

II

(Komunikatai)

EUROPOS SAJUNGOS INSTITUCIJŲ, ORGANŲ, TARNYBŲ IR
AGENTŪRŲ PRIIMTI KOMUNIKATAI

EUROPOS KOMISIJA

**Komisijos komunikatas „Įvairių žmonėms skirtų vaistų ir veterinarinių vaistų rinkodaros leidimų
sąlygų keitimo kategorijų informacinės gairės“**

(2010/C 17/01)

1. ĮVADAS

2008 m. lapkričio 24 d. Komisijos reglamentas (EB) Nr. 1234/2008 dėl žmonėms skirtų vaistų ir veterinarinių vaistų rinkodaros pažymėjimų sąlygų keitimo nagrinėjimo ⁽¹⁾ (toliau – sąlygų keitimo reglamentas) paskelbtas 2008 m. gruodžio 12 d. Oficialiajame leidinyje. Sąlygų keitimo reglamento tikslas – sukurti paprastesnę, aiškesnę ir lankstesnę teisinę vaistų rinkodaros leidimų sąlygų keitimo tvarkymo sistemą, kartu užtikrinant aukštą visuomenės ir gyvūnų sveikatos apsaugos lygį.

Sąlygų keitimo reglamento 2 ir 3 straipsniuose bei II priede nustatytos bendrosios taisyklės dėl keitimo tipų ir klasifikavimo. Be to, pagal 4 straipsnio 1 dalies a punktą Komisijai pavedama užduotis parengti išsamios informacijos apie įvairias sąlygų keitimo kategorijas gaires.

Taigi šiose gairėse teikiama išsami informacija apie sąlygų keitimo klasifikavimą pagal šias kategorijas, kaip apibrėžta sąlygų keitimo reglamento 2 straipsnyje: neesminis IA tipo sąlygų keitimas, neesminis IB tipo sąlygų keitimas ir esminis II tipo sąlygų keitimas, ir tam tikrais atvejais teikiama papildoma išsami informacija apie mokslinius duomenis, kurie turi būti pateikti konkrečiam keitimo atveju, ir kaip šie duomenys turėtų būti patvirtinti dokumentais. Reikėtų pažymėti, kad bendrieji dokumentai, kurie turi būti pridedami prie kiekvienos paraiškos rinkodaros leidimo sąlygų keitimui, nustatyti sąlygų keitimo reglamento IV priede ir Komisijos gairėse dėl 2008 m. lapkričio 24 d. Komisijos reglamento (EB) Nr. 1234/2008 dėl žmonėms skirtų vaistų ir veterinarinių vaistų rinkodaros pažymėjimų sąlygų keitimo nagrinėjimo II, III ir IV skyriuose nustatytų procedūrų vykdymo.

Su šiomis gairėmis susijusios apibrėžtys pateiktos Direktyvoje 2001/82/EB, Direktyvoje 2001/83/EB, Reglamente (EB) Nr. 726/2004 ir taip pat sąlygų keitimo reglamente. Be to, šiose gairėse sąvoka „tyrimų procedūra“ turi tokią pat reikšmę, kaip sąvoka „analizės procedūra“, o sąvoka „ribos“ turi tokią pat reikšmę, kaip sąvoka „priimtumo kriterijai“. „Specifikacijos parametras“ – tai kokybės požymis, pagal kurį nustatyta tyrimų procedūra ir ribos, pvz., analizės duomenys, tapatybė, vandens kiekis. Taigi bet koks specifikacijos parametras pridedamas ar išbraukiamas kartu su atitinkamu tyrimo metodu ir ribomis.

Jeigu turi būti daroma nuoroda į konkretų šiose gairėse nustatytą sąlygų keitimą, atitinkamas sąlygų keitimas turėtų būti nurodomas taikant tokią struktūrą: X.N.x.n

- „X“ reiškia didžiąją raidę, žyminčią šių gairių priedo skyrių, į kurį įtrauktas sąlygų keitimas (pvz., A, B, C arba D),
- „N“ reiškia romėniškąjį skaitmenį, žyminčių skyriaus skirsni, į kurį įtrauktas sąlygų keitimas (pvz., I, II, III ...),
- „x“ reiškia raidę, žyminčią skyriaus poskirsnį, į kurį įtrauktas sąlygų keitimas (pvz., a, b, c ...),
- „n“ reiškia konkrečiam sąlygų keitimui šių gairių priede suteiktą numerį (pvz., 1, 2, 3 ...).

Šios gairės bus reguliariai naujinamos, atsižvelgiant į rekomendacijas, pateiktas pagal reglamento 5 straipsnį, taip pat į mokslo ir technikos pažangą.

(¹) OL L 334, 2008 12 12, p. 7.

2. NEESMINIO IA TIPO SĄLYGŲ KEITIMO, NEESMINIO IB TIPO SĄLYGŲ KEITIMO IR ESMINIO II TIPO SĄLYGŲ KEITIMO KLASIFIKAVIMO GAIRĖS

Šių gairių priedą sudaro keturi skyriai, kuriuose sąlygų keitimas klasifikuojamas atsižvelgiant į: a) administracinio pobūdžio keitimą; b) kokybės keitimą; c) saugumo, veiksmingumo ir farmakologinio budrumo duomenų keitimą ir d) specialų pagrindinių plazmos sąrašų ir pagrindinių vakcinos antigenų sąrašų keitimą.

Kiekviename priedo skyriuje pateikiama:

- Sąlygų keitimo atveju, kurie turėtų būti klasifikuojami kaip neesminis IA tipo sąlygų keitimas arba esminis II tipo sąlygų keitimas pagal sąlygų keitimo reglamento 2 straipsnyje pateiktas apibrėžtis ir to reglamento II priede pateiktą klasifikaciją, sąrašas. Taip pat nurodoma, apie kokį neesminį IA tipo sąlygų keitimą turi būti nedelsiant pranešta, kaip nustatyta sąlygų keitimo reglamento 8 straipsnio 1 dalyje.
- Sąrašas pavyzdžių, kas turėtų būti laikoma neesminiu IB tipo sąlygų keitimu, atsižvelgiant į tai, kad ši kategorija taikoma automatiškai, kaip nustatyta sąlygų keitimo reglamento 3 straipsnyje, ir kad dėl to šių gairių priede nebandoma nustatyti išsamaus šios kategorijos sąlygų keitimo sąrašo.

Priede neaptariamas sąlygų papildymo klasifikavimas, nes papildymo atvejai išsamiai išvardyti sąlygų keitimo reglamento I priede. Visi sąlygų keitimo reglamento I priede nurodyti keitimo atvejai turi būti laikomi rinkodaros leidimų sąlygų papildymu; prie šios kategorijos negali būti priskiriamas joks kitas keitimas.

Jeigu viena ar daugiau šių gairių priede neesminiam IA tipo sąlygų keitimui nustatytų sąlygų netenkinama, atitinkamas keitimas gali būti pateiktas kaip IB tipo sąlygų keitimas, nebent keitimas konkrečiai klasifikuotas kaip esminis II tipo sąlygų keitimas.

Specialieji IB tipo ir II tipo sąlygų keitimo patvirtinamieji duomenys priklausys nuo specialiojo keitimo pobūdžio. Kai kuriais atvejais daroma nuoroda į specialiąsias mokslines gaires.

Be to, jeigu dėl sąlygų keitimo reikia peržiūrėti vaisto charakteristikų santrauką, ženklumą ar pakuotės lapelį (šiose gairėse bendrai vadinama „informacija apie vaistą“), šis keitimas laikomas tokio sąlygų keitimo dalimi. Tokiais atvejais teikiant paraišką turi

būti pateikta ir atnaujinta informacija apie vaistą. Maketai ar pavyzdžiai turėtų būti pateikti pagal „Vaistų reglamentavimo Europos bendrijoje taisyklių“ 2A tomo „Rinkodaros leidimams taikomos procedūros“ 7 skyrių „Bendroji informacija“ (toliau – dokumento „Informacija pareiškėjams“ 7 skyrius) arba kaip aptarta su referencine valstybe nare arba Agentūra kiekvienu atveju atskirai.

Kompetentingoms institucijoms nebūtina pranešti apie atnaujintą Europos farmakopėjos arba valstybės narės nacionalinės farmakopėjos monografiją, jeigu atitiktis atnaujintai monografijai užtikrinama per šešis mėnesius nuo jos paskelbimo ir vaisto, kuriam išduotas rinkodaros leidimas, dokumentų rinkinyje daroma nuoroda į „paskutinę redakciją“.

Europos vaistų kokybės direktoratui (angl. EDQM) turėtų būti pranešta apie bet kokį dokumentų rinkinio, kuriuo paremtas Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimas, turinio keitimą. Tačiau jeigu EDQM įvertinus šį keitimą pažymėjimas patikslinamas, bet koks susijęs rinkodaros leidimas turi būti atitinkamai atnaujintas.

Remiantis Direktyvos 2001/83/EB I priedo III dalies 1 punktu, pagrindinių plazmos sąrašų (PPS) ir pagrindinių vakcinos antigenų sąrašų (PVAS) keitimui taikomos sąlygų keitimo reglamente nustatytos vertinimo procedūros, taikomos keičiant sąlygas. Taigi šių gairių D skyriuje pateikiamas su tokiais PPS ar PVAS susijusių sąlygų keitimo atvejų sąrašas. Peržiūrėjus šiuos sąlygų keitimo atvejus, bet koks susijęs rinkodaros leidimas turi būti atnaujintas pagal šių gairių B.V skirsnį. Jeigu žmogaus plazmos, kuri naudojama kaip pradinė medžiaga iš plazmos išskiriamam vaistui gaminti, dokumentai nepateikiami kaip PPS, šios pradinės medžiagos, kaip apibūdinta rinkodaros leidimo dokumentų rinkinyje, sąlygų keitimas taip pat turėtų būti tvarkomas pagal šį priedą.

Šiose gairėse daromos nuorodos į rinkodaros leidimo dokumentų rinkinio keitimą reiškia papildymą, pakeitimą arba išbraukimą, nebent būtų konkrečiai nurodyta kitaip. Jeigu dokumentų rinkinio keitimas susijęs tik su redakciniais pakeitimais, jis paprastai neturėtų būti pateikiamas kaip atskiras sąlygų keitimas; jį galima įtraukti į sąlygų keitimą, susijusį su ta dokumentų rinkinio dalimi. Tokiais atvejais turėtų būti pateikta deklaracija, kad dėl redakcinių pakeitimų atitinkamo dokumentų rinkinio dalies turinys nebuvo pakeistas labiau, nei numatyta pagal pateiktą sąlygų keitimą.

PRIEDAS

<i>Keitimo tema (Taikymo sritis)</i>	<i>Sąlygų keitimas</i>	<i>Puslapis</i>
A. ADMINISTRACINIO POBŪDŽIO KEITIMAS	1–7	4
B. KOKYBĖS KEITIMAS		5
I. Veiklioji medžiaga		5
a) Gamyba	1–5	5
b) Veikliosios medžiagos kontrolė	1–2	9
c) Talpyklų uždarymo sistema	1–3	11
d) Stabilumas	1	13
e) Tyrimo apimtis	1–3	13
II. Gatavas produktas		14
a) Aprašas ir sudėtis	1–6	14
b) Gamyba	1–5	18
c) Pagalbinių medžiagų kontrolė	1–4	23
d) Gatavo produkto kontrolė	1–3	25
e) Talpyklų uždarymo sistema	1–7	26
f) Stabilumas	1	30
g) Tyrimo apimtis	1–3	31
III. CEP/USE/monografijos	1–2	32
IV. Medicinos prietaisai	1–3	34
V. Rinkodaros leidimo keitimas dėl kitų reguliavimo procedūrų		35
a) PPS/PVAS	1–2	35
b) Kreipimasis	1	36
c) Keitimo tvarkymo protokolai	1	37
C. SU SAUGUMU, VEIKSMINGUMU, FARMAKOLOGINIŲ BUDRUMŲ SUSIJĘS KEITIMAS		37
I. Žmonėms skirti ir veterinariniai vaistai	1–9	37
II. Veterinariniai vaistai – specialusis keitimas	1–6	40
D. PPS/PVAS	1–23	41

A. ADMINISTRACINIO POBŪDŽIO KEITIMAS

A.1. Rinkodaros leidimo turėtojo pavadinimo ir (arba) adreso keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1, 2	IA _{IN}
Sąlygos			
1. Rinkodaros leidimo turėtoju turi likti tas pats juridinis asmuo.			
Dokumentai			
1. Atitinkamos oficialios įstaigos (pvz., prekybos rūmų) oficialus dokumentas, kuriame paminėtas naujas pavadinimas arba naujas adresas.			
2. Patikslinta informacija apie vaistą.			
A.2. (Sugalvotojo) vaisto pavadinimo keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Vaistų, kurių rinkodaros leidimas išduotas taikant centralizuotą procedūrą	1	1, 2	IA _{IN}
b) Vaistų, kurių rinkodaros leidimas išduotas taikant nacionalinę procedūrą		2	IB
Sąlygos			
1. EMEA užbaigė naujo pavadinimo priimtumo patikrą ir jos rezultatas teigiamas.			
Dokumentai			
1. EMEA naujo (sugalvotojo) pavadinimo priėmimo rašto kopija.			
2. Patikslinta informacija apie vaistą.			
A.3. Veikliosios medžiagos pavadinimo keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Sąlygos			
1. Veiklioji medžiaga turi likti tokia pat.			
2. Maistinių gyvūnų rūšims skirtų veterinarinių vaistų atveju prieš atliekant šį keitimą naujas pavadinimas paskelbtas Reglamente (EB) Nr. 470/2009.			
Dokumentai			
1. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) pavadinimo priėmimo įrodymas arba tarptautinių nepatentuoat pavadinimų (INN) sąrašo kopija. Dėl žolinių vaistų – deklaracija, kad pavadinimas atitinka Rekomendacijas dėl žolinių vaistų kokybės ir (tradicinių) žolinių vaistų sudėtyje esančių žolinių medžiagų ir žolinių preparatų deklaravimo gaires.			
2. Patikslinta informacija apie vaistą.			
A.4. Veikliosios medžiagos ar veikliosios medžiagos gamyboje naudojamų pradinių medžiagų, reagentų ar tarpinių medžiagų (jeigu nurodyta produkto dokumentų rinkinyje) gamintojo (įskaitant, kai tinka, kokybės kontrolės vietas) arba tiekėjo pavadinimo ir (arba) adreso keitimas, kai į patvirtintą dokumentų rinkinį neįtrauktas joks Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1, 2, 3	IA
Sąlygos			
1. Gamybos vieta ir visos gamybos operacijos turi likti tokios pačios.			
Dokumentai			
1. Atitinkamos oficialios įstaigos (pvz., prekybos rūmų) oficialus dokumentas, kuriame minimas naujas pavadinimas ir (arba) adresas.			
2. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).			
3. Jeigu keičiamas pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo pavadinimas, atnaujintas „sutikimas“.			
A.5. Gatavo produkto gamintojo pavadinimo ir (arba) adreso keitimas (įskaitant kokybės kontrolės vietas)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Gamintojas, atsakingas už partijos išleidimą	1	1, 2	IA _{IN}

b) Visi kiti	1	1, 2	IA
Sąlygos			
1. Gamybos vieta ir visos gamybos operacijos turi likti tokios pačios.			
Dokumentai			
1. Pakeisto gamybos leidimo kopija (jeigu yra) arba atitinkamos oficialios įstaigos (pvz., prekybos rūmų arba, jeigu tokių nėra, reguliavimo agentūros) oficialus dokumentas, kuriame minimas naujas pavadinimas ir (arba) adresas.			
2. Jeigu taikoma, atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu), įskaitant atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.			
A.6. ATC kodo (ATC Vet kodo) keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1, 2	IA
Sąlygos			
1. Keitimas galimas po to, kai PSO suteikia arba pakeičia ATC kodą (suteikiamas arba pakeičiamas ATC Vet kodas).			
Dokumentai			
1. (PSO) priėmimo įrodymas arba ATC (Vet) kodų sąrašo kopija.			
2. Patikslinta informacija apie vaistą.			
A.7. Gamybos vietų išbraukimas (įskaitant veikliosios medžiagos, tarpinio ar gatavo produkto gamybos vietą, pakavimo vietą, už partijos išleidimą atsakingą gamintoją, vietą, kur atliekama partijos kontrolė, arba pradinių medžiagų, reagentų ar pagalbinių medžiagų tiekėją (jeigu paminėta dokumentų rinkinyje)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1, 2	1, 2	IA
Sąlygos			
1. Turėtų likti bent viena vieta (gamintojas), kuriai (kuriam) anksčiau suteiktas leidimas, kurioje būtų atliekama (kuris atliktų) tokia pat funkcija (tokią pat funkciją) kaip išbraukiama vieta (-os) (išbraukiamas gamintojas (-ai)).			
2. Išbraukimas neturėtų būti atliekamas dėl kritinių su gamyba susijusių trūkumų.			
Dokumentai			
1. Paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje turėtų būti aiškiai nurodyti „dabartiniai“ ir „siūlomi“ gamintojai, kaip išvardyta paraiškos formos (IA dalies) 2.5 skirsnyje.			
2. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu), įskaitant atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.			

B. KOKYBĖS KEITIMAS

B.I. VEIKLIOJI MEDŽIAGA

B.I.a. Gamyba

B.I.a.1. Veikliosios medžiagos gamybos procese naudojamos pradinės medžiagos (reagentų, tarpinių medžiagų) gamintojo keitimas arba veikliosios medžiagos gamintojo keitimas (įskaitant, kai tinka, kokybės kontrolės vietas), jeigu patvirtintame dokumentų rinkinyje nėra Europos farmakopėjos tinkamumo sertifikato	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Siūlomas gamintojas priklauso tai pačiai farmacijos grupei, kaip ir šiuo metu patvirtintas gamintojas	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Naujo veikliosios medžiagos gamintojo įrašymas, paremtas pagrindiniu veikliosios medžiagos sąrašu			II

c) Siūlomas gamintojas taiko iš esmės kitokį sintezės būdą ar gamybos sąlygas ir dėl to gali pasikeisti svarbios veikliosios medžiagos kokybės charakteristikos, kaip antai kokybinės ir (arba) kiekybinės priemaišų charakteristikos, kurias būtina vertinti, ar fizikocheminės savybės, darančios poveikį biologiniam įsisavinimui			II
d) Naujas medžiagos gamintojas, kai būtina įvertinti jo virusinį saugumą ir (arba) USE riziką			II
e) Keitimas susijęs su biologine veikliąja medžiaga arba biologinio (imunologinio) produkto gamyboje naudojama pradine medžiaga (reagentais, tarpine medžiaga)			II
f) Veikliosios medžiagos kokybės kontrolės tyrimo parengimo keitimas – vietos, kurioje atliekama partijos kontrolė (tyrimas) pakeitimas arba naujos tokios vietos įrašymas	2, 4	1, 5	IA

Sąlygos

1. Pradinių medžiagų ir reagentų specifikacijos (įskaitant gamybos proceso metu taikomas kontrolės priemones, visų medžiagų analizės metodus) tapatos jau patvirtintosioms. Tarpinių medžiagų ir veikliųjų medžiagų specifikacijos (įskaitant gamybos proceso metu taikomas kontrolės priemones, visų medžiagų analizės metodus), paruošimo metodas (įskaitant partijos dydį) ir išsamus sintezės būdas yra tapatūs jau patvirtintiems.
2. Veiklioji medžiaga nėra biologinė (imunologinė) medžiaga ar sterili.
3. Jeigu procese naudojamos žmogaus arba gyvūninės kilmės medžiagos, gamintojas negali naudotis jokio naujo tiekėjo paslaugomis, jeigu tokį tiekėją būtina įvertinti dėl virusinio saugumo ar atitikties galiojančioms *Rekomendacijoms dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo*.
4. Sėkmingai atliktas metodų perkėlimas iš senosios vietos į naująją.

