jos todistusta kuitenkin tarkistetaan sen jälkeen, kun EDQM on arvioinut mukautusta, kaikki asianomaiset markkinoille saattamista koskevat luvat on saatettava ajan tasalle.

Direktiivin 2001/83/EY liitteessä I olevan 3 osan 1 kohdan nojalla veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan (jäljempänä 'PMF') ja rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan ('VAMF') mukautusten yhteydessä noudatetaan muutosasetuksessa säädettyjä muutosten arviointimenettelyjä. Siksi tämän ohjeiston luvussa D on luettelo muutoksista, jotka koskevat erityisesti PMF- ja VAMF-asiakirjoja. Näiden muutosten arvioinnin jälkeen kaikkia asiaan liittyviä myyntilupia on ajantasaistettava tämän ohjeiston luvun B. V mukaisesti. Mikäli veriplasmasta peräisin olevan lääkkeen lähtöaineena käytettävää ihmisveriplasmaa koskevia asiakirjoja ei toimiteta PMF:n osana, myyntilupaa koskevissa asiakirjoissa kuvattua lähtöainetta koskevat muutokset on käsiteltävä kyseisen liitteen mukaisesti.

Tässä ohjeistossa esiintyvät viitteet myyntilupaa koskevien asiakirjojen mukautuksiin on ymmärrettävä lisäämiseksi, korvaamiseksi tai poistamiseksi, jollei muuta ole nimenomaisesti todettu. Jos asiakirjojen mukautukset ovat pelkästään toimituksellisia, muutoksia ei yleensä pidä toimittaa erillisenä muutoksena vaan ne voidaan sisällyttää asiakirjojen kyseistä osaa koskevaan muutokseen. Tällaisissa tapauksissa on annettava ilmoitus siitä, ettei asiakirjojen kyseisen osan sisältöä ole muutettu toimituksellisilla muutoksilla ilmoitetun muutoksen sisältöä lukuun ottamatta.

LIITE

<i>Aihealue / Mukautusten ala</i>	<i>Muutos</i>	<i>Sivu</i>
A. HALLINNOLLISET MUKAUTUKSET	1-7	4
B. LAADULLISET MUKAUTUKSET		5
I. Vaikuttava aine		5
a) Valmistus	1-5	5
b) Vaikuttavan aineen valvonta	1-2	9
c) Pakkauksen sulkemistapa	1-3	11
d) Säilyvyys	1	13
e) Suunnitteluvaruus	1-3	13
II. Lopputuote		14
a) Kuvaus ja koostumus	1-6	14
b) Valmistus	1-5	18
c) Apuaineiden tarkastus	1-4	23
d) Lopputuotteen tarkastus	1-3	25
e) Pakkauksen sulkemistapa	1-7	26
f) Säilyvyys	1	30
g) Suunnitteluvaruus	1-3	31
III. CEP/TSE/monografiat	1-2	32
IV. Lääkinnälliset laitteet	1-3	34
V. Mukautukset muihin sääntelymenettelyihin perustuvaan myyntilupaan		35
a) PMF/VAMF	1-2	35
b) Erityismenettely	1	36
c) Muutoksenhallintasuunnitelma	1	37
C. TURVALLISUUTTA, TEHOA, LÄÄKETURVATOIMINTAA KOSKEVAT MUUTOKSET		37
I. Ihmisille ja eläimille tarkoitetut lääkkeet	1-9	37
II. Eläinlääkkeet – erityiset mukautukset	1-6	40
D. PMF/VAMF	1-23	41

A. HALLINNOLLISET MUKAUTUKSET

A.1 Muutos myyntiluvan haltijan nimessä ja/tai osoitteessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1, 2	IA _{IN}

Ehdot

1. Myyntiluvan haltijana säilyy sama oikeushenkilö.

Asiakirjat

1. Asiaan liittyvän virallisen elimen (esim. kauppakamarin) virallinen asiakirja, jossa mainitaan uusi nimi tai uusi osoite.
2. Tarkistetut valmistetiedot.

A.2 Muutos (keksityssä) lääkevalmisteen nimessä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Keskitetysti hyväksytyt valmisteet	1	1, 2	IA _{IN}
b) Kansallisesti hyväksytyt valmisteet		2	IB

Ehdot

1. EMEAn suorittama uuden nimen hyväksyttävyyden tarkastus on valmis ja puoltava.

Asiakirjat

1. Jäljennös kirjeestä, jossa EMEA hyväksyy uuden (keksityn) nimen.
2. Tarkistetut valmistetiedot.

A.3 Muutos vaikuttavan aineen nimessä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1, 2	1, 2	IA _{IN}

Ehdot

1. Vaikuttava aine ei muutu.
2. Tuotantoeläimillä käytettävien lääkkeiden yhteydessä uusi nimi on julkaistu asetuksessa (EY) N:o 470/2009 ennen muutoksen toteutusta.

Asiakirjat

1. WHO:n hyväksymistodistus tai jäljennös INN-nimiluettelosta. Kasvirohdosvalmisteiden osalta ilmoitus siitä, että nimi on kasvirohdosvalmisteiden laatuohjeistusta koskevan muistion mukainen ja (perinteisissä) kasvirohdosvalmisteissa käytettävien rohdosaineiden ja rohdosvalmisteiden ilmoittamista koskevan ohjeiston mukainen.
2. Tarkistetut valmistetiedot.

A.4 Muutos vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistuksessa käytettävän lähtöaineen, reagenssin tai välituotteen (mikäli määritelty valmisteasiakirjoissa) valmistajan (ja tarvittaessa asiaan liittyvien laadunvalvontakohteiden) tai toimittajan nimessä ja/tai osoitteessa, kun Euroopan farmakopean sertifikaatti ei ole mukana hyväksytyissä asiakirjoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1, 2, 3	IA

Ehdot

1. Valmistuspaikka ja mitkään valmistusoperaatiot eivät muutu.

Asiakirjat

1. Asiaan liittyvän virallisen elimen (esim. kauppakamarin) virallinen asiakirja, jossa mainitaan uusi nimi ja/tai uusi osoite.
2. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
3. Vaikuttavan aineen pääasiakirjan haltijan nimen muuttuessa ajantasaistettu "tietojen käyttöluupa".

A.5 Muutos lopputuotteen valmistajan nimessä ja/tai osoitteessa, laadunvalvontakohteet mukaan luettuina	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja	1	1, 2	IA _{IN}

b) Kaikki muut	1	1, 2	IA
-----------------------	----------	-------------	-----------

Ehdot

1. Valmistuspaikka ja mitkään valmistusoperaatiot eivät muutu.

Asiakirjat

1. Jäljennös muutetusta valmistusluvasta, jos saatavissa, tai asiaan liittyvän virallisen elimen (esim. kauppakamarin tai jollei sellaista ole saatavissa, sääntelyviraston) virallinen asiakirja uusi nimi ja/tai osoite.
2. Mikäli tarpeen, asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.

A.6 Muutos ATC-koodissa tai ATC VET-koodissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1, 2	IA

Ehdot

1. Muutos sen seurauksena, että WHO on myöntänyt ATC-koodin tai muuttanut ATC-koodia.

Asiakirjat

1. WHO:n hyväksymistodistus tai jäljennös ATC (Vet) -koodiluettelosta.
2. Tarkistetut valmistetiedot.

A.7 Valmistuspaikkojen poistaminen (mukaan luettuna vaikuttavan aineen, välituotteen tai lopputuotteen valmistuspaikka, pakkauspaikka, erän vapauttamisesta vastaava valmistaja, paikka jossa erän valvonta tapahtuu, tai lähtöaineen, reagenssin tai täyteaineen toimittaja (mikäli mainittu asiakirjoissa).	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1, 2	1, 2	IA

Ehdot

1. Jäljelle on jätävä ainakin yksi aiemmin luvan saanut paikka/valmistaja, joka harjoittaa samaa tehtävää kuin nyt poistettavassa paikassa.
2. Poisto ei saa johtua valmistukseen liittyvistä kriittisistä puutteista.

Asiakirjat

1. Muutoshakemuslomakkeella on esitettävä selvästi hakulomakkeen (osan IA) kohdassa 2.5 luetellut "nykyiset" ja "ehdotetut" valmistajat.
2. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.

B. LAADULLISET MUKAUTUKSET**B.1 VAIKUTTAVA AINE****B.1.a) Valmistus**

B.1.a.1 Muutos vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytetyn lähtöaineen/reagenssin/välituotteen valmistajassa tai muutos vaikuttavan aineen valmistajassa (tarvittaessa asiaan liittyvät laadunvalvontakohteet mukaan luettuina), kun Euroopan farmakopean sertifikaatti ei ole mukana hyväksytyissä asiakirjoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Ehdotettu valmistaja on osa samaa farmasettista konsernia kuin nykyinen hyväksytty valmistaja.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) ASMF-asiakirjalla tuetun vaikuttavan aineen uuden valmistajan lisääminen			II

c) Ehdotettu valmistaja käyttää olennaisesti poikkeavaa synteettistä reittiä tai valmistusolosuhteita, mikä saattaa muuttaa vaikuttavan aineen tärkeitä laatuominaisuuksia, esimerkiksi laadullista ja/tai määrällistä epäpuhtausprofiilia, joka edellyttää validointia, tai biologiseen hyväksikäytettävyyteen vaikuttavia fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia.			II
d) Uusi valmistaja materiaalille, jolta edellytetään virus-turvallisuuden ja/tai TSE-riskin arviointia			II
e) Muutos liittyy biologiseen vaikuttavaan aineeseen tai biologisen/immunologisen lääkkeen valmistuksessa käytettävään lähtöaineeseen/reagenssiin/välituotteen.			II
f) Muutokset korvaavan vaikuttavan aineen laadunvalvontatestauksen järjestelyihin tai sellaisen paikan lisääminen, jossa erän valvonta/testaus tapahtuu	2, 4	1, 5	IA

Ehdot

- Lähtöaineiden reagenssien osalta laatuvaatimukset (myös valmistuksenaikaisessa valvonnassa, kaikkien materiaalien analyysimenetelmissä) ovat identtiset niiden kanssa, jotka on jo hyväksytty. Välituotteiden ja vaikuttavien aineiden osalta laatuvaatimukset (mukaan luettuna valmistuksenaikainen valvonta, kaikkien aineiden analyysimenetelmät), valmistusmenetelmä (mukaan luettuna erä koko) ja yksityiskohtainen synteesisireitti ovat identtiset niiden kanssa, jotka on jo hyväksytty.
- Vaikuttava aine ei ole biologinen/immunologinen aine tai steriili.
- Kun ihmis- tai eläinperäisiä aineita käytetään prosessissa, valmistaja ei käytä mitään uusia toimittajia, joista edellytetään virus-turvallisuuden arviointia tai voimassa olevan Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -ohjeiston noudattamista.
- Menetelmän siirto vanhasta uuteen paikkaan on onnistunut ja valmis.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mikäli tarpeen.
- Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan ilmoitus, jonka mukaan synteesisireitin (tai kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä tarvittaessa valmistusmenetelmän, maantieteellisen alkuperän, kasviperäisen aineen tuotannon ja valmistusreitit) laadunvalvontamenetelmät ja vaikuttavan aineen ja vaikuttavan aineen valmistusprosessin lähtöaineen/reagenssin/välituotteen laatuvaatimukset (tarvittaessa) ovat samat kuin ne, jotka on jo hyväksytty.
- Joko TSE:tä koskevan Euroopan farmakopean sertifikaatti uudesta materiaalin alkuperästä tai tarvittaessa asiakirjatoimittajien siltä, että toimivaltainen viranomais on arvioinut aiemmin TSE-riskiaineen nimenomaisen lähteen ja osoittanut sen täyttävän nykyisen Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -asiakirjan vaatimukset. Luettelossa on ilmoitettava seuraavat tiedot: valmistajan nimi, eläinlajit ja kudokset, joista materiaali on peräisin, lähtöeläinten alkuperämaa, materiaalin käyttö ja aiempi hyväksyntä. Keskitetyssä menettelyssä nämä tiedot on sisällytettävä ajantasaistettuun TSE-taulukkoon A (ja tarvittaessa taulukkoon B).
- Eräanalyysien tiedot (vertailevassa taulukkomuodossa) ainakin kahdesta erästä (vähimmäiskoe-erästä) vaikuttavaa ainetta, joka on peräisin nykyiseltä ja ehdotetulta valmistajalta tai nykyisistä ja ehdotetuista paikoista.
- Muutoshakemuslomakkeella on esitettävä selvästi hakulomakkeen (osan IA) kohdassa 2.5 luetellut "nykyiset" ja "ehdotetut" valmistajat.
- Hakemuksessa, jossa vaikuttavaa ainetta käytetään lähtöaineena, mainitun jokaisen valmistusluvan haltijan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön (QP) ilmoitus ja jokaisen hakemuksessa luetellun valmistusluvan haltijan erän vapauttamisesta vastaavaksi henkilöksi ilmoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön (P) ilmoitus. Näissä ilmoituksissa on todettava, että hakemuksessa mainitut vaikuttavan aineen valmistajat toimivat lähtöaineiden osalta hyviä valmistuskäytäntöjä koskevien yksityiskohtaisten ohjeistojen mukaisesti. Yksi ilmoitus on hyväksyttävissä tietyissä olosuhteissa – katso huomautus muutoksen nro B.II.b.1 kohdalla.
- Tarvittaessa vaikuttavan aineen valmistajan sitoumus, jonka mukaan se ilmoittaa myyntiluvan haltijalle kaikista muutoksista vaikuttavan aineen valmistusprosessissa, laatuvaatimuksissa ja testimenetelmissä.

B.I.a.2 Muutokset vaikuttavan aineen valmistusprosessissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pieni muutos vaikuttavan aineen valmistusprosessissa	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Olennainen vaikuttavan aineen valmistusprosessin muutos, joka voi vaikuttaa merkittävästi lääkkeen laatuun, turvallisuuteen tai tehoon.			II
c) Muutos koskee biologista/immunologista ainetta tai kemiallisesti eri tavoin johdetun aineen käyttöä biologisen/immunologisen lääkkeen valmistuksessa, eikä muutos liity tutkimussuunnitelmaan.			II
d) Muutos liittyy kasvirohdosvalmisteseen ja koskee jotain seuraavista: maantieteellinen alkuperä, valmistusreitti tai tuotanto.			II
e) Pieni muutos vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän tiedoston rajoitettuun osaan.		1, 2, 3, 4	IB

Ehdot

1. Ei haitallista muutosta laadullisissa ja määrällisissä epäpuhtausominaisuuksissa eikä fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa.
2. Synteesireitti ei muutu, eli välituotteet eivät muutu eikä prosessissa käytetä uusia reagensseja, katalyyttejä eikä liuotimia. Kun kyseessä on kasvirohdosvalmiste, maantieteellinen alkuperä, kasviperäisen aineen tuotanto ja valmistusreitti eivät muutu.
3. Vaikuttavan aineen tai välituotteiden laatuvaatimukset eivät muutu.
4. Muutos on kuvattu kokonaisuudessaan vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän tiedoston avoimessa (hakijan) osassa, mikäli tarpeen.
5. Vaikuttava aine ei ole biologinen/immunologinen aine.
6. Muutos ei koske kasvirohdosvalmisteen maantieteellistä alkuperää, valmistusreittiä tai tuotantoa.
7. Muutos ei koske vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän tiedoston rajoitettua osaa.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen asiaan liittyvien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden osalta niteen 6B NTA-muodossa) ja hyväksytyin vaikuttavan aineen päätiedot sisältävän tiedoston (mikäli tarpeen) mukautus, mukaan lukien nykyisen prosessin ja uuden prosessin suora vertailu.
2. Eräanalyysien tiedot (vertailevassa taulukkomuodossa) ainakin kahdesta erästä (vähimmäiskoe-erästä), jotka on valmistettu nykyisin hyväksytyin ja ehdotetun prosessin mukaisesti.
3. Jäljennös vaikuttavan aineen hyväksytyistä laatuvaatimuksista.
4. Tarvittaessa myyntiluvan haltijan tai ASMF:n haltijan ilmoitus, jonka mukaan laadullista ja määrällistä epäpuhtausprofiilia tai fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia ei ole muutettu, synteesireittiä ei ole muutettu ja vaikuttavan aineen tai välituotteiden laatuvaatimukset ovat muuttumattomat.

Huomio: Kohtaan B.I.a.2.b Kemiallisten vaikuttavien aineiden osalta tällä tarkoitetaan olennaisesti poikkeavaa synteettistä reittiä tai valmistusolosuhteita, jotka saattavat muuttaa vaikuttavan aineen tärkeitä laatuominaisuuksia, esimerkiksi laadullista ja/tai määrällistä epäpuhtausprofiilia, joka edellyttää validointia, tai biologiseen hyväksikäytettävyyteen vaikuttavissa fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa.