Dokumentai

1. Jeigu taikoma, atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
2. Rinkodaros leidimo turėtojo arba, jei taikoma, pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo deklaracija, kad veikliosios medžiagos ir jos gamybos procese naudojamų pradinių medžiagų (reagentų, tarpinių medžiagų) (jei taikoma) sintezės būdas (arba, žolinių vaistų atveju, tam tikrais atvejais paruošimo būdas, geografinė kilmė, žolinio vaisto gamyba ir gamybos būdas), kokybės kontrolės procedūros ir specifikacijos yra tokios pat, kaip jau patvirtintosios.
3. Kiekvieno naujo medžiagos šaltinio USE Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimas arba, jei taikoma, dokumentais pagrįsti įrodymai, kad kompetentinga institucija anksčiau įvertino konkretų USE riziką turinčios medžiagos šaltinį ir įrodyta, kad jis atitinka galiojančias *Rekomendacijas dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo*. Be kita ko, turėtų būti pateikta tokia informacija: gamintojo pavadinimas, rūšys ir audiniai, iš kurių gaunama medžiaga, gyvūnų šaltinių kilmės šalis, medžiagos naudojimas ir ankstesnis priėmimas. Jeigu taikoma centralizuota procedūra, ši informacija turėtų būti įtraukta į atnaujintą USE A lentelę (ir, jei tinka, B lentelę).
4. Partijos analizės duomenys (lyginamosios lentelės formatu) apie bent dvi (būtinausia bandomoji apimtis) veikliosios medžiagos partijas iš dabartinio (-ių) ir siūlomo (-ų) gamintojo (-ų) (viety).
5. Paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje turėtų būti aiškiai nurodyti „dabartiniai“ ir „siūlomi“ gamintojai, kaip išvardyta paraiškos formos (IA dalies) 2.5 skirsnyje.
6. Kiekvieno paraiškoje išvardyto gamybos leidimo turėtojo, naudojančio veikliąją medžiagą kaip pradinę medžiagą, kvalifikuoto asmens deklaracija ir kiekvieno paraiškoje išvardyto gamybos leidimo turėtojo, atsakingo už partijos išleidimą, kvalifikuoto asmens deklaracija. Šiose deklaracijose turėtų būti nustatyta, kad paraiškoje nurodytas (-i) veikliosios medžiagos gamintojas (-ai) veikia laikydamasis (-iesi) išsamių pradinių medžiagų geros gamybos praktikos gairių. Tam tikromis aplinkybėmis gali būti priimtina pateikti vieną deklaraciją – žr. B.II.b.1 sąlygų keitimo pastabą.
7. Kai tinka, veikliosios medžiagos gamintojo įsipareigojimas pranešti rinkodaros leidimo turėtojui apie visą veikliosios medžiagos gamybos proceso, specifikacijų ir tyrimo procedūrų keitimą.

B.I.a.2. Veikliosios medžiagos gamybos proceso keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis veikliosios medžiagos gamybos proceso keitimas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Esminis veikliosios medžiagos gamybos proceso keitimas, kuris gali daryti didelį poveikį vaisto kokybei, saugumui ar veiksmingumui			II
c) Keitimas susijęs su biologine (imunologine) medžiaga ar kitokios cheminio būdu išgautos medžiagos naudojimu biologinio (imunologinio) vaisto gamyboje ir nėra susijęs su protokolu			II
d) Keitimas susijęs su žoliniu vaistu ir keičiasi geografinė kilmė, gamybos būdas arba gamyba			II
e) Neesminis pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo nepildomosios dalies keitimas		1, 2, 3, 4	IB

Sąlygos

1. Jokio nepageidaujimų kokybinių ir kiekybinių priemaišų charakteristikų ar fizikocheminių savybių keitimo.
2. Sintezės būdas išlieka toks pat, t. y. tarpinės medžiagos išlieka tokios pat ir procese nenaudojama jokių naujų reagentų, katalizatorių ar tirpiklių. Žolinių vaistų atveju žolinės medžiagos geografinė kilmė, gamyba ir gamybos būdas išlieka tokie pat.
3. Veikliosios medžiagos ar tarpinių medžiagų specifikacijos lieka nepakitusios.
4. Keitimas išsamiai aprašytas pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo pildomoje (pareiškėjo) dalyje, jei taikoma.
5. Veiklioji medžiaga nėra biologinė (imunologinė) medžiaga.
6. Keitimas nesusijęs su žolinio vaisto geografine kilmė, gamybos būdu ar gamyba.
7. Keitimas nesusijęs su pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo nepildomąja dalimi.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu) ir patvirtinto pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo (jeigu taikoma) pakeitimas, įskaitant tiesioginį dabartinio proceso ir naujojo proceso palyginimą.
2. Bent dviejų partijų (būtiniausia bandomoji apimtis), pagamintų pagal galiojantį patvirtintą ir siūlomą procesą, partijos analizės duomenys (lyginamosios lentelės formatu).
3. Patvirtintų veikliosios medžiagos specifikacijų kopija.
4. Rinkodaros leidimo turėtojo arba, jei taikoma, pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo deklaracija, kad kokybinės ir kiekybinės priemaišų charakteristikos ar fizikocheminės savybės nesikeičia, sintezės būdas išlieka toks pat, o veikliosios medžiagos ar tarpinių medžiagų specifikacijos nesikeičia.

Pastaba dėl B.I.a.2.b. Cheminių veikliųjų medžiagų atveju tai susiję su esminiu sintezės būdo ar gamybos sąlygų keitimu, dėl kurio gali pasikeisti svarbios veikliosios medžiagos kokybės charakteristikos, kaip antai kokybinės ir (arba) kiekybinės priemaišų charakteristikos, kurias būtina vertinti, ar fizikocheminės savybės, darančios poveikį biologiniam įsisavinimui.

B.I.a.3. Veikliosios medžiagos arba tarpinės medžiagos partijos dydžio keitimas (įskaitant partijos apimčių intervalą)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Ne daugiau kaip dešimteriopai, palyginti su galiojančia patvirtinta partijos apimtimi	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Mažinant apimtį	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Dėl keitimo būtina įvertinti biologinės (imunologinės) veikliosios medžiagos palyginamumą			II
d) Padidinimas daugiau kaip dešimteriopai, palyginti su galiojančia patvirtinta partijos apimtimi		1, 2, 3, 4	IB

e) Biologinei (imunologinei) veikliajai medžiagai taikoma apimtis didinama (mažinama) nekeičiant proceso (pvz., dubliuojant liniją)	1, 2, 3, 4	IB
--	-------------------	-----------

Sąlygos

1. Visas gamybos metodų keitimas yra būtinas dėl apimties didinimo ar mažinimo, pvz., dėl įvairaus dydžio įrangos naudojimo.
2. Dėl siūlomos partijos apimties reikėtų turėti bent dviejų partijų tyrimo rezultatus, atitinkančius specifikacijas.
3. Susijęs produktas nėra biologinis (imunologinis) vaistas.
4. Keitimas neturi nepageidaujamo poveikio proceso atkuriamumui.
5. Keitimas neturėtų būti atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių arba dėl stabilumo.
6. Veikliosios medžiagos (tarpinių medžiagų) specifikacijos lieka tokios pat.
7. Veiklioji medžiaga nėra sterili.
8. Galiojanti patvirtinta partijos apimtis nebuvo patvirtinta teikiant pranešimą apie IA tipo sąlygų keitimą.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
2. Tirtų partijų, kurių apimtis atitinka siūlomąją, partijos numeriai.
3. Bent vienos atitinkamai veikliosios arba tarpinės medžiagos gamybinės apimties partijos, pagamintos laikantis ir galiojančių patvirtintų, ir siūlomų apimčių, partijos analizės duomenys (lyginamosios lentelės formatu). Paprašius turėtų būti pateikti partijos duomenys apie kitas dvi visos gamybinės apimties partijas, o rinkodaros leidimo turėtojas turėtų pranešti apie nustatytus specifikacijų neatitikimus, jei jų yra (kartu nurodydamas siūlomas priemones).
4. Patvirtintų veikliosios medžiagos (ir tarpinės medžiagos, jei taikoma) specifikacijų kopija.
5. Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo deklaracija, kad gamybos metodų keitimas yra būtinas dėl apimties didinimo ar mažinimo, pvz., dėl įvairaus dydžio įrangos naudojimo, kad keitimas nedaro nepageidaujamo poveikio proceso atkuriamumui, kad jis atliekamas ne dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių arba dėl stabilumo ir kad veikliosios medžiagos (tarpinių medžiagų) specifikacijos išlieka tokios pat.

B.I.a.4. Gamybos proceso metu atliekamų tyrimų arba nustatytų ribų, taikomų gaminant veikliąją medžiagą, keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Gamybos proceso metu taikomų ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Papildymas nauju gamybos proceso metu atliekamu tyrimu ir ribomis	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Nesvarbaus gamybos proceso metu atliekamo tyrimo išbraukimas	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Patvirtintų gamybos proceso metu taikomų tyrimo ribų išplėtimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai veikliosios medžiagos kokybei			II
e) Gamybos proceso metu atliekamo tyrimo išbraukimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai veikliosios medžiagos kokybei			II
f) Papildymas gamybos proceso metu atliekamu tyrimu arba gamybos proceso metu atliekamo tyrimo pakeitimas dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 6	IB

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu prisiimto išipareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas.
2. Keitimas nėra atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių, pvz., naujos netinkamos priemonės; bendrų priemonių ribų keitimo.
3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat arba tyrimo procedūros keitimas yra neesminis.

5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
6. Naujasis tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį biologinei veikliajai medžiagai taikomas biologinis reagentas (neapima standartinių farmakopėjinių mikrobiologinių metodų).

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų gamybos proceso metu atliekamų tyrimų lyginamoji lentelė.
3. Išsami informacija apie visus naujus farmakopėje nenustatytus analizės metodus ir tinkamumo patvirtinimo duomenys, kai tinka.
4. Dviejų veikliosios medžiagos gamybinės apimties partijų (trijų gamybinės apimties partijų, jeigu tai biologinė medžiaga, nebent būtų pagrįsta kitaip) partijos analizės duomenys apie visus specifikacijos parametrus.
5. Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
6. Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo naujo gamybos metu taikomo tyrimo ir ribų pagrindimas.

B.I.a.5. Sezoninės, ikipandeminės ar pandeminės vakcinos nuo žmogaus gripo viruso veikliosios medžiagos keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Sezoninės, ikipandeminės ar pandeminės vakcinos nuo žmogaus gripo viruso štamo(-ų) pakeitimas			II

B.I.b. Veikliosios medžiagos kontrolė

B.I.b.1. Veikliosios medžiagos, pradinės medžiagos (tarpinių medžiagų, reagentų), naudojamos veikliosios medžiagos gamybos procese, specifikacijos parametru ir (arba) ribų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Vaistų, kuriems taikomas oficialus partijos išleidimas, specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Specifikacijos papildymas nauju specifikacijos parametru, kartu pridodant atitinkamą jo tyrimo metodą	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Nesvarbaus specifikacijos parametro išbraukimas (pvz., pasenusio parametro išbraukimas)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Specifikacijos parametro išbraukimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai veikliosios medžiagos ir (arba) gatavo produkto kokybei			II
f) Keitimas, nesusijęs su patvirtintų veikliosios medžiagos specifikacijos ribų intervalu			II
g) Pradinių (tarpinių) medžiagų patvirtintų specifikacijų ribų išplėtimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai veikliosios medžiagos ir (arba) gatavo produkto kokybei			II
h) Papildymas specifikacijos parametru arba specifikacijos parametro pakeitimas (išskyrus biologinę ar imunologinę medžiagą) dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu prisiimto išpareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas.
2. Keitimas nėra atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių, pvz., naujos netinkamos priemonės; bendrų priemonių ribų keitimo.

3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat arba tyrimo procedūros keitimas yra neesminis.
5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
6. Tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį biologinei veikliajai medžiagai taikomas biologinis reagentas (neapima standartinių farmakopėjinių mikrobiologinių metodų).
7. Keitimas nesusijęs su genotoksiška priemaiša.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų specifikacijų lyginamoji lentelė.
3. Išsami informacija apie visus naujus analizės metodus ir, kai tinka, tinkamumo patvirtinimo duomenys.
4. Dviejų atitinkamos medžiagos gamybinės apimties partijų (trijų gamybinės apimties partijų, jeigu tai biologinės medžiagos, nebent būtų pagrįsta kitaip) partijos analizės duomenys apie visus specifikacijos parametrus.
5. Tam tikrais atvejais lyginamieji gatavo produkto tirpimo charakteristikų duomenys, nustatyti ištyrus bent vieną bandomąją partiją, kurios sudėtyje yra dabartinę ir siūlomą specifikaciją atitinkančios veikliosios medžiagos. Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.
6. Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
7. Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo naujo specifikacijos parametro ir ribų pagrindimas.

B.I.b.2. Veikliosios medžiagos arba veikliosios medžiagos gamybos procese naudojamos pradinės medžiagos (reagento, tarpinės medžiagos) tyrimo procedūros keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis patvirtintos tyrimo procedūros keitimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Veikliosios medžiagos arba pradinės medžiagos (reagento, tarpinės medžiagos) tyrimo procedūros išbraukimas, jeigu jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą	7	1	IA
c) Kitas reagento, kuris nedaro didelio poveikio bendrai veikliosios medžiagos kokybei, tyrimo procedūros keitimas (įskaitant pakeitimą ar papildymą)	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Biologinio (imunologinio, imunocheminio) tyrimo metodo arba metodo, pagal kurį biologinei veikliajai medžiagai taikomas biologinis reagentas (pvz., peptidų žemėlapis, glikeminis žemėlapis ir kt.), keitimas (pakeitimas)			II
e) Kitas veikliosios medžiagos arba pradinės (tarpinės) medžiagos tyrimo procedūros keitimas (įskaitant pakeitimą ar papildymą)		1, 2	IB

Sąlygos

1. Remiantis atitinkamomis gairėmis atlikti atitinkami tinkamumo patvirtinimo tyrimai, kurie parodė, kad atnaujinta tyrimo procedūra yra bent lygiavertė ankstesniajai tyrimo procedūrai.
2. Bendros priemaišų ribinės vertės nesikeičia; nenustatyta jokių naujų netinkamų priemaišų.
3. Analizės metodas turėtų likti toks pat (pvz., keičiasi kolonėlės ilgis arba temperatūra, bet ne kolonėlės tipas ar metodas).
4. Tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį biologinei veikliajai medžiagai taikomas biologinis reagentas (neapima standartinių farmakopėjinių mikrobiologinių metodų).
5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
6. Veiklioji medžiaga nėra biologinė (imunologinė).
7. Specifikacijos parametrai jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą, ir ši procedūra nebuvo pridėta taikant pranešimą apie IA/IA(IN) tipo sąlygų keitimą.

Dokumentai

- Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, pateikiant analizės metodikos aprašymą, tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauką ir patikslintas priemaišų specifikacijas (jeigu taikoma).
- Lyginamojo tinkamumo patvirtinimo rezultatai arba, jeigu pagrįsta, lyginamosios analizės rezultatai, rodantys, kad dabartinis ir siūlomas tyrimai yra lygiaverčiai. Jeigu pridedama nauja tyrimo procedūra, šis reikalavimas netaikomas.

B.I.c. *Talpyklų uždarymo sistema*

B.I.c.1. Veikliosios medžiagos pirminės pakuotės keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Kokybinė ir (arba) kiekybinė sudėtis	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Sterilių ir neužšaldytų biologinių (imunologinių) veiklių medžiagų kokybinė ir (arba) kiekybinė sudėtis			II
c) Skystos veikliosios medžiagos (nesterilios)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Sąlygos

- Siūloma pakuotės medžiaga turi būti bent lygiavertė patvirtintai medžiagai, atsižvelgiant į atitinkamas jos savybes.
- Pradėti atitinkami ne mažiau kaip dviejų bandomosios arba gamybinės apimties partijų stabilumo tyrimai, atliekami remiantis Tarptautinės derinimo konferencijos (angl. ICH) nustatytais sąlygomis, ir įvertinti atitinkami stabilumo parametrai; pareiškėjas keitimo atlikimo metu turi ne mažiau kaip trijų mėnesių patenkinamus stabilumo duomenis. Tačiau jeigu siūloma pakuotė atsparesnė už esamą pakuotę, nereikalaujama, kad jau būtų trijų mėnesių stabilumo duomenų. Šie tyrimai turi būti užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus laikymo terminui (pakartotinio tyrimo laikotarpiui) būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.
- Sterilioms, skystoms ir biologinėms (imunologinėms) veikliosioms medžiagoms šis sąlygų keitimas netaikomas.

Dokumentai

- Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
- Atitinkami duomenys apie naują pakuotę (pvz., lyginamieji duomenys apie pralaidumą, pvz., O₂, CO₂, drėgmei), įskaitant patvirtinimą, kad medžiaga atitinka atitinkamus farmakopėjos reikalavimus ar Sąjungos teisės aktus dėl plastikinių medžiagų ir gaminių, besiliečiančių su maisto produktais.
- Tam tikrais atvejais turi būti pateikta įrodymų, kad tarp turinio ir pakuotės medžiagos nėra jokios sąveikos (pvz., nevyksta jokios siūlomos medžiagos sudedamųjų dalių migracijos į turinį ir dėl pakuotės neprarandama jokių produkto sudedamųjų dalių), be kita ko, pateikiant patvirtinimą, kad medžiaga atitinka atitinkamus farmakopėjos reikalavimus ar Sąjungos teisės aktus dėl plastikinių medžiagų ir gaminių, besiliečiančių su maisto produktais.
- Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo deklaracija, kad pradėti reikalaujami stabilumo tyrimai remiantis ICH nustatytais sąlygomis (nurodant susijusių partijų numerius) ir, jei tinka, kad pareiškėjas keitimo atlikimo metu turėjo reikalaujamus būtinausius patenkinamus stabilumo duomenis, ir kad pagal turimus duomenis nenustatyta jokių problemų. Taip pat turėtų būti užtikrinta, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikti duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.
- Atitinkamų stabilumo parametrų stabilumo tyrimų, kurie atlikti pagal ICH nustatytas sąlygas su ne mažiau kaip dviem bandomosios ar gamybinės apimties partijomis ir apima ne trumpesnę nei trijų mėnesių laikotarpį, rezultatai ir patikrinimas, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikti duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam pakartotinio tyrimo laikotarpiui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.
- Jei taikoma, dabartinės ir siūlomos pirminės pakuotės specifikacijų palyginimas.

B.I.c.2. Veikliosios medžiagos pirminės pakuotės specifikacijos parametrų ir (arba) ribų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Specifikacijos papildymas nauju specifikacijos parametru, kartu pridedant atitinkamą jo tyrimo metodą	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Nesvarbaus specifikacijos parametro išbraukimas (pvz., pasenusio parametro išbraukimas)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Papildymas specifikacijos parametru arba specifikacijos parametro pakeitimas dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 6	IB

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu prisiimto išsipareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas, nebent jis įvertintas anksčiau ir sutarta įtraukti jį į paskesnę priemonę.
2. Keitimas neatliekamas dėl netikėtų įvykių, įvykusių pakuotės medžiagos gamybos metu ar veikliosios medžiagos laikymo metu.
3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat arba tyrimo procedūros keitimas yra neesminis.
5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų specifikacijų lyginamoji lentelė.
3. Išsami informacija apie visus naujus analizės metodus ir, kai tinka, tinkamumo patvirtinimo duomenys.
4. Dviejų pirminės pakuotės partijų analizės duomenys apie visus specifikacijos parametrus.
5. Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
6. Atitinkamai rinkodaros leidimo turėtojo arba pagrindinio veikliosios medžiagos sąrašo turėtojo naujo specifikacijos parametro ir ribų pagrindimas.

B.I.c.3. Veikliosios medžiagos pirminės pakuotės tyrimo procedūros keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis patvirtintos tyrimo procedūros keitimas	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Kitas tyrimo procedūros keitimas (įskaitant pakeitimą ar papildymą nauja procedūra)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Tyrimo procedūros išbraukimas, jeigu jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą	5	1	IA

Sąlygos

1. Remiantis atitinkamomis gairėmis atlikti atitinkami tinkamumo patvirtinimo tyrimai, kurie parodė, kad atnaujinta tyrimo procedūra yra bent lygiavertė ankstesniajai tyrimo procedūrai.
2. Analizės metodas turėtų likti toks pat (pvz., keičiasi kolonėlės ilgis arba temperatūra, bet ne kolonėlės tipas ar metodas).
3. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
4. Veiklioji medžiaga (gatavas produktas) nėra biologinė (-is) (imunologinė (-is)).
5. Tebėra specifikacijos parametru užregistruota tyrimo procedūra, ir ši procedūra nebuvo pridėta taikant pranešimą apie IA/IA(IN) tipo sąlygų keitimą.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), įskaitant analizės metodikos aprašymą ir tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauką.
2. Lyginamojo tinkamumo patvirtinimo rezultatai arba, jeigu pagrįsta, lyginamosios analizės rezultatai, rodantys, kad dabartinis ir siūlomas tyrimai yra lygiaverčiai. Jeigu pridėjama nauja tyrimo procedūra, šis reikalavimas netaikomas.

B.I.d. *Stabilumas*

B.I.d.1. Keitimas, susijęs su veikliosios medžiagos pakartotinio tyrimo laikotarpiu (laikymo laikotarpiu) ar laikymo sąlygomis, jeigu į patvirtintą dokumentų rinkinį neįtrauktas pakartotinio tyrimo laikotarpį apimantis Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Pakartotinio tyrimo laikotarpis (laikymo laikotarpiu)			
1. Sutrumpinimas	1	1, 2, 3	IA
2. Pakartotinio tyrimo laikotarpio pratęsimas remiantis stabilumo duomenų ekstrapoliacija ne pagal ICH gaires (*)			II
3. Biologinės (imunologinės) veikliosios medžiagos laikymo laikotarpio pratęsimas ne pagal patvirtintą stabilumo protokolą			II
4. Pakartotinio tyrimo laikotarpio (laikymo laikotarpio) pratęsimas ar nustatymas, pagrįstas tikralaikiais duomenimis		1, 2, 3	IB
b) Laikymo sąlygos			
1. Veikliosios medžiagos laikymo sąlygų keitimas į labiau ribojamąsias	1	1, 2, 3	IA
2. Biologinių (imunologinių) veikliųjų medžiagų laikymo sąlygų keitimas, jeigu neatlikti stabilumo tyrimai pagal galiojantį patvirtintą stabilumo protokolą			II
3. Veikliosios medžiagos laikymo sąlygų keitimas		1, 2, 3	IB

Sąlygos

1. Keitimas neturėtų būti atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių arba dėl stabilumo.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu). Be kita ko, turi būti pateikti tinkamų tikralaikinių bent dviejų (trijų, jeigu tai biologiniai vaistai) patvirtintoje pakavimo medžiagoje esančios veikliosios medžiagos bandomosios ar gamybinės apimties partijų stabilumo tyrimų, atliktų remiantis tinkamomis stabilumo gairėmis ir apimančių prašomo pakartotinio tyrimo laikotarpio trukmę ar prašomas laikymo sąlygas, rezultatai.
2. Patvirtinimas, kad stabilumo tyrimai atlikti pagal galiojantį patvirtintą protokolą. Tyrimai turi parodyti, kad tebeatitinkamos sutartos atitinkamos specifikacijos.
3. Patvirtintų veikliosios medžiagos specifikacijų kopija.

(*) *Pastaba.* Biologinei (imunologinei) veikliajai medžiagai pakartotinio tyrimo laikotarpis netaikomas.

B.I.e. *Tyrimo apimtis*

B.I.e.1. Naujos tyrimo apimties nustatymas arba patvirtintos veikliosios medžiagos tyrimo apimties išplėtimas, susijęs su	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) viena atskira veikliosios medžiagos gamybos proceso operacija, įskaitant dėl tokio tyrimo apimties nustatymo ar išplėtimo nustatomas gamybos proceso metu taikomas kontrolės priemonės ir (arba) tyrimo procedūras		1, 2, 3	II
b) pradinių medžiagų (reagentų, tarpinių medžiagų) ir (arba) veikliosios medžiagos tyrimo procedūromis		1, 2, 3	II

Dokumentai

1. Tyrimo apimtis nustatyta pagal atitinkamas Europos ir tarptautines mokslines gaires. Produkto, proceso ir analizės plėtros tyrimų rezultatai (pvz., turi būti ištirta tyrimo apimtį formuojančių įvairių parametrų sąveika, įskaitant atitinkamai rizikos vertinimą ir daugiamačius tyrimus), kai tinka, įrodantys, kad užtikrintas sistemingas mechanistinis esminių požymių ir proceso parametrų, kuriuos taikant būtų užtikrinti kritiniai veikliosios medžiagos kokybiniai požymiai, supratimas.
2. Tyrimo apimties aprašymas lentelės formatu, nurodant kintamuosius (atitinkamai esminius požymius ir proceso parametrus) ir jų siūlomus intervalus.
3. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).

B.I.e.2. Su veikliąja medžiaga susijusio keitimo po patvirtinimo tvarkymo protokolo nustatymas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1, 2	II

Dokumentai

1. Išsamus siūlomo keitimo aprašymas.
2. Su veikliąja medžiaga susijęs keitimo tvarkymo protokolas.

B.I.e.3. Su veikliąja medžiaga susijusio patvirtinto keitimo tvarkymo protokolo panaikinimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1	IA _{IN}

Sąlygos

1. Su veikliąja medžiaga susijęs patvirtintas keitimo tvarkymo protokolas panaikinamas ne dėl netikėtų įvykių ar specifikacijos neatitinkančių rezultatų, įvykusių (nustatytų) įgyvendinant protokole apibūdintą keitimą.

Dokumentai

1. Siūlomo panaikinimo pagrindimas.

B.II. GATAVAS PRODUKTAS**B.II.a. Aprašas ir sudėtis**

B.II.a.1. Spaudmenų, reljefinių arba kitų žymenų keitimas ar papildymas (įskaitant pakeitimą) arba produktų žymėjimui naudojamo rašalo papildymas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Spaudmenų, reljefinių arba kitų žymenų keitimas	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Įrėžimo (perlaužimo) linijų, kuriomis siekiama padalyti į lygias dozes, keitimas		1, 2, 3	IB

Sąlygos

1. Gatavo produkto išleidimo ir laikymo termino specifikacijos išlieka tokios pat (išskyrus išvaizdą).
2. Kiekvienas naujas rašalas privalo atitikti atitinkamus farmacijos teisės aktus.
3. Įrėžimo (perlaužimo) linijos neskirtos padalyti į lygias dozes

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu), be kita ko, pateikiant išsamų dabartinės ir naujos išvaizdos brėžinį arba rašytinį aprašymą ir atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.
2. Gatavo produkto pavyzdžiai, jeigu taikoma (žr. dokumento „Informacija pareiškėjams“ skirsnį apie reikalavimus pavyzdžiams valstybėse narėse).
3. Atitinkamų Europos farmakopėjos tyrimų rezultatai, įrodantys charakteristikų (teisingo dozavimo) lygiavertiškumą.

B.II.a.2. Farmacinės formos pavidalo ar matmenų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Veikliąją medžiagą greitai atpalaiduojančios tabletės, kapsulės, žvakutės ir pesarai	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Skrandžio sultims atsparios, modifikuotai arba lėčiau veikliąją medžiagą atpalaiduojančios farmacinės formos ir įrėžtos tabletės, kurias galima padalyti į lygias dozes		1, 2, 3, 4, 5	IB

Sąlygos

1. Jei tinkama, naujos formulės produkto tirpimo charakteristikos lyginamos su senojo produkto. Iširti žolinių vaistų tirpimą gali būti neįmanoma, todėl lyginamas naujojo ir senojo produkto skilimo laikas.
2. Produkto išleidimo ir laikymo termino specifikacijos išlieka tokios pat (išskyrus matmenis).
3. Kokybinė ar kiekybinė sudėtis ir vidutinė masė lieka nepakitusi.
4. Keitimas nesusijęs su įrėžta tablete, kurią galima padalyti į lygias dozes.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, pateikiant išsamų dabartinės ir siūlomos formos brėžinį ir atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.
2. Bent vienos dabartinių ir siūlomų matmenų bandomosios partijos palyginamieji tirpimo duomenys (jokių esminių skirtumų dėl palyginamumo, žr. atitinkamas (žmonėms skirtų ar veterinarinių vaistų) biologinio įsisavinimo gaires). Žolinio vaisto atveju gali būti priimtina pateikti palyginamuosius skilimo duomenis.
3. Pagrindimas, kodėl nepateikiamas naujas biologinio lygiavertiškumo tyrimas pagal atitinkamas (žmonėms skirtų vaistų, veterinarinių vaistų) biologinio įsisavinimo gaires.
4. Gatavo produkto pavyzdžiai, jeigu taikoma (žr. dokumento „Informacija pareiškėjams“ skirsnį apie reikalavimus pavyzdžiams valstybėse narėse).
5. Atitinkamų Europos farmakopėjos tyrimų rezultatai, įrodantys charakteristikų (teisingo dozavimo) lygiavertiškumą.

B.II.a.3. Gatavo produkto sudėties (pagalbinių medžiagų) keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Skonio (aromato) suteikimo sistemos arba dažymo sistemos sudedamųjų dalių keitimas			
1. Papildymas, išbraukimas arba pakeitimas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Padidinimas ar sumažinimas	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Peroraliniai biologiniai veterinariniai vaistai, kuriems svarbi dažymo ar skonio (aromato) suteikimo priemonė, kad tikslinės gyvūnų rūšys juos vartotų			II
b) Kitos pagalbinės medžiagos			
1. Bet kokie neesminiai gatavo produkto kiekybinės sudėties patikslinimai pagalbinių medžiagų atžvilgiu	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Vienos ar daugiau pagalbinių medžiagų kokybinis ar kiekybinis keitimas, galintis daryti didelį poveikį vaisto saugumui, kokybei ar veiksmingumui			II
3. Keitimas, susijęs su biologiniu (imunologiniu) produktu			II
4. Bet kokia nauja pagalbinių medžiaga, kuriai gaminti naudojamos žmogaus ar gyvūninės kilmės medžiagos, kurių virusinio saugumo duomenys ar USE rizika turi būti įvertinami			II

5. Keitimas, kurį pagrindžia biologinio lygiavertiskumo tyrimas			II
6. Vienos pagalbinės medžiagos pakeitimas tokias pat funkcines charakteristikas turinčia palyginama pagalbine medžiaga tokiu pat lygmeniu		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Sąlygos

1. Farmacinės formos funkcinės savybės, pvz., skilimo laikas, tirpimo charakteristikos, nesikeičia.
2. Bet koks neesminis sudėtinės medžiagos keitimas, siekiant išsaugoti bendrą masę, turėtų būti atliekamas pasitelkiant pagalbinę medžiagą, kuri šiuo metu sudaro didžiąją gatavo produkto sudėties dalį.
3. Gatavo produkto specifikacija atnaujinta tik išvaizdos (kvapo, skonio) atžvilgiu ir, jei tinka, išbrauktas identifikavimo tyrimas.
4. Pradėti stabilumo tyrimai laikantis ICH nustatytų sąlygų (nurodant partijų numerius) ir atitinkami stabilumo parametrai įvertinti ištyrus bent dvi bandomosios apimties ar pramoninės apimties partijas, (IA tipo sąlygų keitimo atlikimo metu arba pranešimo apie IB tipo sąlygų keitimą teikimo metu) pareiškėjas turi bent trijų mėnesių patenkinamus stabilumo duomenis, o stabilumo charakteristikos panašios į šiuo metu registruotąsias. Patikinama, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų. Be to, jei tinka, turėtų būti atliktas fotostabilumo tyrimas.
5. Visos naujos siūlomos sudedamosios dalys turi atitikti atitinkamas direktyvas (pvz., direktyvas 94/36/EB ir 2008/128/EB dėl naudoti maisto produktuose skirtų dažiklių ir Direktyvą 88/388/EEB dėl kvapiųjų medžiagų).
6. Naujosios sudedamosios dalys nėra gaminamos naudojant žmogaus arba gyvūninės kilmės medžiagas, kurių virusinio saugumo duomenys ar atitiktis galiojančioms *Rekomendacijoms dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo* turi būti įvertinami.
7. Jei taikoma, keitimas nedaro poveikio stiprumo dydžių diferencijavimui ir nedaro neigiamo poveikio pediatriinių formų skonio priimtinumui.
8. Naujo produkto tirpimo charakteristikos, nustatytos ištyrus bent dvi bandomosios apimties partijas, lyginamos su atitinkamomis senojo produkto charakteristikomis (jokių esminių skirtumų dėl palyginamumo, žr. atitinkamas (žmonėms skirtų ar veterinarinių vaistų) biologinio įsisavinimo gaires). Žolinių vaistų atveju, kai ištirti tirpimą gali būti neįmanoma, su senuoju produktu lyginamas naujojo produkto skilimo laikas.
9. Keitimas nėra atliekamas dėl stabilumo problemų ir (arba) dėl jo neturėtų atsirasti galimų saugumo problemų, t. y. stiprumo dydžių diferencijavimo.
10. Susijęs produktas nėra biologinis (imunologinis) vaistas.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, kai tinka, nurodant visų naujų dažiklių identifikavimo metodą ir atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.
2. Deklaracija, kad pradėti reikalaujami stabilumo tyrimai laikantis ICH nustatytų sąlygų (nurodant susijusių partijų numerius) ir, jei tinka, kad keitimo atlikimo metu pareiškėjas turėjo reikalaujamus būtiniausias patenkinamus stabilumo duomenis, ir kad pagal turimus duomenis nenustatyta jokių problemų. Taip pat turėtų būti patikinta, kad šie tyrimai bus užbaigti, ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.
3. Atitinkamų stabilumo parametrų stabilumo tyrimų, kurie atliekami laikantis ICH nustatytų sąlygų su bent dviem bandomosios ar gamybinės apimties partijomis ir apima mažiausiai trijų mėnesių laikotarpį, rezultatai ir patikinimas, kad šie tyrimai bus užbaigti, ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant teikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.
4. Naujo produkto pavyzdys, jeigu taikoma (žr. dokumento „Informacija pareiškėjams“ skirsnį apie reikalavimus pavyzdžiams valstybėse narėse).
5. Kiekvienos naujos gyvūninės kilmės sudedamosios dalies, kuriai gali grėsti USE rizika, Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimas arba, jei taikoma, dokumentais pagrįsti įrodymai, kad kompetentinga institucija anksčiau įvertino konkretų USE riziką turinčios medžiagos šaltinį, ir įrodyta, kad jis atitinka galiojančių *Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo* taikymo sritį. Be kita ko, apie kiekvieną tokią medžiagą turėtų būti pateikta tokia informacija: gamintojo pavadinimas, rūšys ir audiniai, iš kurių gaunama medžiaga, gyvūnų šaltinių kilmės šalis ir medžiagų naudojimas.

Jeigu taikoma centralizuota procedūra, ši informacija turėtų būti įtraukta į atnaujintą USE A lentelę (ir, jei tinka, B lentelę).

6. Prireikus, duomenys, įrodantys, kad naujoji pagalbinė medžiaga netrukdo taikant gatavo produkto specifikacijų tyrimo metodus.
7. Pateikiant atitinkamus vaisto kūrime duomenis (įskaitant stabilumo aspektus ir tam tikrais atvejais duomenis apie antimikrobinę apsaugą) turi būti pagrįstas pagalbinių medžiagų ir pan. keitimas (pasirinkimas).
8. Dėl kietųjų dozės formų pateikiami lyginamieji tirpimo charakteristikų duomenys, nustatyti ištyrus bent dvi naujosios ir senosios sudėties gatavo produkto bandomosios apimties partijas. Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.
9. Pagrindimas, kodėl nepateikiamas naujas biologinio lygiavertiškumo tyrimas pagal galiojančias *Rekomendacijas dėl biologinio įsisavinimo ir biologinio lygiavertiškumo tyrimo*.
10. Dėl veterinarinių vaistų, skirtų duoti maistui vartojamų rūšių gyvūnams, turi būti pateiktas įrodymas, kad pagalbinė medžiaga klasifikuojama pagal 2009 m. gegužės 6 d. Europos Parlamento ir Tarybos reglamento (EB) Nr. 470/2009, nustatančio Bendrijos farmakologiškai aktyvių medžiagų leistinių liekanų kiekių nustatymo gyvūninės kilmės maisto produktuose tvarką, panaikinančio Tarybos reglamentą (EEB) Nr. 2377/90 ir iš dalies keičiančio Europos Parlamento ir Tarybos direktyvą 2001/82/EB ir Europos Parlamento ir Tarybos reglamentą (EB) Nr. 726/2004, 14 straipsnio 2 dalies c punktą, arba, jeigu ne, pagrindimas, kad pagalbinė medžiaga nepasidarys farmakologiniu aktyvumu tiksliniam gyvūnui skiriamoje dozėje.