B.I.a.3 Muutos vaikuttavan aineen tai välituotteen eräkoossa (sisältää myös erien kokoluokat)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Enintään 10-kertainen lisäys verrattuna nykyiseen hyväksytyyn eräkokoon	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Erän pientäminen	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Muutos, joka edellyttää biologisen/immunologisen vaikuttavan aineen vastaavuuden arviointia			II
d) Yli 10-kertainen lisäys verrattuna nykyiseen hyväksytyyn eräkokoon		1, 2, 3, 4	IB

e) Biologisen/immunologisen vaikuttavan aineen mitta-kaavan suurentaminen/pienentäminen prosessin pysyessä samana (esim. linjan toisintaminen).		1, 2, 3, 4	IB
--	--	-------------------	-----------

Ehdot

1. Valmistusmenetelmiin tehdään ainoastaan lisäämisen tai vähentämisen edellyttämiä muutoksia, esim. käytetään erikokoisia laitteita.
2. Ehdotetusta eräkoosta olisi oltava laatuvaatimusten mukaiset analyysitulokset vähintään kahdesta erästä.
3. Kyseinen valmiste ei ole biologinen/immunologinen lääke.
4. Muutos ei vaikuta haitallisesti prosessin toistettavuuteen.
5. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.
6. Vaikuttavan aineen tai välituotteiden laatuvaatimukset eivät muutu.
7. Vaikuttava aine ei ole steriili.
8. Nykyistä hyväksytyä eräkokoa ei ole hyväksytty tyyppiin IA muutoksena.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Ehdotetun eräkoon mukaisten testattujen erien eränumerot.
3. Eräanalyysien tiedot (vertailtavassa taulukkomuodossa) ainakin yhdestä vaikuttavan aineen tai välituotteen tuotantoerästä tarpeen mukaan, valmistettuna sekä nykyisin hyväksytyyn kokoisena että ehdotetun kokoisena eränä. Myyntiluvan haltijan on annettava pyynnöstä käyttöön erätiedot kahdesta seuraavasta täydestä tuotantoerästä ja raportoitava asiasta, jos ne eivät täytä laatuvaatimuksia (ehdotetussa muodossaan).
4. Jäljennös vaikuttavan aineen (ja välituotteen, mikäli tarpeen) hyväksytyistä laatuvaatimuksista.
5. Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan ilmoitus siitä, että valmistusmenetelmiin tehdään ainoastaan lisäämisen tai vähentämisen edellyttämiä muutoksia, esim. käytetään erikokoisia laitteita, ettei muutos vaikuta haitallisesti prosessin toistettavuuteen, ettei muutos voi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista ja että vaikuttavan aineen tai välituotteiden laatuvaatimukset eivät muutu.

B.I.a.4 Muutos vaikuttavan aineen valmistuksen aikana sovellettavissa analyyseissä tai rajoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Valmistuksenaikaisten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uuden valmistuksen aikaisen analyysin tai rajan lisääminen	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ei-merkitsevän valmistuksen aikaisen analyysin poisto	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Hyväksytyjen valmistuksenaikaisen analyysin rajojen väljentäminen, joka voi vaikuttaa merkitsevästi vaikuttavan aineen yleiseen laatuun			II
e) Hyväksytyyn valmistuksenaikaisen analyysin poistaminen, joka voi vaikuttaa merkitsevästi vaikuttavan aineen yleiseen laatuun			II
f) Valmistuksenaikaisen analyysin lisäys tai korvaus turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena		1, 2, 3, 4, 6	IB

Ehdot

1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppiin II muutosta koskevassa menettelyssä).
2. Muutos ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana, esim. uudesta luokittelemattomasta epäpuhtaudesta; muutos kokonaisepäpuhtauksien rajoissa
3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
4. Analyysimenettely ei muutu, tai analyysimenettelyn muutokset ovat vähäisiä.

5. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
6. Uusi analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi (ei sisällä farmakopean vakioituja mikrobiologisia menetelmiä)

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Vertailutaulukko nykyisistä ja ehdotetuista valmistusenaikaisista analyyseista
3. Yksityiskohtaiset tiedot kaikista uusista analyysimenetelmistä, jotka eivät kuulu farmakopeaan, ja validointitiedot tarvittaessa.
4. Eräanalyysitiedot vaikuttavan aineen kahdesta tuotantoerästä (biologisten valmisteiden yhteydessä kolmesta tuotantoerästä, jollei muulla tavoin perusteltua) kaikkien laatuvaatimusparametrien osalta.
5. Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan perustelu/riskiarviointi, josta ilmenee, että parametri ei ole merkitsevä.
6. Tarvittaessa myyntiluvan haltijan tai ASMF-asiakirjan haltijan perustelu uudelle valmistusenaikaiselle analyysille ja rajoille

B.I.a.5 Muutokset ihmisen influenssaa vastaan tarkoitettujen kausiluonteisten, pandemiaa edeltävien ja pandemiarokotteiden vaikuttaviin aineisiin	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Kannan/kantojen korvaaminen uudella kausiluonteisessa, pandemiaa edeltävässä tai pandemiarokotteessa ihmisen influenssaa vastaan			II

B.I.b) Vaikuttavan aineen valvonta

B.I.b.1 Muutos vaikuttavan aineen, vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytetyn lähtöaineen/välituotteen/reagenssin laatuvaatimusten parametreissa ja/tai rajoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Virallista erän vapauttamista edellyttävien lääkkeiden laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimukseen vastaavan analyysimenetelmän kera	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Ei-merkittävän laatuvaatimusparametrin poistaminen (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Sellaisen laatuvaatimusparametrin poistaminen, joka voi vaikuttaa merkittävästi vaikuttavan aineen ja/tai lopputuotteen yleiseen laatuun			II
f) Muutos ei ole vaikuttavan aineen laatuvaatimusten rajojen hyväksytyllä alueella			II
g) Sellainen hyväksytyjen lähtöaineiden/välituotteiden laatuvaatimusrajojen laajentaminen, joka voi vaikuttaa merkittävästi vaikuttavan aineen ja/tai lopputuotteen yleiseen laatuun			II
h) Laatuvaatimuksen parametrin lisäys tai korvaus (biologisia tai immunologisia aineita lukuun ottamatta) turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Ehdot

1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä).
2. Muutos ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana, esim. uudesta luokittelemattomasta epäpuhtaudesta; muutos kokonaisuutena rajoissa

3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
4. Analyysimenettely ei muutu, tai analyysimenettelyn muutokset ovat vähäisiä.
5. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
6. Analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi (ei sisällä farmakopean vakioituja mikrobiologisia menetelmiä)
7. Muutos ei liity genotoksiseen epäpuhtauteen.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.
3. Yksityiskohtaiset tiedot kaikista uusista analyysimenetelmistä ja validointitiedot tarvittaessa.
4. Eräanalyysitiedot asiaan liittyvän aineen kahdesta tuotantoerästä (biologisten valmisteiden yhteydessä kolmesta tuotantoerästä, jollei muulla tavoin perusteltua) kaikkien laatuvaatimusparametrien osalta.
5. Tarvittaessa lopputuotteen vertailevat liukenemisprofiilitiedot ainakin yhdestä koe-erästä, joka sisältää nykyiset ja ehdotetut laatuvaatimukset täyttävää vaikuttavaa ainetta. Kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
6. Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan perustelu/riskiarviointi, josta ilmenee, että parametri ei ole merkitsevä.
7. Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan perustelu uudelle laatuvaatimusparametrille ja rajoille.

B.I.b.2 Muutos vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytetyn lähtöaineen/reagenssin/välituotteen analyysimenetelmässä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pienet muutokset hyväksytyssä analyysimenetelmässä	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Vaikuttavan aineen tai lähtöaineen/reagenssin/välituotteen analyysimenettelyn poisto, kun vaihtoehtoinen analyysimenettely on jo hyväksytty.	7	1	IA
c) Muut muutokset reagenssin analyysimenettelyyn (myös korvaukset ja lisäykset), joilla ei ole merkittävää vaikutusta vaikuttavan aineen yleiseen laatuun	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Muutos biologiseen/immunologiseen/immunohistokemialliseen analyysimenetelmään tai biologiseen reagenssiin perustuvaan menetelmään biologisen vaikuttavan aineen yhteydessä, esim. peptidikartta, glykokartta jne.			II
e) Muut muutokset vaikuttavan aineen tai lähtöaineen/välituotteen analyysimenettelyyn (myös korvaus tai lisäys)		1, 2	IB

Ehdot

1. Tarvittavat validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että ajantasaistettu menetelmä on vähintään edellistä menetelmää vastaava.
2. Kokonaisepäpuhtausrajat eivät ole muuttuneet; uusia luokittelamattomia epäpuhtauksia ei ole havaittu.
3. Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä).
4. Analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi (ei sisällä farmakopean vakioituja mikrobiologisia menetelmiä)
5. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
6. Vaikuttava aine ei ole biologinen/immunologinen aine.
7. Vaihtoehtoinen analyysimenettely on jo hyväksytty laatuvaatimusparametria varten, eikä menettelyä ole lisätty IA-/IA(IN)-ilmoituksen avulla.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan luettuna kuvaus analyttisestä menetelmästä, validointitietojen yhteenveto, tarkistettavat laatuvaatimukset epäpuhtauksien varalta (mikäli tarpeen).
2. Vertailevat validointitulokset tai perustelluissa tapauksissa vertailevan analyysin tulos, joka osoittaa, että nykyinen analyysi ja ehdotettu analyysi ovat samanarvoiset. Tätä vaatimusta ei sovelleta lisättäessä uutta analyysimenetelyä.

B.I.c) Pakkauksen sulkemistapa

B.I.c.1 Muutos vaikuttavan aineen pakkauksessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Laadullinen ja/tai määrällinen koostumus	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Laadullinen ja/tai määrällinen koostumus steriilien ja jäädyttämättömien biologisten/immunologisten vaikuttavien aineiden yhteydessä			II
c) Nestemäiset vaikuttavat aineet (ei-steriilit)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Ehdot

1. Ehdotetun pakkausmateriaalin on oltava asiaankuuluvilta ominaisuuksiltaan vähintään hyväksytyä materiaalia vastaava.
2. Asiaankuuluvat säilyvyytutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa ja asiaankuuluvat säilyvyysparametrit on arvioitu ainakin kahdella koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot toteutushetkellä. Jos ehdotettu pakkaus on kestävämpi kuin nykyinen pakkaus, kolmen kuukauden säilyvyystietojen ei tarvitse olla käytettävissä vielä. Tutkimusten on oltava päätyneitä ja jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan/uudelleenanalysointijakson lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).
3. Steriilit, nestemäiset ja biologiset/immunologiset vaikuttavat aineet eivät kuulu mukaan.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Asianmukaiset tiedot uudesta pakkauksesta (esim. vertailutiedot O₂-, CO₂- ja kosteuden läpäisevyydestä), myös vahvistus siitä, että materiaali täyttää asiaan liittyvät farmakopean vaatimukset tai yhteisön muoveja ja elintarvikkeiden kanssa kosketukseen joutuvia esineitä koskevan EU-lainsäädännön vaatimukset.
3. Tarvittaessa on osoitettava, etteivät sisälly ja pakkausmateriaali reagoi keskenään (esim. ehdotetusta materiaalista ei siirry ainesosia sisällykseen, eikä valmisteen komponentteja pääse pakkaukseen), myös vahvistus siitä, että materiaali täyttää asiaan liittyvät farmakopean vaatimukset tai yhteisön muoveja ja elintarvikkeiden kanssa kosketukseen joutuvia esineitä koskevan EU-lainsäädännön vaatimukset.
4. Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan vakuutus siitä, että asiaankuuluvat säilyvyytutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa (kyseiset eränumerot ilmoitettu) ja että tarvittaessa hakijan käytettävissä oli toteutushetkellä vaaditut vähimmäissäilyvyyttä koskevat hyväksytyt tiedot ja ettei käytettävissä olleista tiedoista ilmennyt ongelmia. Lisäksi annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).
5. Tulokset säilyvyytutkimuksista, jotka on tehty ICH-olosuhteissa asiaankuuluvilla säilyvyysparametreilla ja ainakin kahdesta koe- tai tuotantoerästä vähintään kolmen kuukauden ajalta, ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että tiedot toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille hyväksytyyn uudelleenanalysointijakson lopussa (ja esitetään toimintaehdotus), jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa.
6. Nykyisen ja ehdotetun pakkauksen laatuvaatimusten vertailu, mikäli tarpeen.

B.I.c.2 Muutos vaikuttavan aineen pakkauksen laatuvaatimusparametreihin ja/tai rajoihin	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin vastaavan analyysimenetelmän kera	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Ei-merkittävän laatuvaatimusparametrin poistaminen (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Laatuvaatimusparametrin lisäys tai korvaus turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena		1, 2, 3, 4, 6	IB

Ehdot

- Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty myyntilupahakemusmenettelyssä tai tyyppiin II muutosta koskevassa menettelyssä), paitsi jos muutos on arvioitu aiemmin ja siitä on sovittu osana seurantatoimenpidettä.
- Muutos ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista pakkausmateriaalin valmistuksen tai vaikuttavan aineen varastoinnin aikana.
- Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
- Analyysimenettely ei muutu, tai analyysimenettelyn muutokset ovat vähäisiä.
- Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
- Nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.
- Yksityiskohtaiset tiedot kaikista uusista analyysimenetelmistä ja validointitiedot tarvittaessa.
- Eräanalyysitiedot pakkauksen kahdesta erästä kaikkien laatuvaatimusparametrien osalta.
- Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan perustelu/riskiarviointi, josta ilmenee, että parametri ei ole merkitsevä.
- Myyntiluvan haltijan tai tarvittaessa ASMF-asiakirjan haltijan perustelu uudelle laatuvaatimusparametrille ja rajoille.

B.I.c.3 Muutos vaikuttavan aineen pakkauksen analyysimenetelyssä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pienet muutokset hyväksytyssä analyysimenetelmässä	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Muut muutokset analyysimenetelyssä (myös korvaus tai lisäys)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Analyysimenettelyn poistaminen, jos vaihtoehtoinen analyysimenettely on jo sallittu.	5	1	IA

Ehdot

- Tarvittavat validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että ajantasaistettu menetelmä on vähintään edellistä menetelmää vastaava.
- Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä).
- Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
- Vaikuttava aine/lopputuote ei ole biologinen/immunologinen.
- Laatuvaatimusparametria varten on edelleen olemassa rekisteröity analyysimenetelmä, jota ei ole lisätty IA-/IA(IN)-ilmoituksen avulla.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan luettuna kuvaus analyttisestä menetelmästä, validointitietojen yhteenvedo.
- Vertailevat validointitulokset tai perustelluissa tapauksissa vertailevan analyysin tulos, joka osoittaa, että nykyinen analyysi ja ehdotettu analyysi ovat samanarvoiset. Tätä vaatimusta ei sovelleta lisättäessä uutta analyysimenetelyä.

B.I.d) Säilyvyys

B.I.d.1 Muutos vaikuttavan aineen uudellenanalysointi-/varastointijaksossa tai varastointiedellytyksissä, kun uudelleenanalysointijakson kattava Euroopan farmakopean sertifikaatti ei kuulu hyväksytyihin asiakirjoihin.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Uudelleenanalysointijakso/varastointijakso			
1. Pienentäminen	1	1, 2, 3	IA
2. Uudelleenanalysointijakson pidennys ICH-ohjeistoa (*) täyttämättömien säilyvyystietojen ekstrapoloinnin perusteella			II
3. Biologisen/immunologisen vaikuttavan aineen varastointijakson pidennys hyväksytyyn säilyvyystutkimussuunnitelman vastaisesti			II
4. Uudelleenanalysointijakson/varastointijakson pidennys tai käyttöönotto tosiaikaisten tietojen tukemana		1, 2, 3	IB
b) Varastointiedellytykset			
1. Vaikuttavan aineen varastointiedellytysten muutos tiukemmiksi	1	1, 2, 3	IA
2. Biologisten/immunologisten vaikuttavien aineiden varastointiedellytysten muutos, kun säilyvyystutkimuksia ei ole tehty nykyisin hyväksytyyn säilyvyystutkimussuunnitelman mukaisesti			II
3. Muutos vaikuttavan aineen varastointiedellytyksissä		1, 2, 3	IB

Ehdot

1. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa). Asiakirjojen on sisällettävä tulokset asiaankuuluvista tosiaikaisista säilyvyystutkimuksista, jotka on suoritettu asiaankuuluvien säilyvyysohjeistojen mukaisesti ainakin kahdesta (biologisten lääkkeiden yhteydessä kolmesta) koe- tai tuotantoerästä vaikuttavaa ainetta, joka on hyväksytyssä pakkausmateriaalissa, ja jotka kattavat halutun uudelleenanalysointijakson tai haluttujen varastointiedellytysten keston.
2. Vahvistus siitä, että säilyvyystutkimukset on tehty nykyisin hyväksytyyn tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tutkimusten on osoitettava, että sovitut asiaankuuluvat laatuvaatimukset täyttyvät edelleen.
3. Jäljennös vaikuttavan aineen hyväksytyistä laatuvaatimuksista.

(*) Huomio: uudelleenanalysointijaksoa ei sovelleta biologiseen/immunologiseen vaikuttavaan aineeseen.

B.I.e) Suunnitteluvaruus

B.I.e.1 Vaikuttavan aineen uuden suunnitteluvaruuden käyttöönotto tai hyväksytyyn suunnitteluvaruuden laajenus, joka koskee	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Yhden yksikön toimintaa vaikuttavan aineen valmistusprosessissa, mukaan lukien valmistuksenaikainen valvonta ja/tai analyysimenettelyt		1, 2, 3	II
b) Lähtöaineiden/reagenssien/välituotteiden ja/tai vaikuttavan aineen analyysimenettelyt		1, 2, 3	II

Asiakirjat

1. Suunnitteluvaruus on kehitetty olennaisten eurooppalaisten ja kansainvälisten tieteellisten ohjeistojen mukaisesti. Tuote-, prosessi- ja analyysikehitystutkimusten tulokset (esim. suunnitteluvaruuden muodostavien eri parametrien vuorovaikutus on tutkittava, mukaan luettuna riskiarviointi ja tarvittaessa moniulotteiset tutkimukset), jotka osoittavat tarvittaessa, että materiaalin ominaisuuksien ja prosessin parametrien merkitys vaikuttavan aineen kriittisten laatuominaisuuksien kannalta on ymmärretty järjestelmällis-mekanismisesti.
2. Kuvaus suunnitteluvaruudesta taulukkomuodossa, mukaan luettuina muuttujat (materiaalin ominaisuudet ja prosessi parametrin tarpeen mukaan) ja niiden ehdotetut variaatiotvälit.
3. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).