B.II.a.4. Peroralinių dozės formų dangos masės arba kapsulių apvalkalo masės keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Kietosios peroralinės farmacinės formos	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Skrandžio sultims atsparios, modifikuotai arba lėčiau veikliąją medžiagą atpalaiduojančios farmacinės formos, kai danga yra lemiamas atpalaidavimo mechanizmo veiksnys			II

Sąlygos

1. Naujo produkto tirpimo charakteristikos, nustatytos remiantis ne mažiau kaip dviejų bandomosios apimties partijų tyrimo rezultatais, lyginamas su senojo produkto tirpimo charakteristikomis. Iširti žolinių vaistų tirpimą gali būti neįmanoma, todėl su senuoju produktu lyginamas naujojo produkto skilimo laikas.
2. Danga nėra lemiamas atpalaidavimo mechanizmo veiksnys.
3. Gatavo produkto specifikacija atnaujinta tik masės ir matmenų, jei taikoma, atžvilgiu.
4. Pradėti bent dviejų bandomosios apimties arba gamybinės apimties partijų stabilumo tyrimai, atliekami remiantis atitinkamomis gairėmis, keitimo atlikimo metu pareiškėjas turi bent trijų mėnesių patenkinamus stabilumo duomenis ir užtikrinama, kad šie tyrimai bus užbaigti. Kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
2. Deklaracija, kad pradėti reikalaujami stabilumo tyrimai laikantis ICH nustatytų sąlygų (nurodant susijusių partijų numerius) ir, kai tinka, kad keitimo atlikimo metu pareiškėjas turėjo reikalaujamus būtiniausius patenkinamus stabilumo duomenis, ir kad pagal turimus duomenis nenustatyta jokių problemų. Taip pat turėtų būti patikinta, kad tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų. Be to, kai tinka, turėtų būti atliktas fotostabilumo tyrimas.

B.II.a.5. Vienadozio parenteralinio vaisto, kuris skirtas vartoti visas, koncentracijos keitimas, kai veikliosios medžiagos kiekis vienoje dozėje (t. y. stiprumas) išlieka toks pat	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
B.II.a.6. Tirpiklio (skiediklio) talpyklos pašalinimas iš pakeito	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1, 2	IB

Dokumentai

1. Išbraukimo pagrindimas, be kita ko, pateikiant pareiškimą apie alternatyvius būdus gauti tirpiklį (skiediklį), kaip reikalaujama siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą vaisto vartojimą.
2. Patikslinta informacija apie vaistą.

B.II.b. Gamyba

B.II.b.1. Gamybos vietos, kurioje vyksta dalis arba visas gatavo produkto gamybos procesas, pakeitimas arba papildymas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Pakavimo į antrinę pakuotę vieta	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) Pakavimo į pirminę pakuotę vieta	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Vieta, kurioje atliekama (-os) bet kokia (-ios) biologinių (imunologinių) vaistų gamybos operacija (-os), išskyrus partijos išleidimą, partijos kontrolę ir pakavimą į antrinę pakuotę			II
d) Vieta, kurioje būtina atlikti pirminį arba su konkrečiu produktu susijusį patikrinimą			II
e) Vieta, kurioje atliekama (-os) bet kokia (-ios) nesterilių vaistų gamybos operacija (-os), išskyrus partijos išleidimą, partijos kontrolę, pakavimą į pirminę ir antrinę pakuotę		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Vieta, kurioje atliekama (-os) bet kokia (-ios) sterilių vaistų, gaminamų taikant aseptinį metodą (išskyrus biologinius (imunologinius) vaistus) gamybos operacija (-os), išskyrus partijos išleidimą, partijos kontrolę ir pakavimą į antrinę pakuotę		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Sąlygos

1. Patenkinamai įvertintas patikrinimas, kurį per paskutinius trejus metus atliko vienos iš EEE valstybių narių arba atitinkamos valstybės, kuri su ES yra sudariusi veikiantį geros gamybos praktikos (GGP) savitarpio pripažinimo susitarimą (SPS), kontrolės tarnyba
2. Tinkamai patvirtinta vieta (skirta susijusios farmacinės formos ar produkto gamybai).
3. Susijęs produktas nėra sterilus produktas.
4. Kai tinka, pvz., dėl suspensijų ir emulsijų, yra tinkamumo patvirtinimo schema arba gamybos tinkamumo patvirtinimas naujojoje vietoje buvo sėkmingai atliktas remiantis einamuju protokolu ir pagaminus ne mažiau kaip tris gamybinės apimties partijas.
5. Susijęs produktas nėra biologinis (imunologinis) vaistas.

Dokumentai

1. Įrodymas, kad siūloma vieta tinkamai patvirtinta atitinkamai farmacinei formai ar produktui gaminti, t. y.:

dėl EEE teritorijoje esančios gamybos vietos: galiojančio gamybos leidimo kopija. Kai pradės veikti viešojo *EudraGMP* duomenų bazės versija, pakaks nuorodos į šią duomenų bazę;

dėl ne EEE esančios gamybos vietos, kai susijusi šalis ir ES sudariusios veikiantį GGP savitarpio pripažinimo susitarimą (SPS): atitinkamos kompetentingos institucijos per paskutinius trejus metus išduotas GGP pažymėjimas;

dėl ne EEE esančios gamybos vietos, kai tokio savitarpio pripažinimo susitarimo nėra: vienos iš EEE valstybių narių kontrolės tarnybos per paskutinius trejus metus išduotas GGP pažymėjimas. Kai pradės veikti viešojo *EudraGMP* duomenų bazės versija, pakaks nuorodos į šią duomenų bazę.
2. Kai tinka, reikėtų nurodyti tinkamumo patvirtinimo tyrime naudotų partijų numerius, atitinkamą partijos apimtį ir partijų (3) gamybos datą bei pateikti tinkamumo patvirtinimo duomenis arba reikėtų pateikti tinkamumo patvirtinimo protokolą (schemą).
3. Paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje turėtų būti aiškiai nustatyti „dabartiniai“ ir „siūlomi“ gatavo produkto gamintojai, kaip išvardyta paraiškos formos (IA dalies) 2.5 skirsnyje.
4. Jei tinka, patvirtintų išleidimo ir laikymo termino specifikacijų kopija.
5. Vienos gamybinės apimties partijos ir dviejų bandomosios apimties partijų, kurios pagamintos imituojant gamybos procesą (arba dviejų gamybinės apimties partijų) partijos analizės duomenys ir palyginamieji duomenys apie tris paskutines ankstesnėje vietoje pagamintas partijas; paprašius turėtų būti pateikti partijos duomenys apie kitas dvi gamybinės apimties partijas arba turėtų būti pranešta apie nustatytus specifikacijų neatitikimus, jei jų yra (kartu nurodant siūlomas priemones).

6. Dėl pusiau kietų ir skystų formų, kuriose veiklioji medžiaga yra neištirpusio pavidalo, turėtų būti pateikti tinkami tinkamumo patvirtinimo duomenys, įskaitant mikroskopinius dalelių pasiskirstymo pagal dydį atvaizdus ir morfologiją.
7. i) Jeigu naujoje gamybos vietoje veiklioji medžiaga naudojama kaip pradinė medžiaga, už partijos išleidimą atsakingos vietos kvalifikuotas asmuo pateikia deklaraciją, kad veiklioji medžiaga gaminama pagal Sąjungos priimtas išsamias pradinų medžiagų geros gamybos praktikos gaires.
- ii) Be to, jeigu naujoji gamybos vieta yra EEE ir veiklioji medžiaga joje naudojama kaip pradinė medžiaga, naujos gamybos vietos kvalifikuotas asmuo pateikia deklaraciją, kad naudojama veiklioji medžiaga gaminama pagal Sąjungos priimtas išsamias pradinų medžiagų geros gamybos praktikos gaires.
8. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
9. Jeigu gamybos vieta ir pakavimo į pirminę pakuotę vieta skirtingos, turėtų būti nurodytos vežimo ir betario laikymo sąlygos ir turėtų būti patvirtintas jų tinkamumas.

Pastabos. Keitimo EEE nepriklausančioje šalyje, kuri nėra sudariusi su ES veikiančio GGP savitarpio pripažinimo susitarimo, atveju arba naujos gamybos vietos tokioje šalyje atveju rinkodaros leidimų turėtojams rekomenduojama prieš pateikiant pranešimą pirmiausia pasikonsultuoti su atitinkamomis kompetentingomis institucijomis ir pateikti informaciją apie visus per paskutinius dvejus trejus metus atliktus EEE patikrinimus ir (arba) apie visus planuojamus EEE patikrinimus, be kita ko, nurodant patikrinimų datas, tikrinto produkto kategoriją ir priežiūros instituciją bei pateikiant visą kitą susijusią informaciją. Tai leis vienos iš valstybių narių kontrolės tarnybai paprasčiau pasirengti GGP patikrinimui, jeigu jo reikės.

Kvalifikuoto asmens deklaracijos dėl veikliųjų medžiagų

Gamybos leidimų turėtojai privalo kaip pradines medžiagas naudoti tik pagal GGP pagamintas veikliąsias medžiagas, taigi iš kiekvieno iš gamybos leidimų turėtojų, kurie naudoja veikliąją medžiagą kaip pradinę medžiagą, laukiama deklaracijos. Be to, už partijų sertifikavimą atsakingas kvalifikuotas asmuo prisiima bendrą atsakomybę už kiekvieną partiją, tad kai partijos išleidimo vieta skiriasi nuo pirmiau nurodytos vietos, iš kvalifikuoto asmens, atsakingo už partijų sertifikavimą, laukiama papildomos deklaracijos.

Daugeliu atvejų procese dalyvauja tik vienas gamybos leidimo turėtojas, todėl reikės tik vienos deklaracijos. Tačiau jeigu procese dalyvauja daugiau nei vienas gamybos leidimo turėtojas, užuot teikus daug deklaracijų gali būti priimtina pateikti vieną kvalifikuoto asmens pasirašytą deklaraciją. Tai bus priimtina, jeigu:

Deklaracijoje aiškiai pareikšta, kad ji pasirašyta visų susijusių kvalifikuotų asmenų vardu.

Susitarimai pagrįsti techniniu susitarimu, kaip apibūdinta GGP vadovo 7 skyriuje, ir deklaraciją teikiantis kvalifikuotas asmuo yra asmuo, kuris, kaip nustatyta susitarime, prisiima konkrečią atsakomybę už veikliosios medžiagos gamintojo(-ų) atitiktį GGP. Pastaba: kompetentingos institucijos gali tikrinti tokius susitarimus.

Pareiškėjams primenama, kad kvalifikuotas asmuo yra gamybos leidimo turėtojo žinioje pagal Direktyvos 2001/83/EB 41 straipsnį ir Direktyvos 2001/82/EB 45 straipsnį ir yra EEE teritorijoje. Taigi gamintojų trečiojoje šalyje įdarbintų darbuotojų, įskaitant darbuotojus SPS šalyse partnerėse, deklaracijos nepriimamos.

Pagal Direktyvos 2001/83/EB 46a straipsnio 1 dalį ir Direktyvos 2001/82/EB 50a straipsnio 1 dalį gamybą sudaro bendra ar dalinė gamyba, importas, padalijimas, pakavimas ar pateikimas prieš įtraukimą į vaisto sudėtį, įskaitant kartotinį pakavimą ar kartotinį ženklinį etikete, kurį atlieka platintojas.

Dėl kraujo ar kraujo komponentų deklaracijos nereikalaujama – jiems taikomi Direktyvos 2002/98/EB reikalavimai.

B.II.b.2. Partijos išleidimo parengimo ir gatavo produkto kokybės kontrolės (tyrimo) keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Vietos, kurioje vyksta partijos kontrolė (tyrimas) pakeitimas arba papildymas nauja	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Gamintojo, atsakingo už partijos išleidimą, pakeitimas arba papildymas nauju			
1. Neįskaitant partijos kontrolės (tyrimo)	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Įskaitant partijos kontrolę (tyrimą)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Įskaitant biologinio (imunologinio) produkto partijos kontrolę (tyrimą), o vienas iš toje vietoje taikomų tyrimo metodų yra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas			II

Sąlygos

1. Už partijos išleidimą atsakingas gamintojas turi būti įsikūręs EEE.
2. Vieta yra tinkamai patvirtinta.
3. Produktas nėra biologinis (imunologinis) vaistas.
4. Sėkmingai atliktas metodų perkėlimas iš senosios vietos į naująją arba į naująją tyrimų laboratoriją.

Dokumentai

1. Dėl EEE teritorijoje esančios vietos: pridedama gamybos leidimo(-ų) kopija; jeigu gamybos leidimų nėra – atitinkamos kompetentingos institucijos per paskutinius trejus metus išduotas atitikties GGP pažymėjimas.

Dėl ne EEE esančios gamybos vietos, kai susijusi šalis ir ES sudariusios veikiantį geros gamybos praktikos savitarpio pripažinimo susitarimą: atitinkamos kompetentingos institucijos per paskutinius trejus metus išduotas GGP pažymėjimas. Jeigu tokio susitarimo nėra, kompetentingos ES (EEE) institucijos per paskutinius trejus metus išduotas GGP pažymėjimas.

2. Paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje turėtų būti aiškiai nustatyti „dabartiniai“ ir „siūlomi“ gatavo produkto gamintojai, kaip išvardyta paraiškos formos (IA dalies) 2.5 skirsnyje.
3. Taikoma tik centralizuotai procedūrai: jeigu taikoma, naujojo asmens ryšiams EEE dėl produkto defektų ir susigrąžinimo kontaktiniai duomenys.
4. Už partijos sertifikavimą atsakingo kvalifikuoto asmens deklaracija, kurioje nurodoma, kad rinkodaros leidime nurodytas (-i) veikliosios medžiagos gamintojas (-ai) veikia laikydamasis (-iesi) išsamių pradinių medžiagų geros gamybos praktikos gairių. Tam tikromis aplinkybėmis gali būti priimtina pateikti vieną deklaraciją – žr. B.II.b.1 sąlygų keitimo pastabą.
5. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinarijoms vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), įskaitant atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.

B.II.b.3. Gatavo produkto gamybos proceso keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis greitai veikliąją medžiagą atpalaiduojančios kietos peroralinės dozės formos ar geriamųjų tirpalų gamybos proceso keitimas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Esminis gamybos proceso keitimas, kuris gali daryti didelį poveikį vaisto kokybei, saugumui ir veiksmingumui			II
c) Produktas yra biologinis (imunologinis) vaistas ir dėl keitimo būtina atlikti palyginamumo įvertinimą			II
d) Nestandartinio sterilizavimo pirminėje pakuotėje metodo nustatymas			II
e) Veikliajai medžiagai taikomo leistino pertekliaus nustatymas arba padidinimas			II
f) Neesminis vandeninių geriamųjų suspensijų gamybos proceso keitimas		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Sąlygos

1. Jokio kokybinio ir kiekybinio priemaišų charakteristikų ar fizikocheminių savybių keitimo.
2. Susijęs produktas nėra biologinis (imunologinis) ar žolinis vaistas.
3. Gamybos principas, įskaitant atskirus gamybos etapus, lieka toks pat, pvz., tarpinių medžiagų perdirbimas; nedaroma jokie kokie nors procese naudojamo pramoninio tirpiklio keitimo.
4. Šiuo metu registruotam procesui kontroliuoti turi būti taikomos atitinkamos gamybos proceso metu taikomos kontrolės priemonės, ir šioms kontrolės priemonėms nereikia jokio keitimo (ribų išplėtimo ar panaikinimo).
5. Gatavo produkto ar tarpinių produktų specifikacijos nepakitusios.
6. Taikant naują procesą turi būti gautas toks pat produktas visais kokybės, saugumo ir veiksmingumo atžvilgiais.
7. Pradėti atitinkami bent vienos bandomosios apimties ar gamybinės apimties partijos stabilumo tyrimai remiantis atitinkamomis gairėmis, o pareiškėjas turi ne mažiau kaip trijų mėnesių stabilumo duomenis. Patikinama, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikti duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinarijoms vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, pateikiant tiesioginį dabartinio proceso ir naujojo proceso palyginimą.

2. Dėl pusiau kietų ir skystų produktų, kuriuose veiklioji medžiaga yra neištirpusio pavidalo: tinkamas keitimo tinkamumo patvirtinimas, įskaitant mikroskopinius dalelių atvaizdus, kad būtų įmanoma patikrinti, ar esama matomų morfologijos pokyčių; palyginamieji pasiskirstymo pagal dydį duomenys, gauti taikant tinkamą metodą.
3. Dėl kietų dozės formų: vienos pavyzdinės gamybinės apimties partijos tirpimo charakteristikų duomenys ir trijų paskutinių ankstesnio proceso partijų lyginamieji duomenys; paprašius turėtų būti pateikti duomenys apie kitas dvi visos gamybinės apimties partijas arba turėtų būti pranešta apie nustatytus specifikacijų neatitikimus, jei jų yra (kartu nurodant siūlomas priemones). Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.
4. Pagrindimas, kodėl nepateikiamas naujas biologinio lygiavertiškumo tyrimas pagal atitinkamas (žmonėms skirtų vaistų, veterinarinių vaistų) biologinio įsisavinimo gaires.
5. Sterilizavimo proceso keitimo atveju turėtų būti pateikti tinkamumo patvirtinimo duomenys.
6. Patvirtintų išleidimo ir laikymo termino specifikacijų kopija.
7. Bent vienos partijos, pagamintos laikantis ir galiojančio patvirtinto, ir siūlomo proceso, partijos analizės duomenys (lyginamosios lentelės formatu). Paprašius turėtų būti pateikti partijos duomenys apie kitas dvi visos gamybinės apimties partijas, o rinkodaros leidimo turėtojas turėtų pranešti apie nustatytus specifikacijų neatitikimus, jei jų yra (kartu nurodant siūlomas priemones).
8. Deklaracija, kad pradėti atitinkami stabilumo tyrimai remiantis ICH nustatytais sąlygomis (nurodant susijusių partijų numerius) ir įvertinti bent vienos bandomosios apimties ar gamybinės apimties partijos atitinkami stabilumo parametrai, pranešimo teikimo metu pareiškėjas turi ne mažiau kaip trijų mėnesių patenkinamus stabilumo duomenis, o stabilumo charakteristikos panašios į šiuo metu registruotąsias. Patikinama, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikti duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.

B.II.b.4. Gatavo produkto partijos apimties (įskaitant partijos apimčių intervalą) keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Ne daugiau kaip dešimteriopai, palyginti su galiojančia patvirtinta partijos apimtimi	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Mažinant apimtį dešimteriopai	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Dėl keitimo būtina įvertinti biologinio (imunologinio) vaisto palyginamumą			II
d) Keitimas susijęs su visomis kitoms farmacinėmis formomis, gaminamomis taikant sudėtingus gamybos procesus			II
e) Padidinimas daugiau kaip dešimteriopai, palyginti su galiojančia greitai veikliąją medžiagą atpalaiduojančioms farmacinėmis formoms patvirtinta partijos apimtimi		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Biologiniam (imunologiniam) vaistui taikoma apimtis didinama (mažinama) nekeičiant proceso (pvz., dubliuojant liniją)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Sąlygos

1. Keitimas neturi poveikio produkto atkuriamumui ir (arba) konsistencijai.
2. Keitimas taikomas tik standartinėms greitai veikliąją medžiagą atpalaiduojančioms peroralinėms farmacinėmis formoms arba nesterilioms skysto pagrindo farmacinėmis formoms.
3. Visas gamybos metodo ir (arba) gamybos proceso metu atliekamos kontrolės keitimas yra būtinas dėl partijos apimties keitimo, pvz., dėl įvairaus dydžio įrangos naudojimo.
4. Yra tinkamumo patvirtinimo schema arba gamybos tinkamumo patvirtinimas buvo sėkmingai atliktas, remiantis einamuoju protokolu, pagaminus ne mažiau kaip tris siūlomos naujos apimties partijas, laikantis atitinkamų gairių.
5. Susijęs produktas nėra biologinis (imunologinis) vaistas.
6. Keitimas neturėtų būti atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių arba dėl stabilumo.
7. Galiojanti patvirtinta partijos apimtis nebuvo patvirtinta pasitelkiant IA tipo sąlygų keitimą.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).

2. Bent vienos gamybinės apimties partijos, pagamintos laikantis ir galiojančių patvirtintų, ir siūlomų apimčių, partijos analizės duomenys (lyginamosios lentelės formatu). Paprašius turėtų būti pateikti partijos duomenys apie kitas dvi visos gamybinės apimties partijas, o rinkodaros leidimo turėtojas turėtų pranešti apie nustatytus specifikacijų neatitikimus, jei jų yra (kartu nurodymas siūlomas priemonės).
3. Patvirtintų išleidimo ir laikymo termino specifikacijų kopija.
4. Kai tinka, reikėtų nurodyti tinkamumo patvirtinimo tyrime naudotų partijų numerius, atitinkamą partijos apimtį ir partijų (≥ 3) gamybos datą arba pateikti tinkamumo patvirtinimo protokolą (schemą).
5. Turėtų būti pateikti tinkamumo patvirtinimo rezultatai.
6. Atitinkamų stabilumo parametrų stabilumo tyrimų, kurie atlikti pagal ICH nustatytas sąlygas su bent viena bandomosios apimties ar gamybinės apimties partija ir apėmė ne mažesnę nei trijų mėnesių laikotarpį, rezultatai ir patikrinimas, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikti duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų. Dėl biologinių (imunologinių) vaistų: deklaracija, kad palyginamumo vertinimo nereikalaujama.

B.II.b.5. Gamybos proceso metu atliekamų tyrimų arba nustatytų ribų, taikomų gaminant gatavą produktą, keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Gamybos proceso metu taikomų ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Papildymas naujais tyrimais ir ribomis	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Nesvarbaus gamybos proceso metu atliekamo tyrimo išbraukimas	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Gamybos proceso metu atliekamo tyrimo išbraukimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai gatavo produkto kokybei			II
e) Patvirtintų gamybos proceso metu taikomų kontrolės ribų išplėtimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai gatavo produkto kokybei			II
f) Papildymas gamybos proceso metu atliekamu tyrimu arba gamybos proceso metu atliekamo tyrimo pakeitimas dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu priimto išsipareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas.
2. Keitimas nėra atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių, pvz., naujos netinkamos priemonės; bendrų priemonių ribų keitimo.
3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat arba tyrimo procedūros keitimas yra neesminis.
5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
6. Naujasis tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį biologinei veikliajai medžiagai taikomas biologinis reagentas (neapima standartinių farmakopėjinių mikrobiologinių metodų).

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų gamybos proceso metu atliekamų tyrimų ir taikomų ribų lyginamoji lentelė.
3. Išsami informacija apie visus naujus analizės metodus ir, kai tinka, tinkamumo patvirtinimo duomenys.
4. Dviejų gatavo produkto gamybinės apimties partijų (trijų gamybinės apimties partijų, jeigu tai biologiniai vaistai, nebent būtų pagrįsta kitaip) analizės duomenys apie visus specifikacijos parametrus.
5. Tam tikrais atvejais lyginamieji gatavo produkto tirpimo charakteristikų duomenys, nustatyti ištyrus bent vieną bandomąją partiją, pagamintą taikant dabartinius ir naujus gamybos metu atliekamus tyrimus. Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.
6. Pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
7. Naujo gamybos metu atliekamo tyrimo ir ribų pagrindimas.

B.II.c. Pagalbinių medžiagų kontrolė

B.II.c.1. Pagalbinės medžiagos specifikacijos parametru ir (arba) ribų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Specifikacijos papildymas nauju specifikacijos parametru, kartu pridodant atitinkamą jo tyrimo metodą	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Nesvarbaus specifikacijos parametro išbraukimas (pvz., pasenusio parametro išbraukimas)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Keitimas, nesusijęs su patvirtintų specifikacijos ribų intervalu			II
e) Specifikacijos parametro išbraukimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai gatavo produkto kokybei			II
f) Papildymas specifikacijos parametru arba specifikacijos parametro pakeitimas (išskyrus biologinį ar imunologinį produktą) dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu prisiimto išipareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas.
2. Keitimas nėra atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių, pvz., naujos netinkamos priemonės; bendrų priemonių ribų keitimo.
3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat arba tyrimo procedūros keitimas yra neesminis.
5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
6. Tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį naudojamas biologinis reagentas (neapima standartinių farmakopėjinių mikrobiologinių metodų).
7. Keitimas nesusijęs su genotoksiška priemaiša.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų specifikacijų lyginamoji lentelė.
3. Išsami informacija apie visus naujus analizės metodus ir, kai tinka, tinkamumo patvirtinimo duomenys.
4. Dviejų pagalbinės medžiagos gamybinės apimties partijų (trijų gamybinės apimties partijų, jeigu tai biologinės pagalbinės medžiagos) partijos analizės duomenys apie visus specifikacijos parametrus.
5. Tam tikrais atvejais lyginamieji gatavo produkto tirpimo charakteristikų duomenys, nustatyti ištyrus bent vieną bandomąją partiją, kurios sudėtyje yra dabartinę ir siūlomą specifikaciją atitinkančios pagalbinės medžiagos. Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.
6. Prireikus, pagrindimas, kodėl nepateikiamas naujas biologinio lygiavertiškumo tyrimas pagal atitinkamas (žmonėms skirtų vaistų, veterinarinių vaistų) biologinio įsisavinimo gaires.
7. Pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
8. Naujo specifikacijos parametro ir ribų pagrindimas.

B.II.c.2. Pagalbinės medžiagos tyrimo procedūros keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis patvirtintos tyrimo procedūros keitimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Tyrimo procedūros išbraukimas, jeigu jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą	5	1	IA
c) Biologinio (imunologinio, imunocheminio) tyrimo metodo arba metodo, pagal kurį naudojamas biologinis reagentas, pakeitimas			II

d) Kitas tyrimo procedūros keitimas (įskaitant pakeitimą ar papildymą nauja procedūra)		1, 2	IB
---	--	-------------	-----------

Sąlygos

1. Remiantis atitinkamomis gairėmis atlikti atitinkami tinkamumo patvirtinimo tyrimai, kurie parodė, kad atnaujinta tyrimo procedūra yra bent lygiavertė ankstesniajai tyrimo procedūrai.
2. Bendros priemonių ribinės vertės nesikeičia; nenustatyta jokių naujų netinkamų priemonių.
3. Analizės metodas turėtų likti toks pat (pvz., keičiasi kolonėlės ilgis arba temperatūra, bet ne kolonėlės tipas ar metodas).
4. Tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį naudojamas biologinis reagentas (neapima standartinių farmakopėjinių mikrobiologinių metodų).
5. Specifikacijos parametrai jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą ir ši procedūra nebuvo pridėta taikant prašymą apie IA/IA(IN) tipo sąlygų keitimą.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, pateikiant analizės metodikos aprašymą, tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauką ir patikslintą priemonių specifikacijas (jeigu taikoma).
2. Lyginamojo tinkamumo patvirtinimo rezultatai arba, jeigu pagrįsta, lyginamosios analizės rezultatai, rodantys, kad dabartinis ir siūlomas tyrimai yra lygiavertiniai. Jeigu pridedama nauja tyrimo procedūra, šis reikalavimas netaikomas.

B.II.c.3. USE rizikos turinčio pagalbinės medžiagos šaltinio ar reagento keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Turinčios USE riziką medžiagos keitimas augaline arba sintetinė medžiaga			
1. Pagalbinių medžiagų ar reagentų, nenaudojamų biologinės (imunologinės) veikliosios medžiagos gamyboje ar biologiniame (imunologiniame) vaiste	1	1	IA
2. Pagalbinių medžiagų ar reagentų, naudojamų biologinės (imunologinės) veikliosios medžiagos gamyboje ar biologiniame (imunologiniame) vaiste		1, 2	IB
b) USE riziką turinčios medžiagos keitimas ar įvedimas arba USE riziką turinčios medžiagos pakeitimas iš kitos USE riziką turinčios medžiagos, kuriai netaikomas USE tinkamumo pažymėjimas			II

Sąlygos

1. Pagalbinės medžiagos ir gatavo produkto išleidimo ir laikymo termino specifikacijos išlieka tokios pat.

Dokumentai

1. Medžiagos gamintojo arba rinkodaros leidimo turėtojo deklaracija, kad ši medžiaga yra išimtinai augalinės ar sintetinės kilmės.
2. Medžiagų lygiavertiškumo ir poveikio galutinės medžiagos gamybai bei poveikio gatavo produkto elgesiui (pvz., tirpimo charakteristikoms) tyrimas.

B.II.c.4. Farmakopėje nenumatytos pagalbinės medžiagos (aprašytos dokumentų rinkinyje) sintezės arba išgavimo keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis farmakopėje nenumatytos pagalbinės medžiagos sintezės arba išgavimo keitimas	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Daromas poveikis specifikacijoms arba keičiasi fizikocheminės pagalbinės medžiagos savybės, dėl kurių gali būti daromas poveikis gatavo produkto kokybei			II
c) Pagalbinė medžiaga yra biologinė (imunologinė) medžiaga			II

Sąlygos

1. Sintezės būdas ir specifikacijos išlieka tokios pat, nėra jokio kokybinių ir kiekybinių priemaišų charakteristikų (išskyrus likutinius tirpiklius, jeigu jie kontroliuojami pagal (V) ICH ribas) ar fizikocheminių savybių keitimo.
2. Adjuvantams šis keitimas netaikomas.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
2. Bent dviejų pagal senąjį ir naująjį procesą pagamintos pagalbinės medžiagos partijų (būtinausia bandomoji apimtis) partijos analizės duomenys (lyginamosios lentelės formatu).
3. Tam tikrais atvejais lyginamieji gatavo produkto tirpimo charakteristikų duomenys, nustatyti ištyrus bent dvi partijas (būtinausia bandomoji apimtis). Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.
4. Patvirtintų ir naujų (jeigu taikoma) pagalbinės medžiagos specifikacijų kopija.

B.II.d. *Gatavo produkto kontrolė*

B.II.d.1. Gatavo produkto specifikacijos parametų ir (arba) ribų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Vaistų, kuriems taikomas oficialus partijos pateikimas, specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Specifikacijos papildymas nauju specifikacijos parametru, kartu pridendant atitinkamą jo tyrimo metodą	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Nesvarbaus specifikacijos parametro išbraukimas (pvz., pasenusio parametro išbraukimas)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Keitimas, nesusijęs su patvirtintų specifikacijos ribų intervalu			II
f) Specifikacijos parametro išbraukimas, kuris gali daryti didelį poveikį bendrai gatavo produkto kokybei			II
g) Papildymas specifikacijos parametru arba specifikacijos parametro pakeitimas (išskyrus biologinį ar imunologinį produktą) dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu prisiimto išpareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas.
2. Keitimas nėra atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių, pvz., naujos netinkamos priemaišos; bendrų priemaišų ribų keitimo.
3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat arba tyrimo procedūros keitimas yra neesminis.
5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
6. Tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį biologinei veikliajai medžiagai taikomas biologinis reagentas.
7. Keitimas nesusijęs su genotoksiška priemaiša.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų specifikacijų lyginamoji lentelė.
3. Išsami informacija apie visus naujus analizės metodus ir, kai tinka, tinkamumo patvirtinimo duomenys.

4. Dviejų gatavo produkto gamybinės apimties partijų (trijų gamybinės apimties partijų, jeigu tai biologiniai vaistai, nebent būtų pagrįsta kitaip) analizės duomenys apie visus specifikacijos parametrus.
5. Tam tikrais atvejais lyginamieji gatavo produkto tirpimo charakteristikų duomenys, nustatyti ištyrus bent vieną dabartinę ir siūlomą specifikaciją atitinkančią bandomąją partiją. Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.
6. Pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
7. Naujo specifikacijos parametro ir ribų pagrindimas.

B.II.d.2. Gatavo produkto tyrimo procedūros keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis patvirtintos tyrimo procedūros keitimas	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Tyrimo procedūros išbraukimas, jeigu jau leista taikyti alternatyvų metodą	4	1	IA
c) Biologinio (imunologinio, imunocheminio) tyrimo metodo arba metodo, pagal kurį naudojamas biologinis reagentas, pakeitimas			II
d) Kitas tyrimo procedūros keitimas (įskaitant pakeitimą ar papildymą nauja procedūra)		1, 2	IB

Sąlygos

1. Remiantis atitinkamomis gairėmis atlikti atitinkami tinkamumo patvirtinimo tyrimai, kurie parodė, kad atnaujinta tyrimo procedūra yra bent lygiavertė ankstesniajai tyrimo procedūrai.
2. Bendros priemonių ribinės vertės nesikeičia; nenustatyta jokių naujų netinkamų priemonių.
3. Analizės metodas turėtų likti toks pat (pvz., keičiasi kolonėlės ilgis arba temperatūra, bet ne kolonėlės tipas ar metodas).
4. Tyrimo metodas nėra biologinis (imunologinis, imunocheminis) metodas ar metodas, pagal kurį naudojamas biologinis reagentas (neapima standartinių farmakopėjinių mikrobiologinių metodų).

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, pateikiant analizės metodikos aprašymą, tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauką ir patikslintas priemonių specifikacijas (jeigu taikoma).
2. Lyginamojo tinkamumo patvirtinimo rezultatai arba, jeigu pagrįsta, lyginamosios analizės rezultatai, rodantys, kad dabartinis ir siūlomas tyrimai yra lygiavertė. Jeigu pridedama nauja tyrimo procedūra, šis reikalavimas netaikomas.

B.II.d.3. Sąlygų keitimas, susijęs su tikralaikio išleidimo ar parametrinio išleidimo įvedimu į gatavo produkto gamybos procesą	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II

Dokumentai

B.II.e. Talpyklų uždarymo sistema

B.II.e.1. Gatavo produkto pirminės pakuotės keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Kokybinė ir kiekybinė sudėtis			
1. Kietosios farmacinės formos	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Pusiau kietos ir nesterilios skystos farmacinės formos		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilūs vaistai ir biologiniai (imunologiniai) vaistai			II
4. Keitimas susijęs su mažiau saugesne pakuote, jeigu yra susijęs laikymo sąlygų keitimas ir (arba) sumažinama laikymo trukmė			II

b) Talpyklos rūšis			
1. Kietosios, pusiau kietos ir nesterilios skystos farmacinės formos		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilūs vaistai ir biologiniai (imunologiniai) vaistai			II

Sąlygos

1. Keitimas susijęs tik su tokia pat pakuotės (talpyklos) rūšimi (pvz., lizdinė pakuotė pakeičiama lizdine pakuote).
2. Siūloma pakuotės medžiaga turi būti bent lygiavertė patvirtintai medžiagai, atsižvelgiant į atitinkamas jos savybes.
3. Pradėti atitinkami ne mažiau kaip dviejų bandomosios arba gamybinės apimties partijų stabilumo tyrimai, atliekami remiantis ICH nustatytais sąlygomis, ir įvertinti atitinkami stabilumo parametrai; pareiškėjas keitimo atlikimo metu turi turėti ne mažiau kaip trijų mėnesių patenkinamus stabilumo duomenis. Tačiau jeigu siūloma pakuotė atsparesnė už esamą pakuotę, pvz., lizdinė pakuotė yra storesnė, nereikalaujama, kad jau būtų trijų mėnesių stabilumo duomenų. Šie tyrimai turi būti užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), įskaitant atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.
2. Atitinkami duomenys apie naują pakuotę (lyginamieji duomenys apie pralaidumą, pvz., O₂, CO₂, drėgmei).
3. Tam tikrais atvejais turi būti pateikta įrodymų, kad tarp turinio ir pakuotės medžiagos nėra jokios sąveikos (pvz., nevyksta jokios siūlomos medžiagos sudedamųjų dalių migracijos į turinį ir dėl pakuotės neprarandama jokių produkto sudedamųjų dalių), be kita ko, pateikiant patvirtinimą, kad medžiaga atitinka atitinkamus farmakopėjos reikalavimus ar Sąjungos teisės aktus dėl plastikinių medžiagų ir gaminių, besiliečiančių su maisto produktais.
4. Deklaracija, kad pradėti reikalaujami stabilumo tyrimai remiantis ICH nustatytais sąlygomis (nurodant susijusių partijų numerius) ir, jei tinka, kad pareiškėjas keitimo atlikimo metu turėjo reikalaujamus būtiniausius patenkinamus stabilumo duomenis, ir kad pagal turimus duomenis nenustatyta jokių problemų. Taip pat turėtų būti užtikrinta, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikti duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.
5. Atitinkamų stabilumo parametrų stabilumo tyrimų, kurie atlikti pagal ICH nustatytas sąlygas su ne mažiau kaip dviem bandomosios ar gamybinės apimties partijomis ir apėmė ne mažesnę nei trijų mėnesių laikotarpį, rezultatai, ir patikrinimas, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikti duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.
6. Dabartinių ir siūlomų pirminės pakuotės specifikacijų, jeigu taikoma, lyginamoji lentelė.
7. Naujos talpyklos (dangtelio) pavyzdžiai, jeigu taikoma (žr. dokumento „Informacija pareiškėjams“ skirsnį apie reikalavimus pavyzdžiams valstybėse narėse (EMEA)).

Pastaba. Dėl B.II.e.1.b punkto pareiškėjams primenama, kad dėl bet kokio keitimo, dėl kurio atsiranda „nauja farmacinė forma“, reikia teikti paraišką dėl sąlygų papildymo.

B.II.e.2. Gatavo produkto pirminės pakuotės specifikacijos parametrų ir (arba) ribų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Specifikacijos papildymas nauju specifikacijos parametru, kartu pridedant atitinkamą jo tyrimo metodą	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Nesvarbaus specifikacijos parametro išbraukimas (pvz., pasenusio parametro išbraukimas)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Papildymas specifikacijos parametru arba specifikacijos parametro pakeitimas dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 6	IB

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu prisiimto išipareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas.
2. Keitimas neatliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių.
3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat arba tyrimo procedūros keitimas yra neesminis.

- Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.

Dokumentai

- Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
- Dabartinių ir siūlomų specifikacijų lyginamoji lentelė.
- Išsami informacija apie visus naujus analizės metodus ir, kai tinka, tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauka.
- Dviejų pirminės pakuotės partijų analizės duomenys apie visus specifikacijos parametrus.
- Pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
- Naujo specifikacijos parametro ir ribų pagrindimas.