B.I.e.2 Vaikuttavaa ainetta koskevan, hyväksynnän jälkeisen muutoksenhallintasuunnitelman käyttöönotto	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1, 2	II

Asiakirjat

1. Yksityiskohtainen kuvaus ehdotetusta muutoksesta.
2. Vaikuttavaa ainetta koskeva muutoksenhallintasuunnitelma.

B.I.e.3 Vaikuttavaa ainetta koskevan, hyväksytyin muutoksenhallintasuunnitelman poistaminen	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1	IA _{IN}

Ehdot

1. Vaikuttavaa ainetta koskevan hyväksytyin muutoksenhallintasuunnitelman poistaminen ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista tai laatuvaatimusten vastaisista tuloksista suunnitelmassa kuvatun muutoksen tai muutosten toteutuksen aikana.

Asiakirjat

1. Ehdotetun poiston perustelu.

B.II. LOPPUTUOTTEET**B.II.a) Kuvaus ja koostumus**

B.II.a.1 Muutos kaiveruksissa, kohokuvioissa tai muissa merkinnöissä, mukaan luettuna valmistein merkittämissä käytettävien musteiden korvaaminen tai lisääminen	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutokset kaiveruksissa, kohokuvioissa tai muissa merkinnöissä	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Muutokset jakourteessa, jolla valmiste jaetaan yhtä suuriin annoksiin		1, 2, 3	IB

Ehdot

1. Lopputuotteen vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu (lukuun ottamatta ulkonäköä).
2. Mahdollisten musteiden on oltava asiaankuuluvan lääkelainsäädännön mukaisia.
3. Jakourteiden tarkoituksena ei ole valmistein jakaminen yhtä suuriin annoksiin.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan lukien yksityiskohtainen piirros tai kirjallinen kuvaus nykyisestä ja uudesta ulkonäöstä, tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.
2. Tarvittaessa näytteet valmiista tuotteesta (ks. yhteinen tekninen asiakirja, jäsenvaltioiden näytteitä koskevat vaatimukset).
3. Tulokset asiaankuuluvista Euroopan farmakopean analyyseista, jotka osoittavat ominaisuuksien/oikean annostelun vastaavuuden.

B.II.a.2 Muutos lääkemuodon fyysisessä muodossa tai mitoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Välittömästi vapautuvat tabletit, kapselit, peräpuikot ja emätinpuikot	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Entero- tai depotlääkemuodot ja jakourteiset tabletit, jotka on tarkoitettu jaettaviksi yhtä suuriin annoksiin		1, 2, 3, 4, 5	IB

Ehdot

1. Uudelleenmuotoillun valmisteen liukenemisominaisuudet vastaavat vanhaa valmistetta (mikäli tarpeen). Kasvirohdosvalmisteiden osalta, joilla liukenemisanalyysit eivät välttämättä ole soveltuvia, uuden valmisteen hajoamisaika vastaa vanhan valmisteen hajoamisaikaa.
2. Vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu (lukuun ottamatta mittoja).
3. Laadullinen ja määrällinen koostumus ja keskipaino eivät muutu.
4. Muutos ei liity jakourteisiin tabletteihin, jotka on tarkoitettu jaettaviksi yhtä suuriin annoksiin.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan lukien yksityiskohtainen piirros nykyisestä ja ehdotetusta tilanteesta, tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.
2. Vertailevat liukenemistiedot ainakin yhdestä nykyisten mittojen ja ehdotettujen mittojen koe-erästä (ei merkittävää eroa vastaavuudessa, katso asiaankuuluva (ihmisille tai eläimille tarkoitettujen lääkkeiden) biologista hyväksikäytettävyyttä koskeva ohjeisto). Kasvirohdosvalmisteen yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
3. Perustelut sille, ettei biologista samanarvoisuutta koskevaa uutta tutkimusta ole toimitettu asiaankuuluvan (ihmisille tai eläimille tarkoitettujen lääkkeiden) biologista hyväksikäytettävyyttä koskevan ohjeiston mukaisesti.
4. Tarvittaessa näytteet valmiista tuotteesta (ks. yhteinen tekninen asiakirja, Jäsenvaltioiden näytteitä koskevat vaatimukset).
5. Tulokset asiaankuuluvista Euroopan farmakopean analyyseista, jotka osoittavat ominaisuuksien/oikean annostelun vastaavuuden.

B.II.a.3 Muutokset lopputuotteen koostumuksessa (apua-aineissa)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutokset väri- tai aromiainejärjestelmän komponenteissa			
1. Lisäys, poisto tai korvaus	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Suurennus tai vähennys	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Suun kautta annettavaksi tarkoitettujen biologisten eläinlääkkeiden, joissa väriaine tai aromiaine on merkityksellinen kohde-eläinlajien lääkkeenotokyyville.			II
b) Muut apuaineet			
1. Kaikki lopputuotteen määrällisen koostumuksen vähäiset muutokset apuaineiden osalta	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Yhden tai useamman apuaineen laadulliset tai määrälliset muutokset, joilla voi olla merkitsevä vaikutus lääkkeen turvallisuuteen, laatuun tai tehoon.			II
3. Biologista/immunologista valmistetta koskeva muutos			II
4. Mahdollinen uusi apuaine, jossa käytetään ihmis- tai eläinperäisiä aineita, joista edellytetään virus-turvallisuustietojen tai TSE-riskin arviointia.			II

5. Muutoksen tukena on biologista samanarvoisuutta koskeva tutkimus.			II
6. Yksittäisen apuaineen korvaaminen vastaavalla apuaineella, jolla on samat toiminnalliset ominaisuudet ja vastaavalla tasolla		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Ehdot

- Ei muutosta lääkemuodon toiminnallisissa ominaisuuksissa, esim. hajoamisajassa, liukenemisominaisuuksissa.
- Kaikki lääkevalmisteeseen tehtävät vähäiset muutokset sen kokonaispainon säilyttämiseksi olisi tehtävä sellaisen apuaineen avulla, joka on jo lopputuotteen merkittävä aineosa.
- Lopputuotteen laatuvaatimukset on ajantasaistettu ainoastaan ulkonäön/hajun/maun osalta, ja mahdollisesti on poistettu tunnistamistesti.
- Säilyvyystutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa (eränumerot on ilmoitettu) ja asiaankuuluvat säilyvyysparametrit on arvioitu ainakin kahdella koe- tai tuotantoerällä ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot (tyypin IAs yhteydessä toteutushetkellä ja tyypin IBs yhteydessä ilmoitushetkellä) ja säilyvyysprofiili vastaa nykyistä rekisteröityä tilannetta. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus). Lisäksi tarvittaessa olisi analysoitava valonkestävyys.
- Mahdollisten uusien komponenttien on oltava asiaan liittyvien direktiivien mukaiset (esim. elintarvikkeissa käytettäviksi tarkoitettujen väriaineiden osalta direktiivit 94/36/EY ja 2008/128/EY ja makuaineiden osalta direktiivi 88/388/ETY).
- Mahdollisissa uusissa aineosissa ei käytetä ihmis- tai eläinperäisiä aineita, joista edellytetään virusturvallisuustietojen arviointia tai voimassa olevan Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -ohjeiston noudattamista.
- Tarvittaessa: muutos ei vaikuta vahvuuksien erotteluun eikä vaikuta kielteisesti maun hyväksyttävyyteen lastenlääkkeissä.
- Vähintään kahdella koe-erällä määritetyt uuden valmisteen liukenemisominaisuudet vastaavat vanhan valmisteen ominaisuuksia (ei merkittävää eroa vastaavuudessa, ks. asiaankuuluva (ihmisille tai eläimille tarkoitettujen lääkkeiden) biologista hyväksikäytettävyyttä koskeva ohjeisto). Kasvirohdosvalmisteiden osalta, joilla liukenemisanalyysit eivät välttämättä ole soveltuvia, uuden valmisteen hajoamisaika vastaa vanhan valmisteen hajoamisaikaa.
- Muutos ei ole seurausta säilyvyysongelmista ja/tai ei voi aiheuttaa turvallisuusongelmia esim. vahvuuksien erotelussa.
- Kyseinen valmiste ei ole biologinen/immunologinen lääke.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan lukien tarvittaessa jokaisen uuden väriaineen tunnistusmenetelmä, tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.
- Vakuutus siitä, että asiaankuuluvat säilyvyystutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa (kyseiset eränumerot ilmoitettu) ja että tarvittaessa hakijan käytettävissä oli toteutushetkellä vaaditut vähimmäissäilyvyyttä koskevat hyväksytyt tiedot ja ettei käytettävissä olleista tiedoista ilmennyt ongelmia. Lisäksi annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).
- Tulokset säilyvyystutkimuksista, jotka on tehty ICH-olosuhteissa asiaankuuluvilla säilyvyysparametreilla ja ainakin kahdesta koe- tai tuotantoerästä vähintään kolmen kuukauden ajalta, ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että tiedot toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus), jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa.
- Tarvittaessa näyte uudesta tuotteesta (ks. Hakijoiden opas, Jäsenvaltioiden näytteitä koskevat vaatimukset).
- Joko TSE:tä koskevan Euroopan farmakopean sertifikaatti uudesta TSE-riskin piiriin kuuluvasta eläinperäisestä komponentista tai tarvittaessa asiakirjatodisteet siitä, että toimivaltainen viranomainen on arvioinut aiemmin TSE-riskiaineen nimenomaisen lähteen ja osoittanut sen täyttävän nykyisen Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -asiakirjan vaatimukset. Kaikesta tällaisesta materiaalista on ilmoitettava seuraavat tiedot: valmistajan nimi, eläinlajit ja kudokset, joista materiaali on peräisin, lähtöeläinten alkuperämaa ja materiaalin käyttö.

Keskitetystä menettelyssä nämä tiedot on sisällytettävä ajantasaistettuun TSE-taulukkoon A (ja tarvittaessa taulukkoon B).

6. Tarvittaessa tiedot, jotka osoittavat, ettei uusi apuaine vaikuta lopputuotteen laatuvaatimusten analyysimenetelmiin.
7. Perustelu apuaineiden muutokselle/valinnalle jne. on annettava asiaankuuluvan farmaseuttisen tuotekehityksen avulla (mukaan lukien säilyvyysseikat ja tarvittaessa mikrobilääkkeiden säilyttäminen).
8. Kiinteissä lääkemuoissa: vertailevat liukenemisprofiilitiedot ainakin kahdesta uuden ja vanhan koostumuksen mukaisen lopputuotteen koe-erästä. Kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
9. Perustelut sille, ettei biologista samanarvoisuutta koskevaa uutta tutkimusta ole toimitettu voimassa olevan Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence -asiakirjan mukaisesti.
10. Tuotantoeläimille tarkoitettujen eläinlääkkeiden osalta osoitus siitä, että apuaine on luokiteltu yhteisön menettelyistä farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi eläimistä saatavissa elintarvikkeissa, neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 kumoamisesta sekä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 muuttamisesta 6 päivänä touko-kuuta 2009 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 470/2009 14 artiklan 2 kohdan c alakohdan mukaisesti, tai jollei näin ole, perustelu sille, ettei apuaine vaikuta farmakologisesti kohde-eläimelle annettavana annoksena.

B.II.a.4 Muutos suun kautta annettavan lääkemuo- doston painossa tai muutos kapselikuoren painossa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Kiinteät suun kautta annettavat lääkemuo- dot	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Entero- tai depotlääkemuo- dot, joissa päällyste on olennainen tekijä vapauttamismekanismin kannalta.			II

Ehdot

1. Vähintään kahdella koe-erällä määritetyt uuden valmisteen liukenemisominaisuudet vastaavat vanhaa valmistetta. Kasvirohdosvalmisteiden osalta, joilla liukenemisanalyysit eivät välttämättä ole soveltuvia, uuden valmisteen hajoamis-
aika vastaa vanhan valmisteen hajoamisaikaa.
2. Päällyste ei ole olennainen tekijä vapauttamismekanismin kannalta.
3. Lopputuotteen laatuvaatimusten mahdollinen ajantasaistus koskee ainoastaan painoa ja mittoja.
4. Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystutkimukset on aloitettu vähintään kahdella koe- tai tuotantoerällä, hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot toteutushetkellä ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun. Jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Vakuutus siitä, että asiaankuuluvat säilyvyystutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa (kyseiset eränumerot ilmoitettu) ja että tarvittaessa hakijan käytettävissä oli toteutushetkellä vaaditut vähimmäissäilyvyystiedot hyväksytyt tiedot ja ettei käytettävissä olleista tiedoista ilmennyt ongelmia. Lisäksi annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus). Lisäksi tarvittaessa olisi analysoitava valonkestävyys.

B.II.a.5 Muutos parenteraalisen kokonaan käytettävän yksianosvalmisteen pitoisuudessa, kun vaikuttavan aineen määrä yksikköannosta kohden (eli vahvuus) ei muutu.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
B.II.a.6 Liuottimen/laimenteen säiliön poistaminen pakka- uksesta	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1, 2	IB

Asiakirjat

1. Perustelu poistamiselle, mukaan lukien lausunto vaihtoehtoisista keinoista, joilla saadaan aikaan lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta tarpeellinen liuotin/laimenne.
2. Tarkistetut valmistetiedot.

B.II.b) Valmistus

B.II.b.1 Valmistuspaikan korvaaminen tai lisääminen lopputuotteen valmistusprosessin osan tai koko valmistusprosessin osalta	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Ulkopakkauksen pakkauspaikka	1, 2	1,3, 8	IA _{IN}
b) Sisäpakkauksen pakkauspaikka	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Valmistusoperaatio(ide)n tapahtumispaikka lukuun ottamatta biologisten/immunologisten lääkkeiden erän vapauttamista, erän valvontaa ja ulkopakkaukseen pakkaamista.			II
d) Alku- tai tuotekohtaista tarkastusta edellyttävä paikka			II
e) Valmistusoperaatio(ide)n tapahtumispaikka lukuun ottamatta ei-steriilien lääkkeiden erän vapauttamista, erän valvontaa ja sisä- ja ulkopakkaukseen pakkaamista.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Valmistusoperaatio(ide)n tapahtumispaikka lukuun ottamatta erän vapauttamista, erän valvontaa ja ulkopakkaukseen pakkaamista sellaisten steriilien lääkkeiden yhteydessä, jotka on valmistettu käyttäen aseptista menetelmää, lukuun ottamatta biologisia/immunologisia lääkkeitä.		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Ehdot

- Viimeisten kolmen vuoden aikana suoritettu hyväksyttävä tarkastus, jonka on suorittanut jonkin ETA-alueen jäsenvaltion tarkastusyksikkö tai muun maan tarkastusyksikkö, kun kyseisen maan ja EU:n välillä on toiminnassa oleva hyvään valmistustapaan (Good Manufacturing Practice, GMP) liittyvä vastavuoroista tunnustamista koskeva sopimus (Mutual Recognition Agreement, MRA).
- Valmistuspaikka on saanut asianmukaiset luvat (valmistaa kyseistä lääkemuotoa tai valmistetta).
- Kyseinen valmiste ei ole steriili valmiste.
- Tarvittaessa – esimerkiksi suspensioiden ja emulsioiden yhteydessä – validointijärjestelmä on käytettävissä tai valmistuksen validointi uudessa valmistuspaikassa on suoritettu hyväksyttävästi voimassa olevan järjestelyn mukaisesti vähintään kolmella tuotantoerällä.
- Kyseinen valmiste ei ole biologinen/immunologinen lääke.

Asiakirjat

- Osoitus siitä, että ehdotettu valmistuspaikka on saanut asianmukaiset luvat valmistaa kyseistä lääkemuotoa tai valmistetta, esim.

ETA-alueella sijaitsevan valmistuspaikan osalta jäljennös voimassa olevasta valmistusluvasta. Viittaus EudraGMP-tietokantaan riittää, kun tietokannan julkinen versio on toiminnassa.

ETA-alueen ulkopuolella sijaitseva valmistuspaikka, kun maan ja EU:n välillä on toiminnassa oleva hyvään valmistustapaan (GMP) liittyvä vastavuoroista tunnustamista koskeva sopimus (MRA): asiaan liittyvän toimivaltaisen viranomaisen viimeksi kuluneen kolmen vuoden aikana myönnetty GMP-todistus.

Kun valmistuspaikka sijaitsee ETA-alueen ulkopuolella eikä vastavuoroista tunnustamista koskevaa sopimusta ole, tarvitaan jonkin ETA-jäsenvaltion tarkastusviraston viimeksi kuluneen kolmen vuoden aikana myöntämä GMP-todistus. Viittaus EudraGMP-tietokantaan riittää, kun tietokannan julkinen versio on toiminnassa.

- Tarvittaessa olisi ilmoitettava eränumerot, jotka osoittavat validointitutkimuksessa käytettyjen erien eräkoon ja erien valmistuspäivän (3), ja toimitettava validointitiedot tai validointisuunnitelma (-järjestelmä).
- Muutoshakemuslomakkeella on esitettävä selvästi hakulomakkeen (osan IA) kohdassa 2.5 luetellut ”nykyiset” ja ”ehdotetut” lopputuotteen valmistajat.
- Tarvittaessa jäljennös hyväksytyistä vapauttamisen ja kestoajan lopun laatuvaatimuksista.
- Eräanalyysitiedot yhdestä tuotantoerästä ja kahdesta koe-erästä, joissa simuloidaan tuotantoprosessia, (tai kahdesta tuotantoerästä) ja vertailutiedot edellisen valmistuspaikan kolmesta viimeisestä erästä; erätiedot kahdesta seuraavasta tuotantoerästä olisi saatettava saataville pyynnöstä tai raportoitava, jos ne sijoittuvat laatuvaatimusten ulkopuolelle (ja esitettävä toimintaehdotus).

6. Puolikiinteissä ja nestemäisissä lääkeumuodoissa, joissa vaikuttava aine on liukenemattomassa muodossa, asiaankuuluvat validointitiedot, joihin sisältyy partikkelikoon ja morfologian mikroskooppinen kuvantaminen.
7. i) Jos uudessa valmistuspaikassa käytetään vaikuttavaa ainetta lähtöaineena – Erän vapauttamisesta vastaavan valmistuspaikan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön (QP) ilmoitus siitä, että vaikuttava aine on valmistettu EU:ssa hyväksytyjen, lähtöaineiden hyviä valmistuskäytäntöjä koskevien yksityiskohtaisten ohjeistojen mukaisesti.
- ii) Jos uusi valmistuspaikka lisäksi sijaitsee ETA-alueella ja siellä käytetään vaikuttavaa ainetta lähtöaineena – Uuden valmistuspaikan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön (QP) ilmoitus siitä, että vaikuttava aine on valmistettu EU:ssa hyväksytyjen, lähtöaineiden hyviä valmistuskäytäntöjä koskevien yksityiskohtaisten ohjeistojen mukaisesti.
8. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
9. Jos valmistuspaikka ei ole sama kuin sisäpakkauksen pakkauspaikka, on määriteltävä ja validoitava kuljetusedellytykset ja pakkaamattoman tavaran varastointiedellytykset.

Huomautuksia: Jos valmistuspaikka muuttuu tai käyttöön otetaan uusi valmistuspaikka ETA-alueen ulkopuolisessa valtiossa, jonka kanssa EU:lla ei ole toiminnassa olevaa hyvään valmistustapaan (Good Manufacturing Practice, GMP) liittyvää vastavuoroista tunnistamista koskevaa sopimusta, myyntiluvan haltijoita neuvotaan kääntymään asiaan liittyvien toimivaltaisten viranomaisten puoleen ennen ilmoituksen toimittamista ja luovuttamaan tiedot mahdollisista aiemmista ETA-tarkastuksista edeltävinä 2–3 vuonna ja/tai mahdollisesti suunnitelluista ETA-tarkastuspäivämääristä, tarkastetuista tai tarkastettavista tuoteluokista ja valvontaviranomaisesta sekä luovuttamaan muut asiaan liittyvät tiedot. Tämä helpottaa tarvittaessa hyvää valmistustapaa koskevan tarkastuksen teettämistä jonkin jäsenvaltion tarkastusvirastolla.

Pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitukset vaikuttavista aineista

Valmistusluvan haltijat ovat velvollisia käyttämään lähtöaineina ainoastaan sellaisia vaikuttavia aineita, jotka on valmistettu hyvän valmistuskäytännön mukaisesti, joten ilmoitusta odotetaan jokaiselta valmistusluvan haltijalta, joka käyttää vaikuttavaa ainetta lähtöaineena. Koska erän varmentamisesta vastuussa oleva pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on yleisesti vastuussa jokaisesta erästä, erän varmentamisesta vastuussa olevan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön uusi ilmoitus on odotettavissa aina, kun erän vapautuspaikka ei ole edellä mainittu paikka.

Monissa tapauksissa toimii ainoastaan yksi valmistusluvan haltija, jolloin tarvitaan ainoastaan yksi ilmoitus. Kun toimijoina on useampia kuin yksi valmistusluvan haltija, useiden ilmoitusten toimittamisen sijaan voi olla hyväksyttävää antaa yksi, yhden pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittama ilmoitus. Tämä on sallittua seuraavin ehdoin:

Ilmoituksessa kerrotaan selvästi, että se on allekirjoitettu kaikkien osallistuvien pätevyysvaatimukset täyttävien henkilöiden nimissä.

Järjestelyjen tukena on GMP-ohjeiston luvussa 7 kuvattu tekninen sopimus, ja ilmoituksen antava pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on merkitty sopimukseen erityiseksi vastuuhenkilöksi sen suhteen, että vaikuttavan aineen valmistaja(t) noudatta(v)a(t) GMP-vaatimuksia. Huomio: Toimivaltaiset viranomaiset voivat tarkastaa nämä järjestelyt.

Hakijoille muistutetaan, että pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on valmistusluvan haltijan käytettävissä direktiivin 2001/83/EY 41 artiklan ja direktiivin 2001/82/EY 45 artiklan nojalla ja sijoittautunut ETA-alueelle. Siksi kolmansiin maihin, esimerkiksi MRA-kumppanuusmaihiin, sijoittautuneiden valmistajien palveluksessa olevan henkilöstön ilmoituksia ei hyväksytä.

Direktiivin 2001/83/EY 46 a artiklan 1 kohdan ja direktiivin 2001/82/EY 50 a artiklan 1 kohdan mukaan valmistamisella tarkoitetaan täydellistä tai osittaista valmistamista tai maahantuontia, osinjakamis- ja pakkausmenettelyjä ennen vaikuttavan aineen lisäämistä lääkkeeseen, mukaan lukien uudelleenpakkaus tai uudelleenmerkitseminen, jonka suorittaa tukkukauppias.

Direktiivin 2002/98/EY vaatimusten soveltamisalaan kuuluvasta verestä tai veren komponenteista ei tarvitse antaa ilmoitusta.

B.II.b.2 Muutos erän vapauttamisjärjestelyissä ja lopputuotteen laadunvalvonnassa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Sellaisen paikan korvaaminen tai lisääminen, jossa erän laadunvalvonta tapahtuu	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan korvaaminen tai lisääminen			
1. Ei sisällä erän laadunvalvontaa/testausta	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Sisältää erän laadunvalvonnan/testauksen	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Sisältää biologisen/immunologisen lääkkeen erän laadunvalvonnan/testauksen ja yksi paikassa käytetyistä analyysimenetelmistä on biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä.			II

Ehdot

1. Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan on sijaittava ETA-alueella.
2. Valmistuspaikka on saanut asianmukaiset luvat.
3. Valmiste ei ole biologinen/immunologinen lääke.
4. Menetelmän siirto vanhasta valmistuspaikasta uuteen valmistuspaikkaan tai uuteen valvontalaboratorioon on toteutettu hyväksyttävästi kokonaisuudessaan.

Asiakirjat

- ETA-alueella sijaitsevan valmistuspaikan osalta liitettävä jäljennös valmistusluvasta/-luvista tai, jollei valmistuslupaa ole, asiaan liittyvän toimivaltaisen viranomaisen viimeksi kuluneen kolmen vuoden aikana myöntämä todistus GMP-vaatimusten täyttämistä.
- ETA-alueen ulkopuolella sijaitseva valmistuspaikka, kun maan ja EU:n välillä on toiminnassa oleva hyvään valmistustapaan (GMP) liittyvä vastavuoroista tunnustamista koskeva sopimus (MRA): asiaan liittyvän toimivaltaisen viranomaisen viimeksi kuluneen kolmen vuoden aikana myönnetty GMP-todistus. Jos tällaista sopimusta ei ole, EU:n/ETA:n toimivaltaisen viranomaisen viimeksi kuluneiden kolmen vuoden aikana myönnetty GMP-todistus.
- Muutoshakemuslomakkeella on esitettävä selvästi hakulomakkeen (osan IA) kohdassa 2.5 luetellut ”nykyiset” ja ”ehdotetut” lopputuotteen valmistajat.
 - Vain keskitetyssä menettelyssä: ETA-alueelle sijoittautuneen uuden yhteyshenkilön yhteystiedot tuotevirheiden ja takaisinvetojen varalta, mikäli tarpeen.
 - Erän varmentamisesta vastaavan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitus, jossa todetaan, että myyntiluvassa mainitut vaikuttavan aineen valmistajat toimivat lähtöaineiden osalta hyviä valmistuskäytäntöjä koskevien yksityiskohtaisten ohjeistojen mukaisesti. Yksi ilmoitus on hyväksyttävissä tietyissä olosuhteissa – katso huomautus muutoksen nro B.II.b.1 kohdalla.
 - Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.

B.II.b.3 Muutokset lopputuotteen valmistusprosessissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pieni muutos välittömästi vapautuvan suun kautta annettavan kiinteän lääkemuodon tai suun kautta annettavan liuoksen valmistusprosessissa	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Valmistusprosessin olennaiset muutokset, jotka voivat vaikuttaa merkittävästi lääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon			II
c) Tuote biologinen/immunologinen lääke, ja muutos edellyttää vastaavuuden arviointia.			II
d) Vakioimattoman loppusterilointimenetelmän käyttöönotto			II
e) Vaikuttavan aineen yliannostuksen käyttöönotto tai suurentaminen			II
f) Pieni muutos suun kautta annettavan vesisuspension valmistusprosessissa.		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Ehdot

- Ei muutosta laadullisissa ja määrällisissä epäpuhtausominaisuuksissa eikä fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa.
- Kyseinen valmiste ei ole biologinen/immunologinen lääke eikä kasvirohdosvalmiste.
- Valmistusperiaate ja yksittäiset valmistusvaiheet, esimerkiksi jalostuksen välituotteet, eivät muutu, eikä prosessissa käytettävää valmistuksen liuotinta muuteta.
- Nykyistä rekisteröityä prosessia on valvottava asiaankuuluvalla valmistuksenaikaisella valvonnalla, eikä valvontaa tarvitse muuttaa (rajojen laajentaminen tai poistaminen).
- Lopputuotteen tai välituotteiden laatuvaatimukset eivät muutu.
- Uusi menetelmä johtaa laadun, turvallisuuden ja tehon kannalta identtiseen valmisteeseen.
- Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystutkimukset on aloitettu vähintään yhdellä koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden säilyvyystiedot. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan luettuna nykyisen prosessin ja uuden prosessin suora vertailu.

2. Puolikiinteissä ja nestemäisissä tuotteissa, joissa vaikuttava aine on liukenemattomassa muodossa, muutoksen asianmukainen validointi, mukaan lukien partikkelien mikroskooppinen kuvantaminen näkyvien morfologisten muutosten tarkistamiseksi; kokojakauman vertailutiedot asianmukaisella menetelmällä.
3. Kiinteissä lääkemuoissa: liukenemisprofiilitiedot yhdestä tilastollisesti edustavasta tuotantoerästä ja vertailutiedot edellisen prosessin kolmesta viimeisestä erästä; erätiedot kahdesta seuraavasta täysimittaisesta tuotantoerästä olisi saatettava saataville pyynnöstä tai raportoitava, jos ne sijoittuvat laatuvaatimusten ulkopuolelle (ja esitettävä toimintaehdotus). Kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
4. Perustelut sille, ettei biologista samanarvoisuutta koskevaa uutta tutkimusta ole toimitettu asiaankuuluvan (ihmisille tai eläimille tarkoitettujen lääkkeiden) biologista hyväksikäytettävyyttä koskevan ohjeiston mukaisesti.
5. Jos muutos koskee sterilointiprosessia, on ilmoitettava validointitiedot.
6. Jäljennös hyväksytyistä vapauttamisen ja kestoajan lopun laatuvaatimuksista.
7. Eräanalyysien tiedot (vertailtavassa taulukkomuodossa) ainakin yhdestä erästä, joka on valmistettu sekä nykyisin hyväksytyyn että ehdotetun prosessin mukaisesti. Myyntiluvan haltijan on annettava pyynnöstä käyttöön erätiedot kahdesta seuraavasta täydestä tuotantoerästä ja raportoitava asiasta, jos ne eivät täytä laatuvaatimuksia (ehdotetussa muodossaan).
8. Ilmoitus siitä, että asiaankuuluvat säilyvyystutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa (kyseiset eränumerot on ilmoitettu) ja asiaankuuluvat säilyvyysparametrit on arvioitu ainakin yhdellä koe- tai tuotantoerällä ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot toteutusshetkellä ja että säilyvyysprofiili vastaa nykyistä rekisteröityä tilannetta. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan loppuun, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).

B.II.b.4 Muutos lopputuotteen eräkoossa (sisältää myös erien kokoluokat)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Enintään 10-kertainen lisäys verrattuna nykyiseen hyväksytyyn eräkokoan	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Kymmenkertainen pienennys	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Muutos, joka edellyttää biologisen/immunologisen lääkkeen vastaavuuden arviointia			II
d) Muutos liittyy kaikkiin muihin monimutkaisissa valmistusprosesseissa valmistettuihin lääkemuotoihin			II
e) Yli 10-kertainen lisäys verrattuna nykyiseen hyväksytyyn välittömästi vapautuvaan eräkokoan		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Biologisen/immunologisen lääkkeen mittakaavan suurentaminen/pienentäminen prosessin pysyessä samana (esim. linjan toisintaminen).		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Ehdot

1. Muutos ei vaikuta valmisteen toistettavuuteen ja/tai yhdenmukaisuuteen.
2. Muutos koskee ainoastaan normaaleja välittömästi vapautuvia suun kautta annettavia lääkemuita tai ei-steriilejä nestepohjaisia lääkemuita.
3. Valmistusmenetelmään ja/tai valmistusenaikaiseen valvontaan tehdään ainoastaan eräkoossa muutoksen edellyttämiä muutoksia, esim. käytetään erikokoisia laitteita.
4. Validointijärjestelmä on käytettävissä tai valmistuksen validointi on suoritettu hyväksyttävästi voimassa olevan tutkimussuunnitelman mukaisesti vähintään kolmella ehdotetun uuden eräkoossa mukaisella erällä asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti.
5. Kyseinen valmiste ei ole biologinen/immunologinen lääke.
6. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.
7. Nykyistä hyväksytyä eräkokoa ei ole hyväksytty tyyppiin IA muutoksena.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).

2. Eräanalyysien tiedot (vertailtavassa taulukkomuodossa) ainakin yhdestä tuotantoerästä, joka on valmistettu sekä nykyisin hyväksytyssä että ehdotetussa koossa. Myyntiluvan haltijan on annettava pyynnöstä käyttöön erätiedot kahdesta seuraavasta täydestä tuotantoerästä ja raportoitava asiasta, jos ne eivät täytä laatuvaatimuksia (ehdotetussa muodossa).
3. Jäljennös hyväksytyistä vapauttamisen ja kestoajan lopun laatuvaatimuksista.
4. Tarvittaessa olisi ilmoitettava eränumerot, jotka osoittavat validointitutkimuksessa käytettyjen erien eräkoon ja erien valmistuspäivän (≥ 3), ja toimitettava validointitiedot tai validointisuunnitelma (-järjestelmä).
5. Validoinnin tulokset olisi ilmoitettava.
6. Tulokset säilyvyystutkimuksista, jotka on tehty ICH-olosuhteissa asiaankuuluvilla säilyvyysparametreilla ja ainakin yhdestä koe- tai tuotantoerästä vähintään kolmen kuukauden ajalta, ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saataan loppuun ja että tiedot toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus), jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyen kestoajan lopussa. Biologisten/immunologisten lääkkeiden osalta: ilmoitus siitä, ettei vastaavuuden arviointia tarvita.

B.II.b.5 Muutos lopputuotteen valmistuksen aikana sovellettavissa analyyseissa tai rajoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Valmistuksenaikaisten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uusien analyysien ja rajojen lisääminen	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Ei-merkitsevän valmistuksen aikaisen analyysin poisto	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Hyväksytyen valmistuksenaikaisen analyysin poistaminen, joka voi vaikuttaa merkitsevästi lopputuotteen yleiseen laatuun			II
e) Hyväksytyjen valmistuksenaikaisten rajojen laajentaminen, jolla voi olla merkitsevä vaikutus lopputuotteen yleiseen laatuun			II
f) Valmistuksenaikaisen analyysin lisäys tai korvaus turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Ehdot

1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä).
2. Muutos ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana, esim. uudesta luokittelemattomasta epäpuhtaudesta; muutos kokonaisepäpuhtauksien rajoissa
3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
4. Analyysimenettely ei muutu, tai analyysimenettelyn muutokset ovat vähäisiä.
5. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
6. Uusi analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi (ei sisällä farmakopean vakioituja mikrobiologisia menetelmiä)

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Vertailutaulukko nykyisistä ja ehdotetuista valmistuksenaikaisista analyyseista ja rajoista.
3. Yksityiskohtaiset tiedot kaikista uusista analyysimenetelmistä ja validointitiedot tarvittaessa.
4. Eräanalyysitiedot lopputuotteen kahdesta tuotantoerästä (biologisten valmistusten yhteydessä kolmesta tuotantoerästä, jolle muulla tavoin perusteltua) kaikkien laatuvaatimusparametrien osalta.
5. Tarvittaessa lopputuotteen vertailevat liukenemisprofiilitiedot ainakin yhdestä koe-erästä, joka on valmistettu nykyisiä ja uusia valmistuksenaikaisia analyyseja käyttäen. Kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
6. Perustelu/riskiarviointi, joka osoittaa, ettei parametri ole merkitsevä.
7. Uuden valmistuksenaikaisen analyysin tai rajan perustelu.