B.II.e.3. Gatavo produkto pirminės pakuotės tyrimo procedūros keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis patvirtintos tyrimo procedūros keitimas	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Kitas tyrimo procedūros keitimas (įskaitant pakeitimą ar papildymą nauja procedūra)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Tyrimo procedūros išbraukimas, jeigu jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą	5	1	IA

Sąlygos

- Remiantis atitinkamomis gairėmis atlikti atitinkami tinkamumo patvirtinimo tyrimai, kurie parodė, kad atnaujinta tyrimo procedūra yra bent lygiavertė ankstesniajai tyrimo procedūrai.
- Analizės metodas turėtų išlikti toks pat (pvz., keičiasi kolonėlės ilgis arba temperatūra, bet ne kolonėlės tipas ar metodas).
- Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
- Veiklioji medžiaga (gatavas produktas) nėra biologinė (-is) (imunologinė (-is)).
- Specifikacijos parametrai jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą ir ši procedūra nebuvo pridėta taikant prašymą apie IA/IA(IN) tipo sąlygų keitimą.

Dokumentai

- Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), įskaitant analizės metodikos aprašymą ir tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauką.
- Lyginamojo tinkamumo patvirtinimo rezultatai arba, jeigu pagrįsta, lyginamosios analizės rezultatai, rodantys, kad dabartinis ir siūlomas tyrimai yra lygiavertė. Jeigu pridėdama nauja tyrimo procedūra, šis reikalavimas netaikomas.

B.II.e.4. Talpyklos arba dangtelio formos (pirminės pakuotės) formos arba matmenų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Nesterilių vaistų	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Formos ar matmenų keitimas susijęs su pagrindine pakuotės medžiagos dalimi, kuri gali daryti didelę įtaką gatavo produkto tiekimui, vartojimui, saugumui ar stabilumui			II
c) Sterilių vaistų		1, 2, 3, 4	IB

Sąlygos

- Jokio kokybinio ar kiekybinio talpyklos sudėties keitimo.
- Keitimas nėra susijęs su pagrindine pakuotės medžiagos dalimi, turinčia įtakos gatavo produkto tiekimui, vartojimui, saugumui ar stabilumui.
- Jei keičiama „viršerdvė“ arba paviršiaus ir tūrio santykis, turi būti pradėti ne mažiau kaip dviejų bandomosios (trijų, jei tai biologiniai (imunologiniai) vaistai) arba gamybinės apimties partijų stabilumo tyrimai, atliekami remiantis atitinkamomis gairėmis, ir įvertinti atitinkami stabilumo parametrai, ir pareiškėjas turi turėti ne mažiau kaip trijų mėnesių (šešių mėnesių, jei tai biologiniai (imunologiniai) vaistai) stabilumo duomenis. Turi būti užtikrinta, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jei pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, pateikiant talpyklos ar dangtelio aprašymą, išsamų brėžinį ir medžiagos sudėtį bei atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.
2. Naujos talpyklos (dangtelio) pavyzdžiai, jeigu taikoma (žr. dokumento „Informacija pareiškėjams“ skirsnį apie reikalavimus pavyzdžiams valstybėse narėse).
3. Pirminėje pakuotėje sterilizuotų sterilių vaistų atveju atlikti pakartotinio tinkamumo patvirtinimo tyrimai. Jeigu taikoma, turėtų būti nurodyti pakartotinio tinkamumo patvirtinimo tyrimuose naudotų partijų partijos numeriai.
4. Jei keičiama „viršerdvė“ arba paviršiaus ir tūrio santykis, pateikiama deklaracija, kad pradėti reikalaujami stabilumo tyrimai remiantis ICH nustatytais sąlygomis (nurodant susijusių partijų numerius) ir, jei tinka, kad pareiškėjas turėjo reikalaujamus būtiniausias patenkinamus stabilumo duomenis, kai buvo atliekamas keitimas, apie kurį pranešta pranešime apie IA tipo sąlygų keitimą, ar teikiamas pranešimas apie IB tipo sąlygų keitimą, ir kad pagal turimus duomenis nenustatyta jokių problemų. Taip pat turėtų būti užtikrinta, kad šie tyrimai bus užbaigti ir kompetentingoms institucijoms bus nedelsiant pateikiami duomenys (kartu nurodant siūlomas priemones), jeigu pasibaigus patvirtintam laikymo terminui būtų nustatyta specifikacijų neatitikimų arba galimų specifikacijų neatitikimų.

B.II.e.5. Gatavo produkto pakuotės dydžio keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Pakuotėje esančių vienetų (pvz., tablečių, ampulių ir pan.) skaičiaus keitimas			
1. Keitimas atitinka šiuo metu galiojančias patvirtintas pakuotės dydžių ribas	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Keitimas neatitinka šiuo metu galiojančių patvirtintų pakuotės dydžių ribų		1, 2, 3	IB
b) Pakuotės dydžio (-ių) išbraukimas	3	1, 2	IA
c) Sterilių daugiadozių (arba viendozinių, dalinio vartojimo) parenteralinių vaistų ir biologinių (imunologinių) daugiadozių parenteralinių vaistų pripildymo masės (pripildymo tūrio) keitimas			II
d) Neparenteralinių daugiadozių (arba viendozinių, dalinio vartojimo) produktų pripildymo masės (pripildymo tūrio) keitimas		1, 2, 3	IB

Sąlygos

1. Naujasis pakuotės dydis turėtų atitikti vaisto charakteristikų santraukoje nustatytą dozavimą ir gydymo trukmę.
2. Pirminės pakuotės medžiaga išlieka tokia pat.
3. Likusi (-ios) vaisto pateikimo forma (-os) turi atitikti vaisto charakteristikų santraukoje nurodytus dozavimo nurodymus ir gydymo trukmę.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), įskaitant atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.
2. Naujo (likusio) pakuotės dydžio pagrindimas, įrodant, kad naujas (likęs) dydis atitinka dozavimo režimą ir vartojimo trukmę, kaip patvirtinta vaisto charakteristikų santraukoje.
3. Deklaracija, kad pagal atitinkamas gaires bus atlikti vaistų stabilumo tyrimai, jeigu keitimu gali būti padarytas poveikis stabilumo parametrams. Duomenys bus pateikti, tik jeigu bus nustatyta specifikacijų neatitikimų (kartu nurodant siūlomas priemones).

Pastaba. Dėl B.II.e.5 c ir d punktų pareiškėjams primenama, kad dėl bet kokių vaisto „stiprumo“ keitimo turi būti teikiama paraiška dėl sąlygų papildymo.

B.II.e.6. Bet kurios (pirminės) pakuotės medžiagos dalies, nesiliečiančios su gatavu produktu, sudėties keitimas (pvz., spustelėjus atsidarančių dangtelių spalvos, ant ampulių esančių spalvinio kodo žiedų, adatų apsaugos keitimas (naudojamas skirtingas plastikas))	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Poveikį informacijai apie vaistą darantis keitimas	1	1	IA _{IN}
b) Poveikio informacijai apie vaistą nedarantis keitimas	1	1	IA

Sąlygos

1. Keitimas nėra susijęs su pakuotės medžiagos dalimi, turinčia įtakos gatavo produkto tiekimui, vartojimui, saugumui ar stabilumui.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu), įskaitant atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.

B.II.e.7. Pakuočių sudedamųjų dalių arba prietaisų (jeigu nurodyta dokumentų rinkinyje) tiekėjo keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Tiekėjo išbraukimas	1	1	IA
b) Tiekėjo pakeitimas kitu ar papildymas nauju tiekėju	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Bet koks fiksuotų dozių inhaliatoriams skirtų tarpiklių tiekėjų keitimas			II

Sąlygos

1. Nei viena pakuotės sudedamoji dalis ar prietaisas nėra išbraukiamas.
2. Kokybinė ir kiekybinė pakuotės sudedamųjų dalių (prietaisų) sudėtis ir modelio specifikacijos išlieka tokios pat.
3. Specifikacijos ir kokybės kontrolės metodas yra bent lygiaverčiai.
4. Sterilizavimo metodas ir sąlygos (jeigu taikoma) lieka tokie patys.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
2. Žmonėms skirtiems vaistams skirtiems prietaisams turi būti pateiktas žymėjimo „CE“ ženklų įrodymas.
3. Dabartinių ir siūlomų specifikacijų, jeigu taikoma, lyginamoji lentelė.

B.II.f. Stabilumas

B.II.f.1. Gatavo produkto laikymo trukmės ar laikymo sąlygų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Gatavo produkto laikymo trukmės sutrumpinimas			
1. Įpakuoto pardavimui	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Atidarius pirmą kartą	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Praskiedus arba atkūrus	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Gatavo produkto laikymo trukmės pailginimas			
1. Įpakuoto pardavimui (pagrįsta tikralaikiais duomenimis)		1, 2, 3	IB
2. Atidarius pirmą kartą (pagrįsta tikralaikiais duomenimis)		1, 2, 3	IB
3. Praskiedus arba atkūrus (pagrįsta tikralaikiais duomenimis)		1, 2, 3	IB
4. Laikymo trukmės pailginimas remiantis stabilumo duomenų ekstrapoliacija ne pagal ICH gaires (*)			II
5. Biologinio (imunologinio) vaisto laikymo trukmės pailginimas pagal patvirtintą stabilumo protokolą		1, 2, 3	IB
c) Biologinių vaistų laikymo sąlygų keitimas, jeigu neatlikti stabilumo tyrimai pagal patvirtintą stabilumo protokolą			II
d) Gatavo produkto arba praskiesto (atkurto) produkto laikymo sąlygų keitimas		1, 2, 3	IB

Sąlygos

1. Keitimas neturėtų būti atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių arba dėl stabilumo.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu). Be kita ko, turi būti pateikti tinkamų tikralaikinių bent dviejų patvirtintoje pakavimo medžiagoje esančio gatavo produkto ir (arba) atitinkamai produkto po pirmojo pakuotės atidarymo arba po atkūrimo bandomosios apimties partijų ⁽¹⁾ stabilumo tyrimų (apimančių visą laikymo trukmę), atliktų pagal tinkamas stabilumo gaires, rezultatai; kai taikoma, turėtų būti įtraukti atitinkamo mikrobiologinio tyrimo rezultatai.

⁽¹⁾ Bandomosios apimties partijos gali būti priimtinos, jeigu išsipareigojama patikrinti gamybinės apimties partijų laikymo trukmę.

2. Patikslinta informacija apie vaistą.
3. Patvirtinto gatavo produkto laikymo trukmės termino specifikacijos kopija ir, jeigu taikoma, specifikacijos, taikomos po praskiedimo (atkūrimo) arba atidarius pirmą kartą.

(*) *Pastaba.* Biologiniams (imunologiniams) vaistui ekstrapolavimas netaikomas.

B.II.g. Tyrimo apimtis

B.II.g.1. Naujos gatavo produkto, išskyrus biologinius produktus, tyrimo apimties nustatymas arba patvirtintos tokio produkto tyrimo apimties išplėtimas, susijęs su	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Viena ar daugiau atskirų gatavo produkto gamybos proceso operacijų, įskaitant dėl tokio tyrimo apimties nustatymo ar išplėtimo nustatomas gamybos proceso metu taikomas kontrolės priemonės ir (arba) tyrimo procedūras		1, 2, 3	II
b) Pagalbinių medžiagų (tarpinių medžiagų) ir (arba) gatavo produkto tyrimo procedūromis		1, 2, 3	II

Dokumentai

1. Produkto ir proceso plėtos tyrimų rezultatai (įskaitant rizikos vertinimą ir atitinkamai daugiamacių tyrimus), įrodantys, kad užtikrintas sistemingas mechanistinis esminių požymių ir proceso parametrų, kuriuos taikant būtų užtikrinti kritiniai gatavo produkto kokybiniai požymiai, supratimas.
2. Tyrimo apimties aprašymas lentelės formatu, nurodant kintamuosius (esminius požymius ir atitinkamai proceso parametrus) ir siūlomus jų intervalus.
3. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).

B.II.g.2. Su gatavu produktu susijusio keitimo po patvirtinimo tvarkymo protokolo nustatymas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1, 2	II

Dokumentai

1. Išsamus siūlomo keitimo aprašymas.
2. Su gatavu produktu susijęs keitimo tvarkymo protokolas.

B.II.g.3. Su gatavu produktu susijusio patvirtinto keitimo tvarkymo protokolo panaikinimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1	IA _{IN}

Sąlygos

1. Su gatavu produktu susijęs patvirtintas keitimo tvarkymo protokolas panaikinamas ne dėl netikėtų įvykių ar specifikacijos neatitinkančių rezultatų, įvykusių (nustatytų) įgyvendinant protokole apibūdintą keitimą.

Dokumentai

1. Siūlomo panaikinimo pagrindimas.

B.III. CEP/USE/MONOGRAFIJOS

B.III.1. Naujo ar atnaujinto Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimo pateikimas:	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
Veikliosios medžiagos Pradinės medžiagos (reagento, tarpinės medžiagos), naudojamoms veikliosios medžiagos gamybos procese Pagalbinės medžiagos			
a) Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimas dėl atitikties atitinkamai Europos farmakopėjos monografijai			
1. Jau patvirtinto gamintojo naujas pažymėjimas	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Jau patvirtinto gamintojo atnaujintas pažymėjimas	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Naujas naujo gamintojo (pakeičiamo ar papildomo) pažymėjimas	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) Veikliosios medžiagos (pradinės medžiagos, reagento, tarpinės medžiagos ar pagalbinės medžiagos) Europos farmakopėjos USE tinkamumo sertifikatas			
1. Naujo arba jau patvirtinto gamintojo naujas veikliosios medžiagos pažymėjimas	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Naujo arba jau patvirtinto gamintojo naujas pradinės medžiagos (reagento, tarpinės medžiagos ar pagalbinės medžiagos) pažymėjimas	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Atnaujintas jau patvirtinto gamintojo pažymėjimas	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Sąlygos

1. Gatavo produkto išleidimo ir laikymo termino specifikacijos išlieka tokios pat.
2. Nepakeistos (išskyrus sugriežtinimą) papildomos (pagal Europos farmakopėją) specifikacijos dėl priemonių (išskyrus likutinius tirpiklius, jeigu jie atitinka ICH/VICH) ir su konkrečiu produktu susiję reikalavimai (pvz., dalelių dydžio charakteristikos, polimorfinė forma), jeigu taikoma.
3. Veikliosios medžiagos, pradinės medžiagos (reagentų, tarpinės medžiagos) gamybos procese nenaudojamos žmogaus arba gyvūninės kilmės medžiagos, dėl kurių būtina atlikti virusinio saugumo duomenų vertinimą.
4. Taikoma tik veikliajai medžiagai: medžiaga bus ištirta prieš pat naudojimą, jeigu Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjime nenurodyta jokie pakartotinio tyrimo laikotarpio arba jeigu dokumentų rinkinyje dar nepateikta duomenų pakartotinio tyrimo laikotarpiui pagrįsti.
5. Veiklioji medžiaga (pradinė medžiaga, reagentai, tarpinė medžiaga, papildoma medžiaga) nėra sterili.
6. Medžiaga neįtraukta į veterinarinį vaistą, skirtą USE imlių rūšių gyvūnams.
7. Dėl veterinarinių vaistų: medžiagos šaltinis nepasikeitė.
8. Dėl žolinių veikliųjų medžiagų: gamybos būdas, fizinė forma, ekstrahentas ir vaisto ekstrakcijos santykis turėtų likti tokie pat.

Dokumentai

1. Dabartinio (atnaujinto) Europos farmakopėjos tinkamumo pažymėjimo kopija.
2. Jeigu įrašoma nauja gamybos vieta, paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje turėtų būti aiškiai nustatyti „dabartiniai“ ir „siūlomi“ gamintojai, kaip išvardyta paraiškos formos (IA dalies) 2.5 skirsnyje.
3. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu).

4. Jeigu taikoma, dokumentas, kuriame teikiama informacija apie visas medžiagas, patenkančias į *Rekomendacijų dėl gyvūnų spongiforminės encefalopatijos sukėlėjų plitimo per žmonėms skirtus ir veterinarinius vaistus rizikos sumažinimo* taikymo sritį, įskaitant medžiagas, naudojamas veikliosios medžiagos (pagalbinės medžiagos) gamybai. Be kita ko, apie kiekvieną tokią medžiagą turėtų būti pateikta tokia informacija: gamintojo pavadinimas, rūšys ir audiniai, iš kurių gaunama medžiaga, gyvūnų šaltinių kilmės šalis ir medžiagos naudojimas.

Jeigu taikoma centralizuota procedūra, ši informacija turėtų būti įtraukta į atnaujintą USE A lentelę (ir, jei tinka, B lentelę).

5. Dėl veikliosios medžiagos: kiekvieno paraiškoje išvardyto gamybos leidimo turėtojo, naudojančio veikliąją medžiagą kaip pradinę medžiagą, kvalifikuoto asmens deklaracija ir kiekvieno paraiškoje išvardyto gamybos leidimo turėtojo, atsakingo už partijos išleidimą, kvalifikuoto asmens deklaracija. Šiose deklaracijose turėtų būti nustatyta, kad paraiškoje nurodytas (-i) veikliosios medžiagos gamintojas (-ai) veikia laikydamasis (-iesi) išsamių pradinių medžiagų geros gamybos praktikos gairių. Tam tikromis aplinkybėmis gali būti priimtina pateikti vieną deklaraciją – žr. B.II.b.1 sąlygų keitimo pastabą. Tarpinių medžiagų gamybai taip pat reikalinga kvalifikuoto asmens deklaracija, o kalbant apie veikliųjų medžiagų ir tarpinių medžiagų pažymėjimų atnaujinimus, kvalifikuoto asmens deklaracijos reikalaujama tik tuo atveju, jeigu, palyginti su anksčiau registruota pažymėjimo versija, pasikeičia faktinės išvardytos gamybos vietos.

B.III.2. Keitimas siekiant užtikrinti atitiktį Europos farmakopėjai ar kurios nors valstybės narės nacionalinei farmakopėjai	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Anksčiau farmakopėjos neatitikusios medžiagos specifikacijos(-ų) keitimas, siekiant užtikrinti atitiktį Europos farmakopėjai arba kurios nors valstybės narės nacionalinei farmakopėjai			
1. Veikliosios medžiagos	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Pagalbinės medžiagos (veikliosios medžiagos pradinės medžiagos)	1, 2,4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Keitimas, atliekamas siekiant užtikrinti atitiktį atnaujintai atitinkamai Europos farmakopėjos ar kurios nors valstybės narės nacionalinės farmakopėjos monografijai	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Kurios nors valstybės narės nacionalinę farmakopėją atitinkančių specifikacijų keitimas pritaikant jas Europos farmakopėjai	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas išimtinai atitiktčiai farmakopėjai užtikrinti.
2. Papildomos (pagal farmakopėją) specifikacijos dėl konkretaus produkto savybių lieka nepakitusios (pvz., dalelių dydžio charakteristikos, polimorfinė forma arba, pvz., biologiniai tyrimai, dalelės).
3. Nedaroma jokio reikšmingo kokybinio ir kiekybinio priemaišų charakteristikų keitimo, išskyrus atvejį, kai specifikacijos sugriežtinamos.
4. Papildomas naujo ar pakeisto farmakopėją atitinkančio metodo tinkamumo patvirtinimas nereikalingas.
5. Dėl žolinių veikliųjų medžiagų: gamybos būdas, fizinė forma, ekstrahentas ir vaisto ekstrakcijos santykis turėtų likti tokie pat.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų specifikacijų lyginamoji lentelė.
3. Dviejų atitinkamos medžiagos gamybinės apimties partijų analizės duomenys apie visus naujos specifikacijos tyrimus.
4. Duomenys, įrodantys monografijos tinkamumą medžiagai kontroliuoti, pvz., galimų priemaišų palyginimas su monografijos skaidrumo pastaba.
5. Tam tikrais atvejais gatavo produkto, kurio sudėtyje yra dabartinę ir siūlomą specifikaciją atitinkančios medžiagos, dviejų gamybinės apimties partijų analizės duomenys (lyginamosios lentelės formatu) ir papildomai tam tikrais atvejais lyginamieji gatavo produkto tirpimo charakteristikų duomenys, nustatyti ištyrus bent vieną bandomąją partiją. Dėl žolinių vaistų gali būti priimtina pateikti lyginamuosius skilimo duomenis.