B.II.c) *Apuaineiden tarkastus*

B.II.c.1 Muutos apuaineen laatuvaatimusparametreissa ja/tai rajoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimukseen vastaavan analyysimenetelmän kera	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Ei-merkittävän laatuvaatimusparametrin poistaminen (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Muutos hyväksytyjen laatuvaatimusrajojen alueen ulkopuolella			II
e) Laatuvaatimusparametrin poistaminen, joka voi vaikuttaa merkittävästi lopputuotteen yleiseen laatuun			II
f) Laatuvaatimuksen parametrin lisäys tai korvaus (biologisia tai immunologisia lääkkeitä lukuun ottamatta turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Ehdot

- Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä).
- Muutos ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana, esim. uudesta luokittelemattomasta epäpuhtaudesta; muutos kokonaisepäpuhtauksien rajoissa
- Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
- Analyysimenettely ei muutu, tai analyysimenettelyn muutokset ovat vähäisiä.
- Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
- Analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käyttävä menetelmä (ei sisällä farmakopean vakioituja mikrobiologisia menetelmiä)
- Muutos ei liity genotoksiseen epäpuhtauteen.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
- Nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.
- Yksityiskohtaiset tiedot kaikista uusista analyysimenetelmistä ja validointitiedot tarvittaessa.
- Eräanalyysitiedot apuaineen kahdesta tuotantoerästä (biologisten apuaineiden yhteydessä kolmesta tuotantoerästä) kaikkien laatuvaatimusparametrien osalta.
- Tarvittaessa lopputuotteen vertailevat liukenemisprofiilitiedot ainakin yhdestä koe-erästä, joka sisältää nykyiset ja ehdotetut laatuvaatimukset täyttävää apuainetta. Kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
- Tarvittaessa perustelut sille, ettei biologista samanarvoisuutta koskevaa uutta tutkimusta ole toimitettu asiaankuuluvan (ihmisille tai eläimille tarkoitettujen lääkkeiden) biologista hyväksikäytettävyyttä koskevan ohjeiston mukaisesti.
- Perustelu/riskiarviointi, joka osoittaa, ettei parametri ole merkitsevä.
- Uuden laatuvaatimusparametrin ja rajojen perustelu.

B.II.c.2 Muutos apuaineen analyysimenetelmässä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pienet muutokset hyväksytyssä analyysimenetelmässä	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Analyysimenettelyn poistaminen, jos vaihtoehtoinen analyysimenettely on jo sallittu.	5	1	IA
c) Biologisen/immunologisen/immunohistokemiallisen analyysimenetelmän tai biologista reagenssia käyttävän menetelmän korvaaminen			II

d) Muut muutokset analyysimenettelyssä (myös korvaus tai lisäys)		1, 2	IB
---	--	-------------	-----------

Ehdot

1. Tarvittavat validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että ajantasaistettu menetelmä on vähintään edellistä menetelmää vastaava.
2. Kokonaisepäpuhtausrajat eivät ole muuttuneet; uusia luokittelemattomia epäpuhtauksia ei ole havaittu.
3. Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä).
4. Analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käytävä menetelmä (ei sisällä farmakopean vakioituja mikrobiologisia menetelmiä).
5. Vaihtoehtoinen analyysimenettely on jo hyväksytty laatuvaatimusparametria varten, eikä menettelyä ole lisätty IA-/IA(IN)-ilmoituksen avulla.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan luettuna kuvaus analyttisestä menetelmästä, validointitietojen yhteenveto, tarkistetut laatuvaatimukset epäpuhtauksien varalta (mikäli tarpeen).
2. Vertailevat validointitulokset tai perustelluissa tapauksissa vertailevan analyysin tulos, joka osoittaa, että nykyinen analyysi ja ehdotettu analyysi ovat samanarvoiset. Tätä vaatimusta ei sovelleta lisättäessä uutta analyysimenettelyä.

B.II.c.3 Muutos TSE-riskin sisältävän apuaineen tai reagenssin lähteessä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) TSE-riskin sisältävästä materiaalista kasviperäiseen tai synteettiseen aineeseen			
1. Apuaineet ja reagenssit, joita ei käytetä biologisen/immunologisen vaikuttavan aineen valmistamiseen tai biologisessa/immunologisessa lääkkeessä	1	1	IA
2. Apuaineet ja reagenssit, joita käytetään biologisen/immunologisen vaikuttavan aineen valmistamiseen tai biologisessa/immunologisessa lääkkeessä		1, 2	IB
b) Muutos TSE-riskin sisältävässä materiaalissa tai TSE-riskin sisältävän materiaalin käyttöönotto tai TSE-riskin sisältävän materiaalin korvaaminen toisella TSE-riskin sisältävällä aineella, jolla ei ole TSE-sertifikaattia			II

Ehdot

1. Apuaineen ja lopputuotteen vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu.

Asiakirjat

1. Materiaalin valmistajan tai myyntiluvan haltijan ilmoitus siitä, että materiaali on täysin kasviperäistä tai synteettistä.
2. Vastaavuustutkimus materiaaleista ja vaikutuksesta lopullisen materiaalin tuotantoon ja vaikutuksesta lopputuotteen käyttäytymiseen (esim. liukenemisominaisuuksiin).

B.II.c.4 Muutos farmakopeaan kuulumattoman apuaineen synteessissä tai saannossa (jos kuvattu asiakirja-aineistossa)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pieni muutos farmakopeaan kuulumattoman apuaineen synteessissä tai saannossa	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Muutos vaikuttaa laatuvaatimuksiin tai apuaineen fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien muutos, joka voi vaikuttaa lopputuotteen laatuun.			II
c) Apuaine on biologinen/immunologinen aine.			II

Ehdot

1. Synteettinen reitti ja laatuvaatimukset ovat samat, eikä laadullista ja määrällistä epäpuhtausprofiilia (lukuun ottamatta liuotinjäämiä, kunhan niitä valvotaan (V)ICH-rajojen mukaisesti) tai fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia ole muutettu.
2. Adjuvantit eivät kuulu mukaan.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Eräanalyysien tiedot (vertailevassa taulukkomuodossa) ainakin kahdesta apuaineen erästä (vähimmäiskoe-erästä), jotka on valmistettu vanhan ja uuden prosessin mukaisesti.
3. Tarvittaessa lopputuotteen vertailevat liukenemisprofiilitiedot ainakin kahdesta erästä (vähimmäiskoe-erästä). Kasvi-rohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
4. Jäljennös apuaineen hyväksytyistä ja (tarvittaessa) uusista laatuvaatimuksista.

B.II.d) Lopputuotteen tarkastus

B.II.d.1 Muutos lopputuotteen laatuvaatimusparametreissa ja/tai rajoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Virallista erän vapauttamista edellyttävien lääkkeiden laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin vastaavan analyysimenetelmän kera	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Ei-merkittävän laatuvaatimusparametrin poistaminen (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Muutos hyväksytyjen laatuvaatimusrajojen alueen ulkopuolella			II
f) Laatuvaatimusparametrin poistaminen, joka voi vaikuttaa merkittävästi lopputuotteen yleiseen laatuun			II
g) Laatuvaatimuksen parametrin lisäys tai korvaus (biologisia tai immunologisia lääkkeitä lukuun ottamatta) turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Ehdot

1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä).
2. Muutos ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana, esim. uudesta luokittelemattomasta epäpuhtaudesta; muutos kokonaisepäpuhtauksien rajoissa
3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
4. Analyysimenettely ei muutu, tai analyysimenettelyn muutokset ovat vähäisiä.
5. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
6. Analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käyttävä menetelmä biologisen vaikuttavan aineen saamiseksi.
7. Muutos ei liity genotoksiseen epäpuhtauteen.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.
3. Yksityiskohtaiset tiedot kaikista uusista analyysimenetelmistä ja validointitiedot tarvittaessa.

4. Eräanalyysitiedot lopputuotteen kahdesta tuotantoerästä (biologisten valmisteiden yhteydessä kolmesta tuotantoerästä, jolle muulla tavoin perusteltua) kaikkien laatuvaatimusparametrien osalta.
5. Tarvittaessa lopputuotteen vertailevat liukenemisprofiilitiedot ainakin yhdestä koe-erästä, joka täyttää nykyiset ja ehdotetut laatuvaatimukset. Kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.
6. Perustelu/riskiarviointi, joka osoittaa, ettei parametri ole merkitsevä.
7. Uuden laatuvaatimusparametrin ja rajojen perustelu.

B.II.d.2 Muutos lopputuotteen analyysimenetelmässä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pienet muutokset hyväksytyssä analyysimenetelmässä	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Analyysimenettelyn poistaminen, jos vaihtoehtoinen analyysimenetelmä on jo sallittu	4	1	IA
c) Biologisen/immunologisen/immunohistokemiallisen analyysimenetelmän tai biologista reagenssia käyttävän menetelmän korvaaminen.			II
d) Muut muutokset analyysimenetelyssä (myös korvaus tai lisäys)		1, 2	IB

Ehdot

1. Tarvittavat validointitukimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että ajantasaistettu menetelmä on vähintään edellistä menetelmää vastaava.
2. Kokonaisepäpuhtausrajat eivät ole muuttuneet; uusia luokittelemattomia epäpuhtauksia ei ole havaittu.
3. Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä);
4. Analyysimenetelmä ei ole biologinen/immunologinen/immunohistokemiallinen menetelmä tai biologista reagenssia käyttävä menetelmä (ei sisällä farmakopean vakioituja mikrobiologisia menetelmiä).

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan luettuna kuvaus analyttisestä menetelmästä, validointitietojen yhteenveto, tarkistetut laatuvaatimukset epäpuhtauksien varalta (mikäli tarpeen).
2. Vertailevat validointitulokset tai perustelluissa tapauksissa vertailevan analyysin tulos, joka osoittaa, että nykyinen analyysi ja ehdotettu analyysi ovat samanarvoiset. Tätä vaatimusta ei sovelleta lisättäessä uutta analyysimenetelyä.

B.II.d.3 Muutokset, jotka liittyvät tosiaikaisen vapautumisen tai parametrisen vapautumisen käyttöönottoon lopputuotteen valmistuksessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II

Asiakirjat

B.II.e) Pakkauksen sulkemistapa

B.II.e.1 Muutos lopputuotteen pakkauksessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Laadullinen ja määrällinen koostumus			
1. Kiinteät lääke muodot	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Puolikiinteät ja ei-steriilit nestemäiset lääke muodot		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Steriilit lääkkeet ja biologiset/immunologiset lääkkeet.			II
4. Muutos koskee heikommin suojaavaa pakkausta, ja siihen liittyy muutoksia varastointiedellytyksissä ja/tai lyhyempi kesto aika.			II

b) Säiliön tyyppi			
1. Kiinteät, puolikiinteät ja ei-steriilit nestemäiset lääke muodot		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Steriilit lääkkeet ja biologiset/immunologiset lääkkeet			II

Ehdot

- Muutos koskee ainoastaan samaa pakkaustyyppiä (esim. läpipainopakkauksesta läpipainopakkaukseksi).
- Ehdotetun pakkausmateriaalin on oltava asiaankuuluvilta ominaisuuksiltaan vähintään hyväksyttyä materiaalia vastaava.
- Asiaankuuluvat säilyvyytustutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa ja asiaankuuluvat säilyvyysparametrit on arvioitu ainakin kahdella koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyytiedot toteutushetkellä. Jos ehdotettu pakkaus on kestävämpi kuin nykyinen pakkaus, esim. paksumpi läpipainopakkaus, kolmen kuukauden säilyvyytietojen ei tarvitse olla käytettävissä vielä. Tutkimusten on oltava päätyneitä ja jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.
- Asianmukaiset tiedot uudesta pakkauksesta (esim. vertailutiedot O₂-, CO₂- ja kosteuden läpäisevyydestä).
- Tarvittaessa on osoitettava, etteivät sisällys ja pakkausmateriaali reagoi keskenään (esim. ehdotetusta materiaalista ei siirry ainesosia sisällykseen, eikä valmisteen komponentteja pääse pakkaukseen), myös vahvistus siitä, että materiaali täyttää asiaan liittyvät farmakopean vaatimukset tai yhteisön muoveja ja elintarvikkeiden kanssa kosketukseen joutuvia esineitä koskevan EU-lainsäädännön vaatimukset.
- Vakuutus siitä, että asiaankuuluvat säilyvyytustutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa (kyseiset eränumerot ilmoitettu) ja että tarvittaessa hakijan käytettävissä oli toteutushetkellä vaaditut vähimmäissäilyvyyttä koskevat hyväksytyt tiedot ja ettei käytettävissä olleista tiedoista ilmennyt ongelmia. Lisäksi annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).
- Tulokset säilyvyytustutkimuksista, jotka on tehty ICH-olosuhteissa asiaankuuluvilla säilyvyysparametreilla ja ainakin kahdesta koe- tai tuotantoerästä vähintään kolmen kuukauden ajalta, ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että tiedot toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus), jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa.
- Nykyisen ja ehdotetun pakkauksen laatuvaatimusten vertailutaulukko, mikäli tarpeen.
- Tarvittaessa näytteet uudesta pakkauksesta/sulkimesta (ks. yhteinen tekninen asiakirja, Jäsenvaltioiden näytteitä koskevat vaatimukset/EMEA).

Huomio: Kohdan B.II.e.1.b) mukaisille hakijoille muistutetaan, että kaikki muutokset, joista aiheutuu "uusi lääke muoto", edellyttävät laajennushakemuksen toimittamista.

B.II.e.2 Muutos lopputuotteen pakkauksen laatuvaatimusparametreihin ja/tai rajoihin	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimukseen vastaavan analyysimenetelmän kera	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Ei-merkittävän laatuvaatimusparametrin poistaminen (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Laatuvaatimusparametrin lisäys tai korvaus turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena		1, 2, 3, 4, 6	IB

Ehdot

- Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä).
- Muutos ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana.
- Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
- Analyysimenettely ei muutu, tai analyysimenettelyn muutokset ovat vähäisiä.

5. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
- Nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.
- Yksityiskohtaiset tiedot kaikista uusista analyysimenetelmistä ja validointitiedot tarvittaessa.
- Eräanalyysitiedot pakkauksen kahdesta erästä kaikkien laatuvaatimusparametrien osalta.
- Perustelu/riskiarviointi, joka osoittaa, ettei parametri ole merkitsevä.
- Uuden laatuvaatimusparametrin ja rajojen perustelu.

B.II.e.3 Muutos lopputuotteen pakkauksen analyysimenetelyssä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pienet muutokset hyväksytyssä analyysimenetelmässä	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Muut muutokset analyysimenetelyssä (myös korvaus tai lisäys)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Analyysimenettelyn poistaminen, jos vaihtoehtoinen analyysimenetely on jo sallittu.	5	1	IA

Ehdot

- Tarvittavat validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja validointitutkimukset osoittavat, että ajantasaistettu menetelmä on vähintään edellistä menetelmää vastaava.
- Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esim. muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä).
- Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
- Vaikuttava aine/lopputuote ei ole biologinen/immunologinen.
- Vaihtoehtoinen analyysimenetely on jo hyväksytty laatuvaatimusparametria varten, eikä menettelyä ole lisätty IA-/IA(IN)-ilmoituksen avulla.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan luettuna kuvaus analyttisestä menetelmästä, validointitietojen yhteenveto.
- Vertailevat validointitulokset tai perustelluissa tapauksissa vertailevan analyysin tulos, joka osoittaa, että nykyinen analyysi ja ehdotettu analyysi ovat samanarvoiset. Tätä vaatimusta ei sovelleta lisättäessä uutta analyysimenetelyä.

B.II.e.4 Muutos pakkauksen tai sulkimen muodossa tai mitoissa (lopputuotteen pakkaus)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Ei-steriilit lääkkeet	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Muutos muodossa tai mitoissa koskee pakkausmateriaalin olennaista osaa, joka vaikuttaa merkittävästi lopputuotteen jakeluun, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen.			II
c) Steriilit lääkkeet		1, 2, 3, 4	IB

Ehdot

- Pakkauksen laadullinen ja määrällinen koostumus ei muutu.
- Muutos ei koske pakkausmateriaalin olennaista osaa, joka vaikuttaa lopputuotteen jakeluun, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen.
- Jos höyrytila (head space) muuttuu tai pinnan ja tilavuuden suhde muuttuu, asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystudkimukset on aloitettu vähintään kahdella (biologisten lääkkeiden osalta kolmella) koe-erällä tai tuotanto-erällä ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden (biologisten lääkkeiden osalta kuuden kuukauden) säilyvyytiedot. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan lukien pakkauksen sulkimen materiaalin kuvaus, yksityiskohtainen piirros ja koostumus, tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.
2. Tarvittaessa näytteet uudesta pakkauksesta/sulkimesta (ks. yhteinen tekninen asiakirja, Jäsenvaltioiden näytteitä koskevat vaatimukset).
3. Uudelleenvalidointitutkimukset on suoritettu loppusteriloitujen steriilien tuotteiden yhteydessä. Uudelleenvalidointitutkimuksissa käytettyjen erien eränumerot on ilmoitettava tarvittaessa.
4. Jos höyrytila (head space) muuttuu tai pinnan ja tilavuuden suhde muuttuu, ilmoitus siitä, että asiaankuuluvat säilyvyystutkimukset on aloitettu ICH-olosuhteissa (kyseiset eränumerot ilmoitettu) ja että tarvittaessa hakijan käytettävissä oli tyypin IA muutoksen toteutushetkellä ja tyypin IB ilmoituksen ilmoitushetkellä vaaditut vähimmäissäilyvyyttä koskevat hyväksytyt tiedot ja ettei käytettävissä olleista tiedoista ilmennyt ongelmia. Lisäksi annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).

B.II.e.5 Muutos lopputuotteen pakkauskoossa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutos pakkauksessa olevien yksiköiden (tablettien, ampullien jne.) määrässä			
1. Muutos sijoittuu nykyisin hyväksytyjen pakkauskojen valikoiman sisälle	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Muutos sijoittuu nykyisin hyväksytyjen pakkauskojen valikoiman ulkopuolelle		1, 2, 3	IB
b) Pakkaukseen/-kokojen poistaminen	3	1, 2	IA
c) Muutos steriilin parenteraalisen moniannosvalmisteen (tai osittain käytettävän yksiannosvalmisteen) ja biologisen/immunologisen parenteraalisen moniannosvalmisteen täyttöpainossa tai -tilavuudessa.			II
d) Muutos muun kuin parenteraalisen moniannosvalmisteen (tai osittain käytettävän yksiannosvalmisteen) täyttöpainossa tai -tilavuudessa		1, 2, 3	IB

Ehdot

1. Uusi pakkauskoosta on johdonmukainen valmisteyhteenvedossa hyväksytyyn annostuksen ja hoidon keston kanssa.
2. Sisäpakkauksmateriaali ei muutu.
3. Muiden tuotteen olomuotojen on oltava valmisteyhteenvedossa ilmoitetun annostuksen ja hoidon keston suhteen asianmukaisia.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.
2. Uuden/jäävän pakkauskoosta perustelu, joka osoittaa, että uusi/jäävä koko on johdonmukainen valmisteyhteenvedossa hyväksytyyn annosteluohjelman ja hoidon keston kanssa.
3. Ilmoitus siitä, että säilyvyystutkimukset suoritetaan asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti niille tuotteille, joiden säilyvyysparametrit voivat muuttua. Tiedot on raportoitava ainoastaan, jos ne sijoittuvat laatuvaatimusten ulkopuolelle (ja esitettävä toimintaehdotus).

Huomio: Kohtien B.II.e.5.c) ja d) osalta hakijoille muistutetaan, että kaikki muutokset lääkkeen "vahvuuteen" edellyttävät laajennushakemuksen toimittamista.

B.II.e.6 Muutos missä tahansa (sisä) pakkausmateriaalin osassa, joka ei ole kosketuksessa lopputuotteen kanssa (kuten poistettavien korkkien väri, ampullien värikoodirenkaat, neulansuojuksen muuttaminen (eri muovin käyttäminen))	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Valmistetietoihin vaikuttava muutos	1	1	IA _{IN}
b) Valmistetietoihin vaikuttamaton muutos	1	1	IA

Ehdot

1. Muutos ei koske pakkausmateriaalin osaa, joka vaikuttaa lopputuotteen jakeluun, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), tarvittaessa myös tarkistetut valmistetiedot.

B.II.e.7 Muutos pakkauksen osien tai laitteiden toimittajassa (jos mainittu asiakirja-aineistossa)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Toimittajan poistaminen	1	1	IA
b) Toimittajan korvaaminen tai lisääminen	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Muutos annosinhalaattoreihin tarkoitettujen lääkkeenantoa parantavien lisäosien toimittajissa			II

Ehdot

1. Ei pakkauksen osan tai laitteen poistoa.
2. Pakkauksen osien/laitteiden laadullinen ja määrällinen koostumus ja suunnittelu-eritelvät eivät muutu.
3. Laatuvaatimukset ja laadunvalvontamenetelmä ovat vähintään vastaavat.
4. Mahdollinen sterilointimenetelmä ja olosuhteet eivät muutu.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Ihmisten käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden laitteiden yhteydessä osoitus CE-merkinnästä.
3. Tarvittaessa nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.

B.II.f) Säilyvyys

B.II.f.1 Muutos lopputuotteen kestoajassa tai varastointiedellytyksissä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Lopputuotteen kestoajan lyhentäminen			
1. Myyntipakkauksessa	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Pakkauksen avaamisesta	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Laimennuksen tai valmiiksiasaattamisen jälkeen	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Lopputuotteen kestoajan jatkaminen			
1. Myyntipakkauksessa (tukena reaaliaikaiset tiedot)		1, 2, 3	IB
2. Pakkauksen avaamisesta (tukena reaaliaikaiset tiedot)		1, 2, 3	IB
3. Laimennuksen tai valmiiksiasaattamisen jälkeen (tukena reaaliaikaiset tiedot)		1, 2, 3	IB
4. Kestoajan pidennys ICH-ohjeistoa (*) täyttämättömien säilyvyystietojen ekstrapoloinnin perusteella			II
5. Biologisen/immunologisen lääkkeen varastointijakson pidennys hyväksytyyn säilyvyystutkimussuunnitelman mukaisesti		1, 2, 3	IB
c) Biologisten/immunologisten lääkkeiden varastointiedellytysten muutos, kun säilyvyystutkimuksia ei ole tehty nykyisin hyväksytyyn säilyvyystutkimussuunnitelman mukaisesti			II
d) Muutos lopputuotteen tai laimennetun/valmiiksiasaattatun valmisteen säilytysolosuhteissa		1, 2, 3	IB

Ehdot

- 1 Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa). Asiakirjojen on sisällettävä tulokset asiaankuuluvista tosiaikaisista säilyvyytustutkimuksista (jotka kattavat koko kestoajan ja) jotka on suoritettu asiaankuuluvien säilyvyysohjeistojen mukaisesti ainakin kahdesta koe-erästä¹ lopputuotetta, joka on hyväksytyssä pakkausmateriaalissa, ja/tai pakkauksen avaamisen tai valmiiksiisaattamisen jälkeen; tarvittaessa mukaan olisi otettava asiaankuuluvan mikrobiologisen analyysin tulokset.

¹ Koe-erät voidaan hyväksyä, jos hakija sitoutuu tarkistamaan kestoajan tuotantoeristä.

2. Tarkistetut valmistetiedot.
3. Jäljennös lopputuotteen kestoajan lopun hyväksytyistä laatuvaatimuksista ja tarvittaessa laatuvaatimuksista laimennuksen/valmiiksiisaattamisen tai pakkauksen avaamisen jälkeen.

(*) *Huomio:* Ekstrapolointia ei voi soveltaa biologiseen/immunologiseen lääkkeeseen.

B.II.g) Suunnitteluvaruus

B.II.g.1 Lopputuotteen uuden suunnitteluvaruuden käyttöönotto tai hyväksytyn suunnitteluvaruuden laajennus, joka koskee biologisia valmisteita lukuun ottamatta	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Yhden tai useamman yksikön toimintaa lopputuotteen valmistusprosessissa, mukaan lukien valmistuksenaikainen valvonta ja/tai analyysimenettelyt		1, 2, 3	II
b) Apuaineiden/välituotteiden ja/tai lopputuotteen analyysimenettelyt.		1, 2, 3	II

Asiakirjat

1. Tuote- ja prosessikehitystutkimusten tulokset (mukaan luettuna riskiarviointi ja tarvittaessa moniulotteiset tutkimukset), jotka osoittavat, että materiaalin ominaisuuksien ja prosessien parametrien merkitys lopputuotteen laatuominaisuuksien kannalta on ymmärretty järjestelmällis-mekanistisesti.
2. Kuvaus suunnitteluvaruudesta taulukkomuodossa, mukaan luettuina muuttujat (materiaalin ominaisuudet ja prosessi parametrien tarpeen mukaan) ja niiden ehdotetut variaatiovälit.
3. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).

B.II.g.2 Lopputuotetta koskevan, hyväksynnän jälkeisen muutoksenhallintasuunnitelman käyttöönotto	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1, 2	II

Asiakirjat

1. Yksityiskohtainen kuvaus ehdotetusta muutoksesta.
2. Lopputuotetta koskeva muutoksenhallintasuunnitelma.

B.II.g.3 Lopputuotetta koskevan, hyväksytyn muutoksenhallintasuunnitelman poistaminen	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1	IA _{IN}

Ehdot

1. Lopputuotetta koskevan hyväksytyn muutoksenhallintasuunnitelman poistaminen ei ole seurausta odottamattomista tapahtumista tai laatuvaatimusten vastaisista tuloksista suunnitelmassa kuvatun muutoksen tai muutosten toteutuksen aikana.

Asiakirjat

1. Ehdotetun poiston perustelu.

B.III CEP/TSE/MONOGRAFIAT

B.III.1 Uuden tai ajantasaistetun Euroopan farmakopean sertifikaatin toimittaminen:	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
Vaikuttavasta aineesta Vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävästä lähtöaineesta/reagenssista/välituotteesta Apuaineesta			
a) Euroopan farmakopean sertifikaatti asiaankuuluvan Euroopan farmakopean monografian mukaisuudesta			
1. Uusi sertifikaatti jo hyväksytyltä valmistajalta	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Ajantasaistettu sertifikaatti jo hyväksytyltä valmistajalta	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Uusi sertifikaatti uudelta valmistajalta (korvaaminen tai lisääminen)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) Euroopan farmakopean TSE-sertifikaatti vaikuttavalle aineelle/lähtöaineelle/reagenssille/välituotteelle tai apuaineelle			
1. Uusi sertifikaatti vaikuttavalle aineelle uudelta tai jo hyväksytyltä valmistajalta	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Uusi sertifikaatti lähtöaineelle/reagenssille/välituotteelle tai apuaineelle uudelta tai jo hyväksytyltä valmistajalta	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ajantasaistettu sertifikaatti jo hyväksytyltä valmistajalta	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Ehdot

- Lopputuotteen vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu.
- Mahdolliset muuttumattomat (tiukentamista lukuun ottamatta) (Euroopan farmakopean mukaiset) lisälaatuvaatimukset epäpuhtauksille (lukuun ottamatta liuotinjäämiä, kunhan ne ovat ICH:n/VICH:n mukaisia) ja tuotekohtaiset vaatimukset (esim. partikkelikokoon liittyvät ominaisuudet, polymorfinen muoto).
- Vaikuttavan aineen, lähtöaineen/reagenssin/välituotteen valmistusprosessiin ei sisälly sellaisten ihmis- tai eläinperäisten aineiden käyttöä, joista edellytetään virusturvallisuustietojen arviointia.
- Yksinomaan vaikuttava aine analysoidaan välittömästi ennen käyttöä, jos Euroopan farmakopean sertifikaattiin ei sisälly uudelleenanalysointijaksoa tai jos uudelleenanalysointijaksoa tukevia tietoja ei esitetä asiakirjoissa.
- Vaikuttava aine/lähtöaine/reagenssi/välituote/apuaine ei ole steriili.
- Aine ei ole mukana eläinlääkkeessä, joka on tarkoitettu käytettäväksi TSE:lle alttiissa eläinlajeissa.
- Eläinlääkkeiden osalta: ei muutosta materiaalin alkuperässä.
- Kasvipäristen vaikuttavien aineiden osalta: valmistusreitit, fysikaalisen muodon, uuttamisliuottimen ja rohdoksen uutusuhteen (DER) olisi pysyttävä samoina.

Asiakirjat

- Jäljennös nykyisestä (ajantasaistetusta) Euroopan farmakopean sertifikaatista.
- Valmistuspaikan lisäyksen yhteydessä muutoshakemuslomakkeella on esitettävä selvästi hakulomakkeen (osan IA) kohdassa 2.5 luetellut "nykyiset" ja "ehdotetut" valmistajat.
- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa).

4. Tarvittaessa asiakirja, jossa annetaan tiedot kaikista materiaaleista, jotka kuuluvat Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -asiakirjan soveltamisalaan, mukaan luettuina vaikuttavan aineen/apuaineen valmistuksessa käytetyt materiaalit. Kaikista tällaisesta materiaalista on ilmoitettava seuraavat tiedot: valmistajan nimi, eläinlajit ja kudokset, joista materiaali on peräisin, lähtöeläinten alkuperämaa ja materiaalin käyttö.

Keskitettyssä menettelyssä nämä tiedot on sisällytettävä ajantasaistettuun TSE-taulukkoon A (ja tarvittaessa taulukkoon B).

5. Vaikuttavan aineen osalta hakemuksessa, jossa vaikuttavaa ainetta käytetään lähtöaineena, mainitun jokaisen valmistusluvan haltijan pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön (QP) ilmoitus ja jokaisen hakemuksessa luetellun valmistusluvan haltijan erän vapauttamisesta vastaavaksi henkilöksi ilmoitetun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitus. Näissä ilmoituksissa on todettava, että hakemuksessa mainitut vaikuttavan aineen valmistajat toimivat lähtöaineiden osalta hyviä valmistuskäytäntöjä koskevien yksityiskohtaisten ohjeistojen mukaisesti. Yksi ilmoitus on hyväksyttävissä tietyissä olosuhteissa – katso huomautus muutoksen nro B.II.b.1 kohdalla. Myös välituotteiden valmistuksesta on saatava pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitus, mutta vaikuttavien aineiden ja välituotteiden sertifikaattien ajantasaistuksen osalta pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön ilmoitus edellytetään vain, jos kulloinkin lueteltuihin valmistuspaikkoihin on tullut muutoksia sertifikaatin edelliseen rekisteröityyn versioon nähden.

B.III.2 Muutos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean noudattamiseksi	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutos aiemmin Euroopan farmakopeaan kuuluttamattoman aineen laatuvaatimuksissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean noudattamiseksi			
1. Vaikuttava aine	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Apuaine/vaikuttavan aineen lähtöaine	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Muutos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian ajantasaistuksen noudattamiseksi	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Muutos jäsenvaltion farmakopean eritelmissä Euroopan farmakopean täyttämiseksi	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Ehdot

- Muutos tehdään ainoastaan farmakopean noudattamiseksi.
- Mahdolliset farmakopeaan lisätyt laatuvaatimukset valmistekohtaisille ominaisuuksille (esim. partikkelikokoon liittyvät ominaisuudet, polymorfinen muoto tai esim. biologiset määrikykset, aggregaatit) eivät muutu.
- Ei merkittäviä muutoksia laadullisessa ja määrällisessä epäpuhtausprofiilissa, paitsi jos laatuvaatimuksia tiukennetaan.
- Uuden tai muuttuneen farmakopean menetelmän uutta validointia ei tarvita.
- Kasviperäisten vaikuttavien aineiden osalta: valmistusreitintä, fysikaalisen muodon, uuttamisliuottimen ja rohdoksen uutusuhteen (DER) olisi pysyttävä samoina.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
- Nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.
- Eräanalyysitiedot asiaan liittyvän aineen kahdesta tuotantoerästä kaikissa uuden eritelmän mukaisissa analyyseissa.
- Tiedot, jotka osoittavat monografian soveltuvuuden aineen tarkastukseen, esim. mahdollisten epäpuhtauksien vertailu monografian avoimuushuomautukseen.
- Tarvittaessa eräanalyysitiedot (vertailutaulukon muodossa) kahdesta lopputuotteen valmistuserästä, jotka sisältävät nykyisen ja ehdotetun eritelmän mukaista ainetta, ja tarvittaessa lisäksi vertailevat liukenemisprofiilitiedot ainakin yhdestä lopputuotteen koe-erästä. Kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä voidaan hyväksyä komparatiiviset hajoamistiedot.

Huomio: Ei ole tarpeen ilmoittaa toimivaltaisille viranomaisille Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean ajantasaistetusta monografiasta, jos ajantasaistetun monografian noudattaminen toteutetaan kuuden kuukauden kuluessa sen julkaisemisesta ja luvan saaneen lääkkeen asiakirjoissa viitataan "voimassa olevaan painokseen".

B.IV LÄÄKINNÄLLISET LAITTEET

B.IV.1 Muutos mitta-annostelijaan tai annostelulaitteeseen	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Sellaisen laitteen lisäys tai korvaus, joka ei ole sisäpakkauksen integroitu osa			
1. CE-merkinnällä varustettu laite	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. CE-merkinnällä varustamaton laite (ainoastaan eläinlääkkeissä)		1, 3, 4	IB
3. Annosinhalaattorien lääkkeenantoa parantava lisäosa			II
b) Laitteen poistaminen	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Sellaisen laitteen lisäys tai korvaus, joka on sisäpakkauksen integroitu osa			II

Ehdot

- Ehdotetun mitta-annostelijan on täsmällisesti annosteltava hyväksytyyn annostukseen mukainen annos kyseistä valmistetta, ja tätä koskevien tutkimustulosten olisi oltava saatavilla.
- Uusi laite on yhteensopiva lääkevalmisteen kanssa.
- Muutos ei saisi johtaa valmistetietojen olennaiseen muuttumiseen.
- Lääkevalmiste voidaan edelleen annostella täsmällisesti.
- Eläinlääkkeiden osalta laite ei ole lääkettä antavan henkilön turvallisuuden kannalta olennainen laite.

Asiakirjat

- Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan lukien laitteen materiaalin kuvaus, yksityiskohtainen piirros ja koostumus, tarvittaessa myös toimittaja sekä tarvittaessa tarkistettavat valmistetiedot.
- Todiste CE-merkinnästä
- Tiedot, jotka osoittavat laitteen tarkkuuden, luotettavuuden ja yhteensopivuuden.
- Tarvittaessa näytteet valmiista laitteesta (ks. yhteinen tekninen asiakirja, jäsenvaltioiden näytteitä koskevat vaatimukset).
- Laitteen poistamisen perustelu.

Huomio: Kohdan B.IV.1.c) mukaisille hakijoille muistutetaan, että kaikki muutokset, joista aiheutuu "uusi lääkekuoto", edellyttävät laajennushakemuksen toimittamista.