Pastaba. Pranešti kompetentingoms institucijoms apie atnaujintą Europos farmakopėjos ar kurios nors valstybės narės nacionalinės farmakopėjos monografiją nėra būtina, jeigu atitiktis atnaujintai monografijai užtikrinama per šešis mėnesius nuo jos paskelbimo ir vaisto, kuriam išduotas rinkodaros leidimas, dokumentų rinkinyje padaroma nuoroda į „paskutinę redakciją“.

B.IV. Medicinos prietaisai

B.IV.1. Matavimo arba vartojimo priemonės keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Priemonės, kuri nėra integruota pirminės pakuotės dalis, papildymas arba pakeitimas			
1. Priemonė, pažymėta „CE“ ženklu	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Tik veterinariniams vaistams skirta priemonė be „CE“ ženklo		1, 3, 4	IB
3. Fiksuotų dozių inhaliatoriams skirti tarpikliai			II
b) Priemonės išbraukimas	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Priemonės, kuri yra integruota pirminės pakuotės dalis, papildymas arba pakeitimas			II

Sąlygos

1. Siūloma matavimo priemonė turi tiksliai pateikti reikalingą atitinkamo vaisto dozę, laikantis patvirtinto dozavimo; turėtų būti atitinkamų tyrimų rezultatai.
2. Nauja priemonė tinka atitinkamam vaistui.
3. Dėl keitimo neturėtų reikėti iš esmės keisti informaciją apie vaistą.
4. Vaistą vis dar galima tiksliai dozuoti.
5. Veterinarinių vaistų atveju priemonė nedaro esminės įtakos vaistą įvedančio asmens saugumui.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), be kita ko, pateikiant priemonės aprašymą, išsamų brėžinį ir medžiagos sudėtį bei tam tikrais atvejais nurodant tiekėją, ir atitinkamai patikslintą informaciją apie vaistą.
2. Žymėjimo „CE“ ženklų įrodymas.
3. Duomenys priemonės tikslumui, preciziškumui ir suderinamumui įrodyti.
4. Naujos priemonės pavyzdžiai, kai taikoma (žr. dokumento „Informacija pareiškėjams“ skirsnį apie reikalavimus pavyzdžiams valstybėse narėse).
5. Priemonės išbraukimo pagrindimas.

Pastaba. Dėl B.IV.1.c punkto pareiškėjams primenama, kad dėl bet kokio keitimo, dėl kurio atsiranda „nauja farmacinė forma“, reikia teikti paraišką dėl sąlygų papildymo.

B.IV.2. Veterinarinių vaistų matavimo arba vartojimo priemonės specifikacijos parametru ir (arba) ribų keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Specifikacijos ribų sugriežtinimas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Specifikacijos papildymas nauju specifikacijos parametru, kartu pridodant atitinkamą jo tyrimo metodą	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Patvirtintų specifikacijos ribų išplėtimas, darantis didelį poveikį bendrai priemonės kokybei			II
d) Specifikacijos parametro išbraukimas, kuris daro didelį poveikį bendrai priemonės kokybei			II
e) Papildymas specifikacijos parametru dėl saugumo ar kokybės problemos		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Nesvarbaus specifikacijos parametro išbraukimas (pvz., pasenusio parametro išbraukimas)		1, 2, 5	IA

Sąlygos

1. Keitimas atliekamas ne dėl ankstesnių įvertinimų (pvz., atliktų per paraiškos dėl rinkodaros leidimo procedūrą arba II tipo sąlygų keitimo procedūrą) metu prisiimto įsipareigojimo peržiūrėti specifikacijos ribas.
2. Keitimas neturėtų būti atliekamas dėl gamybos metu įvykusių netikėtų įvykių.

3. Bet kuris keitimas turėtų atitikti šiuo metu galiojančias patvirtintas ribas.
4. Tyrimo procedūra lieka tokia pat.
5. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu).
2. Dabartinių ir siūlomų specifikacijų lyginamoji lentelė.
3. Išsami informacija apie visus naujus analizės metodus ir tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauka.
4. Dviejų gamybinės apimties partijų analizės duomenys apie visus pagal naują specifikaciją atliktus tyrimus.
5. Pagrindimas (rizikos vertinimas), rodantis, kad parametras yra nesvarbus.
6. Naujo specifikacijos parametro ir ribų pagrindimas.

B.IV.3. Veterinarinių vaistų matavimo arba vartojimo priemonės tyrimo procedūros keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Neesminis patvirtintos tyrimo procedūros keitimas	1, 2	1, 2	IA
b) Kitas tyrimo procedūros keitimas (įskaitant pakeitimą ar papildymą nauja procedūra)	1, 3	1, 2	IA
c) Tyrimo procedūros išbraukimas, jeigu jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą	4	1	IA

Sąlygos

1. Remiantis atitinkamomis gairėmis atlikti atitinkami tinkamumo patvirtinimo tyrimai, kurie parodė, kad atnaujinta tyrimo procedūra yra bent lygiavertė ankstesniajai tyrimo procedūrai.
2. Analizės metodas turėtų likti toks pat.
3. Bet kuris naujas tyrimo metodas nėra susijęs su nauja nestandartine technika ar su standartine technika, kuri naudojama naujoviškai.
4. Specifikacijos parametrai jau leista taikyti alternatyvią tyrimo procedūrą ir ši procedūra nebuvo pridėta teikiant prašymą apie IA/IA(IN) tipo sąlygų keitimą.

Dokumentai

1. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatyto formatu), įskaitant analizės metodikos aprašymą ir tinkamumo patvirtinimo duomenų santrauką.
2. Lyginamojo tinkamumo patvirtinimo rezultatai arba, jeigu pagrįsta, lyginamosios analizės rezultatai, rodantys, kad dabartinis ir siūlomas tyrimai yra lygiavertė. Jeigu pridėdama nauja tyrimo procedūra, šis reikalavimas netaikomas.

B.V. RINKODAROS LEIDIMO KEITIMAS DĖL KITŲ REGULIAVIMO PROCEDŪRŲ

B.V.a. PPS/PVAS

B.V.a.1. Naujo, atnaujinto arba pakeisto pagrindinio plazmos sąrašo įtraukimas į vaisto rinkodaros leidimo dokumentų rinkinį (PPS antrojo etapo procedūra)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Poveikį gatavo produkto savybėms darantis naujo pagrindinio plazmos sąrašo įtraukimas pirmą kartą			II
b) Poveikio gatavo produkto savybėms nedarantis naujo pagrindinio plazmos sąrašo įtraukimas pirmą kartą		1, 2, 3, 4	IB
c) Atnaujinto (pakeisto) pagrindinio plazmos sąrašo įtraukimas, kai keitimas daro poveikį gatavo produkto savybėms		1, 2, 3, 4	IB
d) Atnaujinto (pakeisto) pagrindinio plazmos sąrašo įtraukimas, kai keitimas nedaro poveikio gatavo produkto savybėms	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Sąlygos

1. Atnaujintam ar pakeistam pagrindiniam plazmos sąrašui išduotas atitiktis Sąjungos teisės aktams pažymėjimas pagal Direktyvos 2001/83/EB I priedą.

Dokumentai

1. Deklaracija, kad PPS pažymėjimas ir vertinimo ataskaita visiškai taikytini vaistui, kuriam išduotas rinkodaros leidimas, PPS turėtojas pateikė PPS pažymėjimą, vertinimo ataskaitą ir PPS dokumentų rinkinį rinkodaros leidimo turėtojui (jeigu rinkodaros leidimo turėtojas nėra PPS turėtojas), PPS pažymėjimas ir vertinimo ataskaita pakeičia ankstesnius šio rinkodaros leidimo PPS dokumentus.
2. PPS pažymėjimas ir vertinimo ataskaita.
3. Eksperto pareiškimas, kuriame nurodomas visas su patvirtintu PPS padarytas keitimas ir įvertinamas galimas jo poveikis gataviems produktams, įskaitant su konkrečiais vaistais susijusį rizikos vertinimą.
4. Paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje turėtų būti aiškiai nurodytas rinkodaros leidimo dokumentų rinkinyje nurodytas „dabartinis“ ir „siūlomas“ PPS EMEA pažymėjimas (kodo numeris). Jeigu taikoma, paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje taip pat turėtų būti aiškiai išvardyti visi kiti PPS, su kuriais vaistas yra susijęs, net jei paraiška jiems netaikoma.

B.V.a.2. Naujo, atnaujinto arba pakeisto pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įtraukimas į vaisto rinkodaros leidimo dokumentų rinkinį (PVAS antrojo etapo procedūra)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Naujo pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įtraukimas pirmą kartą			II
b) Atnaujinto (pakeisto) pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įtraukimas, kai keitimas daro poveikį gatavo produkto savybėms		1, 2, 3, 4	IB
c) Atnaujinto (pakeisto) pagrindinio vakcinos antigenų sąrašo įtraukimas, kai keitimas nedaro poveikio gatavo produkto savybėms	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Sąlygos

1. Atnaujintam ar pakeistam pagrindiniam vakcinos antigenų sąrašui išduotas atitiktis Sąjungos teisės aktams pažymėjimas pagal Direktyvos 2001/83/EB I priedą.

Dokumentai

1. Deklaracija, kad PVAS pažymėjimas ir vertinimo ataskaita visiškai taikytini vaistui, kuriam išduotas rinkodaros leidimas, PVAS turėtojas pateikė PVAS pažymėjimą, vertinimo ataskaitą ir PVAS dokumentų rinkinį rinkodaros leidimo turėtojui (jeigu rinkodaros leidimo turėtojas nėra PVAS turėtojas), PVAS pažymėjimas ir vertinimo ataskaita pakeičia ankstesnius šio rinkodaros leidimo PVAS dokumentus.
2. PVAS pažymėjimas ir vertinimo ataskaita.
3. Eksperto pareiškimas, kuriame nurodomi visas su patvirtintu PVAS padarytas keitimas ir įvertinamas galimas jo poveikis gataviems produktams, įskaitant su konkrečiais vaistais susijusį rizikos vertinimą.
4. Paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje turėtų būti aiškiai nurodytas rinkodaros leidimo dokumentų rinkinyje nurodytas „dabartinis“ ir „siūlomas“ PVAS EMEA pažymėjimas (kodo numeris). Jeigu taikoma, paraiškos dėl sąlygų keitimo formoje taip pat turėtų būti aiškiai išvardyti visi kiti PVAS, su kuriais vaistas yra susijęs, net jei paraiška jiems netaikoma.

B.V.b. *Kreipimasis*

B.V.b.1. Kokybės dokumentų rinkinio atnaujinimas pagal Komisijos sprendimą pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 ar 31 straipsnyje arba Direktyvos 2001/82/EB 34 ar 35 straipsnyje nustatytą procedūrą (kreipimosi procedūrą)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Keitimu įgyvendinamas kreipimosi rezultatas (*)		1	IA _{IN}
b) Kokybės dokumentų rinkinio suderinimas nebuvo įtrauktas į kreipimąsi, ir atnaujinimu ketinama jį suderinti			II

Dokumentai

1. Prie paraiškos dėl sąlygų keitimo lydraščio pridedama nuoroda į atitinkamą Komisijos sprendimą.

(*) *Pastaba.* Taikoma tais atvejais, kai rinkodaros leidimo(-ų) turėtojas(-ai) turi imtis priemonių, kad leistų valstybėms narėms užtikrinti atitiktį Komisijos sprendimui per 30 dienų nuo jo pranešimo pagal Direktyvos 2001/83/EB 34 straipsnio 3 dalį ir Direktyvos 2001/82/EB 38 straipsnio 3 dalį.

B.V.c. *Keitimo tvarkymo protokolas*

B.V.c.1. Kokybės dokumentų rinkinio atnaujinimas atliekant keitimą, kurį atlikti paprašo EMEA (nacionalinė kompetentinga institucija), atlikus keitimo tvarkymo protokolo vertinimą	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Keitimo atlikimui nereikia jokių papildomų patvirtinamųjų duomenų	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Keitimo atlikimui reikia papildomų patvirtinamųjų duomenų		1, 2, 3, 4	IB
c) Keitimo atlikimas dėl biologinio (imunologinio) vaisto		1, 2, 3, 4, 5	IB

Sąlygos

1. Siūlomas keitimas atliekamas visiškai laikantis patvirtinto keitimo tvarkymo protokolo, pagal kurį apie jį turi būti pranešta vos jį atlikus.

Dokumentai

1. Nuoroda į patvirtintą keitimo tvarkymo protokolą.
2. Deklaracija, kad keitimas atitinka patvirtintą keitimo tvarkymo tvarką, o tyrimų rezultatai atitinka protokole nustatytus priimtumo kriterijus. Be to, pateikiama deklaracija, kad nereikalaujama atlikti biologinių (imunologinių) vaistų palyginamumo vertinimo.
3. Tyrimų, atliktų pagal patvirtintą keitimo tvarkymo protokolą, rezultatai.
4. Atitinkamo (-ų) dokumentų rinkinio skirsnio (-ių) pakeitimas (pateikiama ES-BTD formatu arba atitinkamai veterinariniams vaistams dokumento „Informacija pareiškėjams“ 6B tome nustatytu formatu).
5. Patvirtintų veikliosios medžiagos arba gatavo produkto specifikacijų kopija.

C. SU SAUGUMU, VEIKSMINGUMU, FARMAKOLOGINIŲ BUDRUMU SUSIJĘS KEITIMAS

C.I. ŽMONĖMS SKIRTI IR VETERINARINIAI VAISTAI

C.I.1. Vaisto charakteristikų santraukos, ženklavimo ar pakuotės lapelio keitimas laikantis procedūros pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 ar 31 straipsnį arba Direktyvos 2001/82/EB 34 ar 35 straipsnį (kreipimosi procedūra)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Vaistas patenka į apibrėžtą kreipimosi taikymo sritį (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Vaistas nepatenka į apibrėžtą kreipimosi taikymo sritį, bet atliekant keitimą gaunamas kreipimosi rezultatas, ir rinkodaros leidimo turėtojas nepateikia jokių naujų papildomų duomenų		1, 2, 3	IB
c) Vaistas nepatenka į apibrėžtą kreipimosi taikymo sritį, bet atliekant keitimą gaunamas kreipimosi rezultatas, ir rinkodaros leidimo turėtojas pateikia naujų papildomų duomenų		1, 3	II

Dokumentai

1. Prie paraiškos dėl sąlygų keitimo lydraščio pridedama nuoroda į susijusį Komisijos sprendimą, pridedant vaisto charakteristikų santrauką, ženklavinimą ar pakuotės lapelį.

2. Deklaracija, kad siūloma vaisto charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis atitinkamų skirsnų atžvilgiu yra tapatus pridedamiems prie Komisijos sprendimo dėl referencinio vaisto kreipimosi procedūros.
3. Patikslinta informacija apie vaistą.

(*) *Pastaba.* Taikoma tais atvejais, kai rinkodaros leidimo (-ų) turėtojas (-ai) turi imtis priemonių, kad leistų valstybėms narėms užtikrinti atitiktį Komisijos sprendimui per 30 dienų nuo jo pranešimo pagal Direktyvos 2001/83/EB 34 straipsnio 3 dalį ir Direktyvos 2001/82/EB 38 straipsnio 3 dalį.

C.I.2. Generinių (hibridinių, biologiškai panašių) vaistų vaisto charakteristikų santraukos, ženklinimo ar pakuotės lapelio keitimas atlikus tokio pat referencinio vaisto keitimo vertinimą	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Keitimo(-ų), kuriam(-iems) rinkodaros leidimo turėtojas nepateikia jokių naujų papildomų duomenų, atlikimas		1, 2	IB
b) Keitimo (-ų), kuris (-ie) turi būti papildomai pagrįstas (-i) naujais papildomais duomenimis, kuriuos turi pateikti rinkodaros leidimo turėtojas (pvz., dėl palyginamumo), atlikimas			II

Dokumentai

1. Prie paraiškos dėl sąlygų keitimo lydraščio pridedamas EMEA (nacionalinės kompetentingos institucijos) prašymas, jeigu taikoma.
2. Patikslinta informacija apie vaistą.

C.I.3. Keitimo (-ų), kurio (-ių) reikalauja EMEA (nacionalinė kompetentinga institucija) įvertinus skubų saugumo apribojimą, klasės ženklinimą, periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą, rizikos valdymo planą, paskesnę priemonę (specialųjį įpareigojimą), pagal Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 45 (46) straipsnį pateiktus duomenis, atlikimas arba pakeitimų atlikimas, kad būtų atsižvelgta į kompetentingos institucijos pagrindinę vaisto charakteristikų santrauką	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Sutarto (-ų) formuluočių keitimo (-ų), dėl kurio rinkodaros leidimo turėtojas nepateikia jokių naujų papildomų duomenų, atlikimas		1, 2	IB
b) Keitimo (-ų), kuris (-ie) turi būti papildomai pagrįstas (-i) naujais papildomais duomenimis, kuriuos turi pateikti rinkodaros leidimo turėtojas, atlikimas			II

Dokumentai

1. Prie paraiškos dėl sąlygų keitimo lydraščio pridedamas EMEA (nacionalinės kompetentingos institucijos) prašymas, prie kurio pridedama atitinkama vertinimo ataskaita, jeigu yra.
2. Patikslinta informacija apie vaistą.

Pastaba. Rinkodaros leidimų turėtojams primenama, kad gavus naujos informacijos, dėl kurios galėtų reikėti keisti rinkodaros leidimo sąlygas, ta informacija turėtų būti nedelsiant pateikta kompetentingoms institucijoms kaip sąlygų keitimas, užuot laukus tų duomenų vertinimo pagal vieną iš minėtų procedūrų.