B.IV.2 Muutos eläinlääkkeille tarkoitettuna mitta-annostelijan tai annostelulaitteen laatuvaatimusten parametreissa ja/tai rajoissa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Uuden laatuvaatimusparametrin lisääminen laatuvaatimukseen vastaavan analyysimenetelmän kera	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Hyväksytyjen laatuvaatimusten rajojen laajentaminen, jolla on merkittävä vaikutus laitteen yleiseen laatuun			II
d) Laatuvaatimusparametrin poistaminen, joka vaikuttaa merkittävästi laitteen yleiseen laatuun			II
e) Laatuvaatimusparametrin lisäys turvallisuus- tai laatuongelman seurauksena		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Ei-merkittävän laatuvaatimusparametrin poistaminen (esim. vanhentuneen parametrin poistaminen)		1, 2, 5	IA

Ehdot

- Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esim. tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä).
- Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana.

3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.
4. Analyysimenettely ei muutu.
5. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
2. Nykyisten ja ehdotettujen laatuvaatimusten vertailutaulukko.
3. Yksityiskohdat mahdollisesta uudesta analyysimenetelmästä ja validointitietojen yhteenvedo.
4. Eräanalyysitiedot kahdesta tuotantoerästä kaikissa uuden eritelmän mukaisissa analyyseissa.
5. Perustelu/riskiarviointi, joka osoittaa, ettei parametri ole merkitsevä.
6. Uuden laatuvaatimusparametrin ja rajojen perustelu.

B.IV.3 Muutos eläinlääkkeille tarkoitetun mitta-annostelijan tai annostelulaitteen analyysimenetelmässä	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Pieni muutos hyväksytyssä analyysimenetelmässä	1, 2	1, 2	IA
b) Muut muutokset analyysimenettelyssä (myös korvaus tai lisäys)	1, 3	1, 2	IA
c) Analyysimenettelyn poistaminen, jos vaihtoehtoinen analyysimenettely on jo sallittu.	4	1	IA

Ehdot

1. Tarvittavat validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti, ja ne osoittavat, että ajantasaistettu menetelmä on vähintään edellistä menetelmää vastaava.
2. Analyysimenetelmän olisi oltava sama.
3. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.
4. Vaihtoehtoinen analyysimenettely on jo hyväksytty laatuvaatimusparametria varten, eikä menettelyä ole lisätty IA-/IA(IN)-ilmoituksen avulla.

Asiakirjat

1. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa), mukaan luettuna kuvaus analyttisestä menetelmästä ja validointitietojen yhteenvedo.
2. Vertailevat validointitulokset tai perustelluissa tapauksissa vertailevan analyysin tulos, joka osoittaa, että nykyinen analyysi ja ehdotettu analyysi ovat samanarvoiset. Tätä vaatimusta ei sovelleta lisättäessä uutta analyysimenettelyä.

B.V MUKAUTUKSET MUIHIN SÄÄNTELYMENETTELYIHIN PERUSTUVAAN MYYNTILUPAAN

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Uuden, ajantasaistetun tai mukautetun veriplasman päätiedot sisältävän asiakirjan (PMF) sisällyttäminen lääkkeen myyntilupa-asiakirjoihin (2. vaiheen PMF-menettely)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Uuden PMF-asiakirjan ensimmäinen sisällytys, joka vaikuttaa lopputuotteen ominaisuuksiin			II
b) Uuden PMF-asiakirjan ensimmäinen sisällytys, joka ei vaikuta lopputuotteen ominaisuuksiin		1, 2, 3, 4	IB
c) Ajantasaistetun/mukautetun PMF-asiakirjan sisällyttäminen, kun muutokset vaikuttavat lopputuotteen ominaisuuksiin		1, 2, 3, 4	IB
d) Ajantasaistetun/mukautetun PMF-asiakirjan sisällyttäminen, kun muutokset eivät vaikuta lopputuotteen ominaisuuksiin	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Ehdot

1. Päivitetylle tai mukautetulle PMF-tiedostolle on myönnetty todistus EU-lainsäädännön vaatimusten täyttämistä direktiivin 2001/83/EY liitteen I mukaisesti.

Asiakirjat

1. Ilmoitus siitä, että PMF-todistus ja arviointiraportti ovat kokonaisuudessaan sovellettavissa hyväksytyyn valmistukseen, että PMF:n haltija on toimittanut myyntiluvan haltijalle PMF-todistuksen, arviointiraportin ja PMF-asiakirjat (sikäli kuin myyntiluvan haltija on eri henkilö kuin PMF:n haltija) ja että PMF-todistus ja arviointiraportti korvaavat tämän myyntiluvan osalta aiemmat PMF-asiakirjat.
2. PMF-todistus ja arviointiraportti.
3. Asiantuntijan lausunto, jossa luonnostellaan kaikki sertifioituun PMF-asiakirjaan tehdyt muutokset ja arvioidaan niiden mahdollista vaikutusta lopputuotteisiin, tuotekohtaiset riskiarvioinnit mukaan luettuina.
4. Muutoksenhakulomakkeessa olisi esitettävä selvästi myyntilupa-asiakirjoihin sisältyvä "nykyinen" ja "ehdotettu" EMEAn PMF-todistus (koodinumero). Tarvittaessa muutoksenhakulomakkeessa olisi niin ikään selvästi lueltava kaikki muut PMF-asiakirjat, joihin lääkkeen osalta viitataan, vaikka ne eivät olisikaan hakemuksen kohteena.

B.V.a.2 Uuden, ajantasaistetun tai mukautetun rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan (VAMF) sisällyttämisen lääkkeen myyntilupa-asiakirjoihin (2. vaiheen VAMF-menettely)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Uuden VAMF-tiedoston ensimmäinen sisällytys			II
b) Ajantasaistetun/mukautetun VAMF-asiakirjan sisällyttäminen, kun muutokset vaikuttavat lopputuotteen ominaisuuksiin		1, 2, 3, 4	IB
c) Ajantasaistetun/mukautetun VAMF-asiakirjan sisällyttäminen, kun muutokset eivät vaikuta lopputuotteen ominaisuuksiin	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Ehdot

1. Päivitetylle tai mukautetulle VAMF-tiedostolle on myönnetty todistus EU-lainsäädännön vaatimusten täyttämistä direktiivin 2001/83/EY liitteen I mukaisesti.

Asiakirjat

1. Ilmoitus siitä, että VAMF-todistus ja arviointiraportti ovat kokonaisuudessaan sovellettavissa hyväksytyyn valmistukseen, että VAMF:n haltija on toimittanut myyntiluvan haltijalle VAMF-todistuksen, arviointiraportin ja VAMF-asiakirjat (sikäli kuin myyntiluvan haltija on eri henkilö kuin VAMF:n haltija) ja että VAMF-todistus ja arviointiraportti korvaavat tämän myyntiluvan osalta aiemmat VAMF-asiakirjat.
2. VAMF-todistus ja arviointiraportti.
3. Asiantuntijan lausunto, jossa luonnostellaan kaikki sertifioituun VAMF-asiakirjaan tehdyt muutokset ja arvioidaan niiden mahdollista vaikutusta lopputuotteisiin, tuotekohtaiset riskiarvioinnit mukaan luettuina.
4. Muutoksenhakulomakkeessa olisi esitettävä selvästi myyntilupa-asiakirjoihin sisältyvä "nykyinen" ja "ehdotettu" EMEAn VAMF-todistus (koodinumero). Tarvittaessa muutoksenhakulomakkeessa olisi niin ikään selvästi lueltava kaikki muut VAMF-asiakirjat, joihin lääkkeen osalta viitataan, vaikka ne eivät olisikaan hakemuksen kohteena.

B.V.b) Erityismenettely

B.V.b.1 Laatuasiakirjojen ajantasaistus direktiivin 2001/83/EY 30 tai 31 artiklan tai direktiivin 2001/82/EY 34 tai 35 artiklan menettelyn mukaisen komission päätöksen perusteella	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutoksella toteutetaan erityismenettelyn lopputulos (*)		1	IA _{IN}
b) Laatuasiakirjojen yhdenmukaistaminen ei kuulunut erityismenettelyyn, ja ajantasaistuksen tarkoituksena on yhdenmukaistaa ne.			II

Asiakirjat

1. Muutoshakemuksen saatekirjeeseen liitettynä: viittaus kyseiseen komission päätökseen.

(*) *Huomio:* Koskee tapauksia, joissa myyntiluvan haltijan/haltijoiden on ryhdyttävä toimiin, jotta jäsenvaltiot voivat noudattaa komission päätöstä 30 päivän kuluessa sen tiedoksi antamisesta direktiivin 2001/83/EY 34 artiklan 3 kohdan ja direktiivin 2001/82/EY 38 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

B.V.c) *Muutoksenhallintasuunnitelma*

B.V.c.1 Laatuasiakirjojen ajantasaistus EMEAn/kansallisen toimivaltaisen viranomaisen muutoksenhallintasuunnitelman arvioinnin perusteella pyytämien muutosten toteuttamiseksi	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutoksen toteutus ei edellytä tueksi muita lisätietoja	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Muutoksen toteutus edellyttää tueksi muita lisätietoja		1, 2, 3, 4	IB
c) Biologisen/immunologisen lääkkeen muutoksen toteutus		1, 2, 3, 4, 5	IB

Ehdot

1. Ehdotettu muutos on toteutettu täysin hyväksytyyn muutoksenhallintamenettelyn mukaisesti, mikä edellyttää välitöntä ilmoittamista toteutuksen jälkeen.

Asiakirjat

1. Viittaus hyväksytyyn muutoksenhallintasuunnitelmaan.
2. Ilmoitus siitä, että muutos on hyväksytyyn muutoksenhallintasuunnitelman mukainen ja että tutkimustulokset täyttävät suunnitelmassa määritellyt hyväksymiskriteerit. Lisäksi ilmoitus siitä, että vastaavuusarviointia ei edellytetä biologisilta/immunologisilta lääkkeiltä.
3. Tulokset hyväksytyyn muutoksenhallintasuunnitelman mukaisesti suoritetuista tutkimuksista.
4. Asiakirjojen vastaavien kohtien mukautus (tapauskohtaisesti EU:n yhteisen teknisen asiakirjan muodossa tai eläinlääkkeiden yhteydessä niteen 6B NTA-muodossa).
5. Jäljennös vaikuttavan aineen tai lopputuotteen hyväksytyistä laatuvaatimuksista.

C. TURVALLISUUTTA, TEHOA, LÄÄKETURVATOIMINTAA KOSKEVAT MUUTOKSET

C.I IHMISILLE JA ELÄIMILLE TARKOITETUT LÄÄKKEET

C.I.1 Muutos valmisteyhteenvedossa, myyntipäällyksmerkinnöissä tai pakkausselosteessa direktiivin 2001/83/EY 30 tai 31 artiklan tai direktiivin 2001/82/EY 34 tai 35 artiklan mukaisen menettelyn (erityismenettelyn) perusteella	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Lääkeaine kuuluu erityismenettelyn määritelyyn soveltamisalaan (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Lääke ei kuulu erityismenettelyn määritelyyn soveltamisalaan mutta muutoksessa toteutetaan erityismenettelyn lopputulos eikä myyntiluvan haltija ole toimittanut uusia lisätietoja		1, 2, 3	IB
c) Lääke ei kuulu erityismenettelyn määritelyyn soveltamisalaan mutta muutoksessa toteutetaan erityismenettelyn lopputulos ja myyntiluvan haltija on toimittanut uusia lisätietoja		1, 3	II

Asiakirjat

1. Muutoshakemuksen saatekirjeeseen liitettynä: viittaus kyseiseen komission päätökseen ja liitteinä valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät tai pakkausseloste.

2. Ilmoitus siitä, että ehdotettu valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkauseloste ovat kyseisten kohtien osalta samanlaiset kuin viiteläkkeen erityismenettelyä koskevaan komission päätökseen liitetyt.
3. Tarkistetut valmistetiedot.

(*) *Huomio:* Koskee tapauksia, joissa myyntiluvan haltijan/haltijoiden on ryhdyttävä toimiin, jotta jäsenvaltiot voivat noudattaa komission päätöstä 30 päivän kuluessa sen tiedoksi antamisesta direktiivin 2001/83/EY 34 artiklan 3 kohdan ja direktiivin 2001/82/EY 38 artiklan 3 kohdan mukaisesti.

C.I.2 Muutos geneerisen lääkkeen/hybridilääkkeen/biologisesti samanarvoisen lääkkeen valmisteyhteenvedossa, myyntipäällysmarkkinnoissa tai pakkauselosteessa viiteläkkeessä tehdyn saman muutoksen arvioinnin perusteella	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutoksen/muutosten toteuttaminen, kun myyntiluvan haltija ei ole toimittanut uusia lisätietoja muutoksista		1, 2	IB
b) Muutoksen/muutosten toteuttaminen, joka edellyttää tuekseen uusia lisätietoja myyntiluvan haltijalta (esim. vastaavuudesta)			II

Asiakirjat

1. Muutoshakemuksen saatekirjeeseen liitettynä: tarvittaessa EMEAn/kansallisten toimivaltaisten viranomaisten pyyntö.
2. Tarkistetut valmistetiedot.

C.I.3 EMEAn/kansallisen toimivaltaisen viranomaisen pyytämän muutoksen/muutosten toteuttaminen kiireellisen turvallisuusrajoituksen, luokkamerkinnän, määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUR), riskinhallintasuunnitelman, seuranta-toimenpiteen/erityisen velvoitteen perusteella, tiedot toimitettu asetuksen (EY) N:o 1901/2006 45/46 artiklan nojalla, tai toimivaltaisen viranomaisen mallivalmisteyhteenvedon edellyttämät muutokset	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Sovittujen sanamuotojen muutoksen/muutosten toteuttaminen, kun myyntiluvan haltija ei ole toimittanut uusia lisätietoja		1, 2	IB
b) Muutoksen/muutosten toteuttaminen, joka edellyttää tuekseen uusia lisätietoja myyntiluvan haltijalta			II

Asiakirjat

1. Muutoshakemuksen saatekirjeeseen liitettynä: EMEAn/kansallisen toimivaltaisen viranomaisen pyyntö ja sen liitteeksi otettu asiaankuuluva arviointiraportti, jos saatavilla.
2. Tarkistetut valmistetiedot.

Huomio: Myyntiluvan haltijoille muistutetaan, että kun saataville tulee uusia tietoja, jotka voivat johtaa myyntiluvan muutokseen, tiedot olisi toimitettava viipymättä muutoksena toimivaltaisille viranomaisille sen sijaan, että odotettaisiin tietojen arviointia josain edellä kuvatuista menettelyistä.

C.I.4 Muutokset, jotka liittyvät valmisteyhteenvedon merkittäviin muutoksiin erityisesti uusien laatuun, prekliinisiin tai kliinisiin seikkoihin taikka lääketurvatoimintaan liittyvien tietojen vuoksi.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
C.I.5 Muutos lääkkeen oikeudellisessa asemassa (keskitetyt hyväksytyt lääkkeet)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Geneerisen lääkkeen / hybridilääkkeen / biologisesti samanarvoisen lääkkeen osalta viiteläkkeen hyväksytyn oikeudellisen aseman perusteella		1, 2	IB
b) Kaikki muut oikeudellisen aseman muutokset			II

Asiakirjat			
1. Muutoshakemuksen saatekirjeeseen liitettynä: todiste oikeudellisen aseman muutoksen sallimisesta (esim. viittaus kyseiseen komission päätökseen).			
2. Tarkistetut valmistetiedot.			
<i>Huomio:</i> Tunnustamismenettelyssä (MRP) / hajautetussa menettelyssä (DCP) kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden oikeudellisen aseman muutos on käsiteltävä kansallisesti (eikä tunnustamisen muutoksena).			
C.I.6 Muutokset terapeuttisiin käyttöaiheisiin	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Uuden terapeuttisen käyttöaiheen lisäys tai hyväksytyen käyttöaiheen muutos			II
b) Terapeuttisen käyttöaiheen poistaminen			IB
<i>Huomio:</i> Kun terapeuttisen käyttöaiheen lisääminen tai muutos tapahtuu erityismenettelyn lopputuloksen toteutuksen yhteydessä, sovelletaan muutosta C.I.1, ja toteutettaessa geneerisen lääkkeen / hybridilääkkeen / biologisesti samanarvoisen lääkkeen valmistetietojen muutoksia viitetuotteen samanlaisen muutoksen arvioinnin perusteella, sovelletaan muutosta C.I.2.			
C.I.7 Poistetaan:	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) lääkekuoto		1, 2	IB
b) vahvuus		1, 2	IB
Asiakirjat			
1. Ilmoitus siitä, että muut tuotteen olomuodot ovat valmisteyhteenvedossa ilmoitetun annostuksen ja hoidon keston suhteen asianmukaisia.			
2. Tarkistetut valmistetiedot.			
<i>Huomio:</i> Kun tietylle lääkekuudolle tai vahvuudelle on myönnetty myyntilupa, joka on erillinen muiden lääkekuotojen tai vahvuuksien myyntiluvasta, ensin mainitun poistaminen ei ole muutos vaan myyntiluvan peruuttaminen.			
C.I.8 Uuden lääketurvatoimintajärjestelmän käyttöönotto	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Kun asiaan liittyvä kansallinen toimivaltainen viranomainen/EMEA ei ole arvioinut järjestelmää saman myyntiluvan haltijan muun tuotteen yhteydessä			II
b) Kun asiaan liittyvä kansallinen toimivaltainen viranomainen/EMEA on arvioinut järjestelmän saman myyntiluvan haltijan muun tuotteen yhteydessä (*)		1	IB
Asiakirjat			
1. Uusi yksityiskohtainen kuvaus lääketurvatoimintajärjestelmästä (DDPS)			
(*) <i>Huomio:</i> Tämä muutos kattaa tilanteet, joissa jo hyväksytyin lääketurvatoimintajärjestelmän sovellettavuutta on arvioitu kyseisten uusien myyntilupien osalta (esim. siirrettäessä myyntilupaa).			
C.I.9 Muutokset DDPS:ssä kuvattuun olemassa olevaan lääketurvatoimintajärjestelmään.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Muutos lääketurvatoiminnasta vastaavassa pätevyysvaatimuksissa täyttävässä henkilössä (QPPV)	1	1	IA _{IN}
b) Muutos QPPV:n yhteystiedoissa	1	2	IA _{IN}
c) Muutos QPPV:n varmistusmenettelyssä	1	2	IA _{IN}
d) Muutos turvallisuustietokannassa (esim. uuden turvallisuustietokannan käyttöönotto, mihin sisältyy turvallisuustietokokoelman ja/tai analyysien ja raportoinnin siirtäminen uuteen järjestelmään)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
e) Muutokset keskeisissä sopimusperustaisissa järjestelyissä muiden lääketurvatoiminnan velvoitteiden täyttämiseen osallistuvien, DDPS:ssä kuvattujen henkilöiden tai organisaatioiden kanssa, erityisesti ulkoistettaessa yksittäistapauksia koskevien turvallisuusraporttien (ISCR) sähköinen raportointi, keskeiset tietokannat, signaalien havainnointi tai PSUR:ien laadinta.	1	2	IA _{IN}

f) Lääketurvatoimintaa kuvaavien kirjallisten menettelyjen kattamien aihealueiden poistaminen	1	2	IA _{IN}
g) Muutos lääketurvatoimintaa harjoittavassa paikassa	1	2	IA _{IN}
h) Muut DDPS:n muutokset, jotka eivät vaikuta lääketurvallisuustoimintajärjestelmän toimintaan (esim. keskeisen varastointi-/arkistointipaikan muutos, hallinnolliset muutokset, lyhenteiden päivitys, toimintojen/menettelyjen nimien muutokset).	1	2	IA
i) DDPS:n muutokset, jotka perustuvat saman DDPS:n arviointiin saman myyntiluvan haltijan toisen lääkkeen yhteydessä.	4	2, 3	IA _{IN}

Ehdot

1. Lääketurvatoimintajärjestelmä sinällään ei muutu.
2. Tietokantajärjestelmä on validoitu.
3. Tietojen siirto toisista tietokantajärjestelmistä on validoitu.
4. Samat DDPS:n muutokset syötetään kaikkiin saman myyntiluvan haltijan lääkkeisiin (sama lopullinen DDPS-versio).

Asiakirjat

1. Uusin DDPS-versio, johon sisältyy a) uuden QPPV:n ansioluettelon tiivistelmä, b) todiste QPPV:n EudraVigilance-rekisteröinnistä ja c) myyntiluvan haltijan ja QPPV:n uusi ilmoitus heidän käytettävyydestään ja haittavaikutusten ilmoituskeinosta uuden QPPV:n ja myyntiluvan haltijan allekirjoittamana ja joka vastaa kaikki muita seurannaisvaikutuksia esim. organisaatiokaavion osalta.
2. Uusin versio DDPS:stä ja/tai uusi versio tuotekohtaisista lisäyksistä tarvittaessa. Jos b) kohdassa tarkoitettua QPPV:n yhteistiedot eivät alun perin ole sisältyneet DDPS:ään, tarkistetun DDPS-version toimittaminen ei ole pakollista / ainoastaan hakemus-/ilmoituslomake on toimitettava.
3. Viittaus hakemukseen/menettelyyn ja tuotteeseen, jossa muutokset on hyväksytty.

Huomautus i) kohtaan: Uuden myyntilupahakemuksen/laajennuksen/muutoksen osana toimitetun DDPS:n arviointi voi johtaa kyseisen DDPS:n muutoksiin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen/EMEA:n pyynnöstä. Jos näin tapahtuu, samat muutokset voidaan lisätä saman myyntiluvan haltijan muihin myyntilupiin toimittamalla (ryhmitely) tyyppiin IA_{IN} muutos.

C.II ELÄINLÄÄKKEET – ERITYISET MUKAUTUKSET

C.II.1 Muutokset, jotka koskevat muutosta tai lisäystä muuhun kuin elintarvikkeiden tuotantoon tarkoitettuun kohde-eläinlajiin.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
C.II.2 Elintarvikkeiden tuotantoon tarkoitettujen tai muun kohde-eläinlajin poistaminen.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Poistaminen turvallisuusongelman seurauksena			II
b) Poistaminen, joka ei johdu turvallisuusongelmasta		1, 2	IB
Asiakirjat			
1. Kohde-eläinlajin poistamisen perustelu.			
2. Tarkistetut valmistetiedot.			
C.II.3 Muutokset eläinlääkkeen varoajassa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
C.II.4 Muutokset, jotka koskevat serotyypin, kannan tai vasta-aineen taikka serotyyppien, kantojen tai vasta-aineiden yhdistelmän korvaamista tai lisäämistä eläimille tarkoitettussa lintuinfluenssa-, suu- ja sorkkatauti- tai bluetongue-rokotuksessa.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II

C.II.5 Muutokset, jotka koskevat kannan korvaamista eläimille tarkoitettussa hevosinfluenssarokotteessa.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
C.II.6 Myyntipäällyksmerkintöjen tai pakkausselosteen muutokset, jotka eivät liity valmisteyhteenvetoon.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			IB

Huomio: Tässä liitteessä ei käsitellä sellaisia myyntipäällyksmerkintöjen tai pakkausselosteen muutoksia, jotka eivät liity ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden valmisteyhteenvetoon, sillä direktiivin 2001/83/EY 61 artiklan 3 kohdassa säädetään näitä muutoksia koskevasta erityisestä ilmoitusmenettelystä. Koska direktiivissä 2001/82/EY ei ole vastaavaa säännöstä eläinlääkkeistä, niiden muutokset kuuluvat tämän muutoksen piiriin.

D. PMF/VAMF

D.1 Muutos VAMF-todistuksen haltijan nimessä ja/tai osoitteessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1	IA _{IN}

Ehdot

1. VAMF-todistuksen haltijana säilyy sama oikeushenkilö.

Asiakirjat

1. Asiaan liittyvän virallisen elimen (esim. kauppakamarin) virallinen asiakirja, jossa mainitaan uusi nimi tai uusi osoite.

D.2 Muutos PMF-todistuksen haltijan nimessä ja/tai osoitteessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1	IA _{IN}

Ehdot

1. PMF-todistuksen haltijana säilyy sama oikeushenkilö.

Asiakirjat

1. Asiaan liittyvän virallisen elimen (esim. kauppakamarin) virallinen asiakirja, jossa mainitaan uusi nimi tai uusi osoite.

D.3 Nykyisen PMF-todistuksen haltijan muutos tai todistuksen siirtyminen uudelle PMF-todistuksen haltijalle eli toiselle oikeushenkilölle	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Asiakirjat

1. Asiakirja, johon sisältyvät nykyisen PMF:n haltijan (siirtäjän) tunnistetiedot (nimi ja osoite) ja sen henkilön, jolle siirretään, (siirronsaajan) tunnistetiedot (nimi ja osoite) sekä ehdotettu toteutuspäivä, kummankin yhtiön allekirjoittamina.
2. Jäljennös uusimmasta PMF-todistuksen sivusta "EMA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation".
3. Uuden haltijan sijoittautumistodistus (kauppakasteriote ja sen englanninkielinen käännös), kummankin yhtiön allekirjoittamina.
4. Vahvistus kaikkien PMF-asiakirjojen siirtämisestä siirronsaajalle alkuperäisen PMF-sertifioinnin myötä, kummankin yhtiön allekirjoittamana.
5. Siirronsaajan allekirjoittama valtuutusasiakirja, joka sisältää toimivaltaisen viranomaisen PMF:n haltijan välisestä viestinnästä vastaavan henkilön yhteystiedot.
6. Siirronsaajan allekirjoittama sitoumus, jossa luvataan täyttää kaikki mahdolliset avoimet ja jäljellä olevat sitoumukset.

D.4 Muutos verta keräävän laitoksen nimessä ja/tai osoitteessa, veren- ja plasmanluovutuspiisteet mukaan luettuina	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1, 2	1, 2, 3	IA

Ehdot

1. Verta keräävän laitoksen on säilyttävä samana oikeushenkilönä.
2. Muutos on hallinnollinen (esim. sulautuminen, yritysosto); verta keräävän laitoksen/luovutuspuoleen nimenmuutoksen yhteydessä laitoksen on pysyttävä samana.

Asiakirjat

1. Allekirjoitettu ilmoitus siitä, ettei muutokseen liity verta keräävän laitoksen laatuajurjestelmän muutosta.
2. Allekirjoitettu ilmoitus siitä, ettei keräyspisteiden luettelo muutu.
3. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ja liitteiden ajantasaistaminen.

D.5 Veren-/plasmanluovutuspuoleen korvaus tai lisäys PMF-asiakirjaan jo sisältyvässä verta keräävässä laitoksessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1, 2, 3	IB

Asiakirjat

1. Epidemiologiset tiedot virusten merkkiaineista veren-/plasmankeräyspuoleessa viimeksi kuluneiden kolmen vuoden ajalta. Vasta avattujen pisteiden yhteydessä tai silloin, kun tietoja ei vielä ole saatavissa, ilmoitus siitä, että epidemiologiset tiedot toimitetaan seuraavan vuotuisen ajantasaistuksen yhteydessä.
2. Ilmoitus siitä, että piste toimii samoissa olosuhteissa kuin muutkin verta käsittelevään laitokseen kuuluvat pisteet, kuten verta käsittelevän laitoksen ja PMF:n haltijan välisessä vakio- tai sopimuksessa todetaan.
3. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ja liitteiden ajantasaistaminen.

D.6 Veren-/plasmanluovutukseen tai luovutusveren ja plasmapoolien analysointiin käytettävien laitosten/keskusten aseman poistaminen tai tilan muutos (toiminnassa / ei toiminnassa)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1, 2	1	IA

Ehdot

1. Poistamisen tai tilan muutoksen syy ei saa liittyä GMP-ongelmaan.
2. Laitoksen/pisteiden tulisi täyttää lainsäädännön vaatimukset tarkastusten suhteen, jos laitos ei ole ollut toiminnassa ja sen tilaksi tulee "toiminnassa".

Asiakirjat

1. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ja liitteiden ajantasaistaminen.

D.7 Uuden, PMF-asiakirjaan sisällyttämättömän verta käsittelevän laitoksen lisääminen veren/plasman keräämiseksi	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
D.8 Veripisteiden korvaus tai lisäys luovutusveren ja/tai plasmapoolien analysointia varten PMF-asiakirjaan jo sisältyvässä laitoksessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1, 2	IB

Asiakirjat

1. Ilmoitus siitä, että analysointi tapahtuu jo hyväksytyjen vakioitujen toimintaohjeiden ja/tai analyysimenetelmien mukaisesti.
2. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ja liitteiden ajantasaistaminen.

D.9 Uuden, PMF-asiakirjaan sisällyttämättömän verta käsittelevän laitoksen lisääminen luovutusveren ja/tai plasmapoolien analysointia varten	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
D.10 Uuden plasmaa varastoivan verta keräävän laitoksen tai pisteen korvaus tai lisäys	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1, 2	IB

Asiakirjat

1. Ilmoitus siitä, että varastointipiste toimii samojen vakioitujen toimintaohjeiden mukaisesti kuin jo hyväksytty laitos.
2. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ja liitteiden ajantasaistaminen.

D.11 Plasmaa varastoivan verta keräävän laitoksen tai pisteen poistaminen	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1	IA
Ehdot			
1. Poistamisen syy ei saa liittyä GMP-ongelmiin.			
Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ja liitteiden ajantasaistaminen.			
D.12 Plasman kuljetukseen osallistuvan organisaation korvaus tai lisäys	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1	IB
Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjojen asiaan liittyvien kohtien ja liitteiden ajanmukaistaminen, mukaan lukien luettelo kaikista tätä kuljetusorganisaatiota käyttävistä verta käsittelevistä laitoksista, yhteenveto toiminnassa olevasta järjestelmästä, jolla varmistetaan kuljetus asianmukaisissa olosuhteissa (aika, lämpötila, GMP-käytäntöjen mukaisuus) ja vahvistus siitä, että kuljetusolosuhteet on validoitu.			
D.13 Plasman kuljetukseen osallistuvan organisaation poistaminen	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1	IA
Ehdot			
1. Poistamisen syy ei saa liittyä GMP-ongelmiin.			
Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ja liitteiden ajantasaistaminen.			
D.14 CE-merkityn testipakkauksen lisääminen yksittäisten luovutusyksiköiden testaamiseksi joko uutena testipakkauksena tai olemassa olevan testipakkauksen korvaajana	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1, 2	IA
Ehdot			
1. Uudessa testipakkauksessa on CE-merkintä.			
Asiakirjat			
1. Luettelo testauspaikoista, joissa pakkausta käytetään.			
2. PMF-asiakirjojen asiaan liittyvien osien ja liitteiden ajantasaistus, mukaan luettuna testausta koskevien tietojen ajantasaistus, kuten Guideline on the scientific data requirements for a PMF -asiakirjassa edellytetään.			
D.15 CE-merkitsemättömän testipakkauksen lisääminen yksittäisten luovutusyksiköiden testaamiseksi joko uutena testipakkauksena tai olemassa olevan testipakkauksen korvaajana	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Uutta testipakkausta ei ole aiemmin hyväksytty minäkään luovutusverta testaavan verenluovutuskeskuksen PMF-asiakirjassa			II
b) Uusi testipakkaus on hyväksytty muun luovutusverta testaavan verenluovutuskeskuksen/-keskusten PMF-asiakirjassa		1, 2	IA
Asiakirjat			
1. Luettelo testauskeskuksista, joissa pakkausta nykyisin käytetään, ja luettelo testauskeskuksista, joissa pakkausta on tarkoitus käyttää.			
2. PMF-asiakirjojen asiaan liittyvien osien ja liitteiden ajantasaistus, mukaan luettuna testausta koskevien tietojen ajantasaistus, kuten Guideline on the scientific data requirements for a PMF -asiakirjassa edellytetään.			
D.16 Muutos poolien testauksen pakkauksessa/menettelmässä (vasta-aine-, antigeeni- tai NAT-testi)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
D.17 Varaston seisotusmenettelyn käyttöönotto tai laajennus.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
	1	1	IA
Ehdot			
1. Varaston seisotusmenettely on rajoitavampi menettely (vapautus vasta luovuttajien uudelleentestauksen jälkeen).			

Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjojen asiaan liittyvien osien ajantasaistus, mukaan lukien varaston seisotusjakson käyttöönoton tai jatkamisen perustelu, varaston seisottamiseen osallistuvat paikat ja menettelyllisten muutosten osalta uudet ehdot sisältävä päättelypuu.			
D.18 Varaston seisotusjakson poistaminen tai lyhentäminen	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1	IB
Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ajantasaistaminen.			
D.19 Veripakkausten korvaus tai lisäys (esim. pussit, pullot)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) Uusissa veripakkauksissa on CE-merkintä	1, 2	1	IA
b) Uusissa veripakkauksissa ei ole CE-merkintää			II
Ehdot			
1. Pakkauksessa on CE-merkintä.			
2. Pakkauksessa olevan veren laatuksiteerit eivät muutu.			
Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjan asiaan liittyvien osien ja liitteiden ajantasaistus, mukaan lukien pakkauksen nimi, valmistaja, antikoagulanttiliuoksen eritelmät, CE-merkinnän vahvistus ja niiden verta käsittelevien laitosten nimet, joissa pakkausta käytetään.			
D.20 Muutos varastoinnissa/kuljetuksessa	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
a) varastointi- ja/tai kuljetusolosuhteet	1	1	IA
b) plasman enimmäisvarastointiaika	1, 2	1	IA
Ehdot			
1. Muutoksessa tulisi tiukentaa edellytyksiä, ja sen tulisi täyttää fraktiointiin menevää ihmisen veriplasmaa koskevat Euroopan farmakopean vaatimukset.			
2. Enimmäisvarastointiaika on entistä lyhyempi.			
Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjojen asiaan liittyvien osien ja liitteiden ajantasaistus, mukaan luettuna yksityiskohtainen kuvaus uusista edellytyksistä, varastointi-/kuljetusedellytysten validoinnin vahvistus ja niiden verta käsittelevien laitosten nimet, joissa muutos toteutetaan (tarvittaessa).			
D.21 Virusten merkkiaineita koskevan testin käyttöönotto, joka vaikuttaa merkittävästi virusriskin arviointiin.	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II
D.22 Muutos plasmapoolin muodostamisessa (esim. valmistusmenetelmässä, poolin koossa, plasmapoolin näyttöiden varastoinnissa)	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
		1	IB
Asiakirjat			
1. PMF-asiakirjojen asiaankuuluvien osien ajantasaistus.			
D.23 Muutokset toimissa, joihin ryhdytään, jos jälkikäteen havaitaan, ettei luovutusverta olisi pitänyt käsitellä ("takautuva menettely").	Vaatimukset	Toimitettavat tiedot	Menettelyn tyyppi
			II