C.I.4. Sąlygų keitimas, susijęs su esminiu vaisto charakteristikų santraukos keitimu, pirmiausia dėl naujų kokybės, ikiklinikinių, klinikinių arba farmakologinio budrumo duomenų	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
C.I.5. Vaisto teisinio statuso keitimas, kai rinkodaros leidimas vaistui išduotas pagal centralizuotą procedūrą	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Generinių (hibridinių, biologiškai panašių) vaistų, atlikus patvirtintą referencinio vaisto teisinio statuso keitimą		1, 2	IB
b) Visi kiti teisinio statuso keitimo atvejai			II

Dokumentai			
1. Prie paraiškos dėl sąlygų keitimo lydraščio pridedamas teisinio statuso keitimo leidimo įrodymas (pvz., nuoroda į atitinkamą Komisijos sprendimą).			
2. Patikslinta informacija apie vaistą.			
<i>Pastaba.</i> Kai vaistai, kurių rinkodaros leidimas išduotas pagal nacionalinę procedūrą, patvirtinti pagal savitarpio pripažinimo procedūrą (decentralizuotą procedūrą), teisinio statuso keitimas turi būti tvarkomas nacionaliniu lygmeniu (o ne pagal sąlygų keitimo savitarpio pripažinimo procedūrą).			
C.I.6. Terapinės (-ių) indikacijos (-ų) keitimas (-ai)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Naujos terapinės indikacijos įrašymas arba patvirtintos terapinės indikacijos pakeitimas			II
b) Terapinės indikacijos išbraukimas			IB
<i>Pastaba.</i> Jeigu terapinė indikacija įrašoma arba pakeičiama įgyvendinant kreipimosi procedūros rezultatą arba informacijos apie generinį (hibridinį, biologiškai panašų) vaistą keitimą, atliekamą įvertinus tokį pat referencinio vaisto keitimą, taikomas atitinkamai sąlygų keitimas C.I.1 ir C.I.2.			
C.I.7. Panaikinimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Farmacinės formos		1, 2	IB
b) Stiprumo		1, 2	IB
Dokumentai			
1. Deklaracija, kad likusi (-ios) vaisto forma (-os) yra tinkama (-os) atsižvelgiant į dozavimo nurodymus ir gydymo trukmę, kaip nurodyta vaisto charakteristikų santraukoje.			
2. Patikslinta informacija apie vaistą.			
<i>Pastaba.</i> Jeigu konkrečiai farmacinei formai ar stiprumui išduotas atskiras rinkodaros leidimas, o kitoms farmacinėms formoms ar stiprumams – kitas rinkodaros leidimas, pirmojo leidimo panaikinimas bus ne sąlygų keitimas, o rinkodaros leidimo panaikinimas.			
C.I.8. Naujos farmakologinio budrumo sistemos įvedimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Kurios atitinkama kompetentinga institucija (EMA) neįvertino kito to paties rinkodaros leidimo turėtojo vaisto atžvilgiu			II
b) Kurią atitinkama nacionalinė kompetentinga institucija (EMA) įvertino kito to paties rinkodaros leidimo turėtojo atžvilgiu (*)		1	IB
Dokumentai			
1. Naujas išsamus farmakologinio budrumo sistemos aprašymas			
(*) <i>Pastaba.</i> Šis sąlygų keitimas apima atvejį, kai reikės įvertinti jau vertintos farmakologinio budrumo sistemos taikomumą naujų susijusių rinkodaros leidimų atžvilgiu (pvz., rinkodaros leidimo perdavimo metu).			
C.I.9. Esamos farmakologinio budrumo sistemos keitimas, kaip apibūdinta išsamiaje farmakologinio budrumo sistemos aprašyme	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens keitimas	1	1	IA_{IN}
b) Už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens kontaktinių duomenų keitimas	1	2	IA_{IN}
c) Už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens atsarginės procedūros keitimas	1	2	IA_{IN}
d) Saugumo duomenų bazės keitimas (pvz., naujos saugumo duomenų bazės įvedimas, įskaitant saugumo duomenų rinkinio ir (arba) analizės ir ataskaitų teikimo perkėlimas į naują sistemą)	1, 2, 3	2	IA_{IN}
e) Keitimas, susijęs su pagrindiniais sutartiniais susitarimais su kitais asmenimis ar organizacijomis, kurie (kurios) dalyvauja vykdant farmakologinio budrumo įsipareigojimus ir apibūdinti išsamiaje farmakologinio budrumo sistemos aprašyme, visų pirma jeigu pranešimų apie vaisto saugumą atskirais atvejais teikimas elektroniniu būdu, pagrindinių duomenų bazių tvarkymas, signalų nustatymas ar periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų sudarymas atliekamas pagal subrangos sutartis	1	2	IA_{IN}

f) Į rašytinę (-es) procedūrą (-as), kurioje (-iose) apibūdinata farmakologinio budrumo veikla, įtrauktų temų išbraukimas	1	2	IA _{IN}
g) Vietos, kurioje atliekama farmakologinio budrumo veikla, keitimas	1	2	IA _{IN}
h) Kitas išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo keitimas, kuris nedaro įtakos farmakologinio budrumo sistemos veikimui (pvz., pagrindinės saugojimo (archyvavimo) vietos keitimas, administracinio pobūdžio keitimas, akronimų atnaujinimas, funkcijų (procedūrų) pavadinimų keitimas)	1	2	IA
i) Išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo keitimas, atlikus to paties išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo vertinimą kito to paties rinkodaros leidimų turėtojo vaisto atžvilgiu	4	2, 3	IA _{IN}

Sąlygos

1. Farmakologinio budrumo sistema pati savaime lieka nepakitusi.
2. Patvirtinta duomenų bazės sistema.
3. Patvirtintas duomenų perdavimas iš kitų duomenų bazių sistemų.
4. Toks pat išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo keitimas taikomas visiems to paties rinkodaros leidimų turėtojo vaistams (ta pati galutinė išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo versija).

Dokumentai

1. Naujausia išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo versija, įskaitant a) naujo už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens gyvenimo aprašymą; b) už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens registracijos *EudraVigilance* įrodymą ir c) naują rinkodaros leidimo turėtojo ir už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens pareiškimą dėl jų prieinamumo ir pranešimo apie nepageidaujamas reakcijas priemones, kuris turi būti pasirašytas naujo už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens ir rinkodaros leidimo turėtojo ir kuriame turi būti atsižvelgta į visus kitus svarbius pakeitimus, pvz., organizacijos struktūros.
2. Naujausia išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo versija ir (arba), jei taikoma, naujausia su konkrečiu (-iais) vaistu (-ais) susijusio (-ių) priedo (-ų) versija. Dėl b punkto, jeigu už farmakologinį budrumą atsakingo kvalifikuoto asmens kontaktiniai duomenys iš pradžių nebuvo įtraukti į išsamų farmakologinio budrumo sistemos aprašymą, nereikalaujama pateikti patikslintą išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo versiją (turi būti pateikta tik paraiškės forma (pranešimas)).
3. Nuoroda į paraišką (procedūrą) ir vaistą, kurių atžvilgiu keitimas priimtas.

Pastaba dėl i punkto. Atlikus išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo, kuris pateiktas kartu su naujos rinkodaros leidimo paraiškės (sąlygų papildymo, sąlygų keitimo) dokumentais, įvertinimą, nacionalinės kompetentingos institucijos (EMA) prašymu gali tekti atlikti šio išsamaus farmakologinio budrumo sistemos aprašymo keitimą. Tokiu atveju pateikiant pranešimą apie (sugrupuotą) IA_{IN} tipo sąlygų keitimą toks pat keitimas gali būti atliktas ir kitų to paties rinkodaros leidimų turėtojo rinkodaros leidimų išsamiaame farmakologinio budrumo sistemos aprašyme.

C. II. VETERINARINIAI VAISTAI – SPECIALUSIS KEITIMAS

C. II.1. Sąlygų keitimas, susijęs su ne maisto gamybai skirtų tikslinių rūšių keitimu ar papildymu	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
C. II.2. Maistinių gyvūnų ar ne maisto gamybai skirtų gyvūnų tikslinių rūšių išbraukimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Išbraukimas atsižvelgiant į kokią nors saugumo problemą			II
b) Išbraukimas, nesusijęs su jokia saugumo problema		1, 2	IB
Dokumentai			
1. Tikslinių rūšių išbraukimo pagrindimas.			
2. Patikslinta informacija apie vaistą.			
C. II.3. Veterinarinio vaisto išlaukos keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
C. II.4. Sąlygų keitimas, susijęs su pakeitimu ar papildymu serotipu, štamu, antigenu arba nauja serotipų, štamų ar antigenų kombinacija, skirta veterinarinei vakcinai nuo paukščių gripo, snukio ir nagų ligos ar mėlynojo liežuvių ligos	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II

C. II.5. Sąlygų keitimas, susijęs su veterinarinės vakcinos nuo arklių gripo štamo keitimu	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
C. II.6. Ženklavimo ar pakuotės lapelio keitimas, nesusijęs su vaisto charakteristikų santrauka	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			IB

Pastaba. Šiame priede neaptariamas ženklavimo ar pakuotės lapelio keitimas, nesusijęs su žmonėms skirtų vaistų vaisto charakteristikos santrauka, nes specialioji pranešimo apie tokį keitimą procedūra nustatyta Direktyvos 2001/83/EB 61 straipsnio 3 dalyje. Direktyvoje 2001/82/EB nėra atitinkamos nuostatos dėl veterinarinių vaistų, todėl toks keitimas įtrauktas į šį sąlygų keitimą.

D. PPS/PVAS

D.1. PVAS pažymėjimo turėtojo pavadinimo ir (arba) adreso keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1	IA _{IN}

Sąlygos

1. PVAS pažymėjimo turėtoju turi likti tas pats juridinis asmuo.

Dokumentai

1. Atitinkamos oficialios įstaigos (pvz., prekybos rūmų) oficialus dokumentas, kuriame minimas naujas pavadinimas arba naujas adresas.

D.2. PPS pažymėjimo turėtojo pavadinimo ir (arba) adreso keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1	IA _{IN}

Sąlygos

1. PPS pažymėjimo turėtoju turi likti tas pats juridinis asmuo.

Dokumentai

1. Atitinkamos oficialios įstaigos (pvz., prekybos rūmų) oficialus dokumentas, kuriame minimas naujas pavadinimas arba naujas adresas.

D.3. Dabartinio PPS pažymėjimo turėtojo keitimas nauju PPS pažymėjimo turėtoju arba jo perdavimas naujam PPS pažymėjimo turėtojui, t. y. kitam juridiniam asmeniui	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Dokumentai

1. Dokumentas, kuriame, be kita ko, nurodyta dabartinio PPS turėtojo (perdavėjo) tapatybė (pavadinimas ir adresas) ir asmens, kuriam bus perduota (perėmėjo), tapatybė (pavadinimas ir adresas) kartu nurodant siūlomą perdavimo įgyvendinimo datą – pasirašytas abiejų įmonių.
2. Naujausios PPS pažymėjimo puslapio „EMEA pagrindinio plazmos sąrašo (PPS) atitikties Bendrijos teisės aktams pažymėjimas“ versijos kopija.
3. Naujo turėtojo įsteigimo įrodymas (įmonių registro išrašas ir jo vertimas į anglų kalbą), pasirašytas abiejų įmonių.
4. Išsamių PPS dokumentų, sukauptų nuo pirminio PPS pažymėjimo išdavimo, perdavimo perėmėjui patvirtinimas – pasirašytas abiejų įmonių.
5. Įgaliojimo raštas, kuriame, be kita ko, nurodyti už kompetentingos institucijos ir PPS turėtojo ryšį atsakingo asmens kontaktiniai duomenys – pasirašytas perėmėjo.
6. Įsipareigojimo raštas vykdyti visus esamus ir likusius įsipareigojimus (jeigu yra) – pasirašytas perėmėjo.

D.4. Kraujo donorystės įstaigos, įskaitant kraujo (plazmos) surinkimo centrus, pavadinimo ir (arba) adreso keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1, 2	1, 2, 3	IA

Sąlygos

1. Kraujo donorystės įstaiga turi likti tas pats juridinis asmuo.
2. Keitimas turi būti administracinio pobūdžio (pvz., dėl susijungimo, perėmimo); kraujo donorystės (surinkimo) centro pavadinimas gali būti pakeistas, jeigu kraujo donorystės įstaiga lieka ta pati.

Dokumentai

1. Pasirašyta deklaracija, kad kraujo donorystės įstaigos kokybės sistema dėl keitimo nesikeičia.
2. Pasirašyta deklaracija, kad surinkimo centrų sąrašas nesikeičia.
3. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai.

D.5. Į PPS jau įtrauktos kraujo donorystės įstaigos kraujo (plazmos) surinkimo centro pakeitimas kitu arba papildymas nauju centru	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1, 2, 3	IB

Dokumentai

1. Su kraujo (plazmos) surinkimo centru susiję pastarųjų trejų metų epidemiologiniai viruso žymenų duomenys. Dėl naujai atidaryto (-ų) centro (-ų) arba jeigu dar neturima jokių duomenų, deklaracija, kad epidemiologiniai duomenys bus pateikti kito (-ų) metinio (-ių) atnaujinimo (-ų) metu.
2. Pareiškimas, kad centras dirba tokiomis pat sąlygomis, kaip ir kiti kraujo donorystės įstaigai priklausantys centrai, kaip nustatyta standartinėje kraujo donorystės įstaigos ir PPS turėtojo sutartyje.
3. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai.

D.6. Kraujo (plazmos) surinkimui donorų kraujo ir plazmos bankų tyrimui naudojamo (-ų) įstaigos (-ų) (centro (-ų) išbraukimas arba statuso keitimas (eksploatuojamas (neeksploatuojamas))	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1, 2	1	IA

Sąlygos

1. Išbraukimo arba statuso keitimo priežastis neturėtų būti susijusi su jokių GGP klausimu.
2. Įstaiga (-os) (centras (-ai)) turėtų atitikti teisės aktus patikrinimų atžvilgiu, jeigu statusas keičiamas iš neeksploatuojamos (-o) į eksploatuojamą.

Dokumentai

1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai.

D.7. Papildymas į PPS neįtraukta nauja kraujo donorystės įstaiga kraujui (plazmai) rinkti	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
D.8. Kraujo centro pakeitimas donorų kraujo ir (arba) plazmos bankų tyrimui į PPS jau įtrauktoje įstaigoje arba papildymas nauju centru	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1, 2	IB

Dokumentai

1. Pareiškimas, kad tyrimai atliekami laikantis tokių pat tipinių veiklos procedūrų ir (arba) tyrimo metodai jau priimti.
2. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai.

D.9. Papildymas į PPS neįtraukta nauja kraujo donorystės įstaiga donorų kraujo ir (arba) plazmos banko tyrimui	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
D.10. Kraujo donorystės įstaigos ar centro (-ų), kuria(-iuose) laikoma plazma, pakeitimas ar papildymas nauja tokia įstaiga ar centru (-ais)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1, 2	IB

Dokumentai

1. Pareiškimas, kad saugojimo centras veikia laikydamasis tokių pat tipinių veiklos procedūrų, kaip ir jau pripažinta įstaiga.
2. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai.

D.11. Kraujo donorystės įstaigos ar centro (-ų), kuriame (-iuose) laikoma plazma, išbraukimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1	IA
Sąlygos			
1. Išbraukimo priežastis neturėtų būti susijusi su GGP klausimais.			
Dokumentai			
1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai.			
D.12. Vežant plazmą dalyvaujančios organizacijos pakeitimas ar papildymas nauja tokia organizacija	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1	IB
Dokumentai			
1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai, įskaitant visų šios vežimo organizacijos paslaugomis besinaudojančių kraujo donorystės įstaigų sąrašą, informacijos apie sistemą, kuri taikoma siekiant užtikrinti, kad vežimas būtų atliekamas tinkamomis sąlygomis (laikas, temperatūra ir atitiktis GGP), santrauką ir patvirtinimą, kad vežimo sąlygos patvirtintos.			
D.13. Vežant plazmą dalyvaujančios organizacijos išbraukimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1	IA
Sąlygos			
1. Išbraukimo priežastis neturėtų būti susijusi su GGP klausimais.			
Dokumentai			
1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai.			
D.14. Papildymas nauju „CE“ ženklu pažymėtu tyrimo rinkiniu atskirų donorų kraujui tirti arba esamo tyrimo rinkinio pakeitimas tokiu rinkiniu	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1, 2	IA
Sąlygos			
1. Naujas tyrimo rinkinys pažymėtas „CE“ ženklu.			
Dokumentai			
1. Tyrimo centro (-ų), kuriame (-iuose) rinkinys naudojamas, sąrašas.			
2. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai, įskaitant atnaujintą informaciją apie tyrimus, kaip reikalaujama „PPS mokslinių duomenų reikalavimų gairėse“.			
D.15. Papildymas nauju „CE“ ženklu nepažymėtu tyrimo rinkiniu atskirų donorų kraujui tirti arba esamo tyrimo rinkinio pakeitimas tokiu rinkiniu	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Naujasis tyrimo rinkinys anksčiau nepatvirtintas PPS donorų kraujui tirti kuriame nors kraujo centre			II
b) Naujasis tyrimo rinkinys patvirtintas PPS donorų kraujui kitame (-uose) kraujo centre (-uose) tirti		1, 2	IA
Dokumentai			
1. Tyrimo centro (-ų), kuriame (-iuose) rinkinys šiuo metu naudojamas, sąrašas ir tyrimo centro (-ų), kuriame (-iuose) rinkinys bus naudojamas, sąrašas.			
2. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai, įskaitant atnaujintą informaciją apie tyrimus, kaip reikalaujama „PPS mokslinių duomenų reikalavimų gairėse“.			
D.16. Bankų tyrimui naudojamo rinkinio (metodo) keitimas (antikūnų ar antigenų arba NAM tyrimas)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II
D.17. Inventorizavimo procedūros įvedimas ar išplėtimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
	1	1	IA
Sąlygos			
1. Inventorizavimo procedūra yra griežtesnė procedūra (pvz., atiduodama naudoti tik pakartotinai ištyrus donorus).			

Dokumentai

1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai, be kita ko, nurodant inventorizavimo laikotarpio nustatymo ar pailginimo pagrindimą, vietas, kuriose atliekamas inventorizavimas, o dėl procedūros keitimo – pateikiant sprendimų schemą, kurioje būtų nurodytos ir naujos sąlygos.

D.18. Inventorizavimo laikotarpio panaikinimas arba jo sutrumpinimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1	IB

Dokumentai

1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai.

D.19. Kraujo talpyklų (pvz., maišelių, butelių) pakeitimas ar papildymas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Naujosios kraujo talpyklos pažymėtos „CE“ ženklų	1, 2	1	IA
b) Naujosios kraujo talpyklos nepažymėtos „CE“ ženklų			II

Sąlygos

1. Talpykla pažymėta „CE“ ženklu.
2. Kraujui talpykloje taikomi kokybės kriterijai lieka nepakitę.

Dokumentai

1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai, be kita ko, nurodant talpyklos pavadinimą, gamintoją, pateikiant antikoagulianto tirpalo specifikaciją, „CE“ ženklo patvirtinimą ir nurodant kraujo donorystės įstaigų, kuriose talpykla naudojama, pavadinimus.

D.20. Su laikymu (vežimu) susijęs keitimas	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
a) Laikymo ir (arba) vežimo sąlygos	1	1	IA
b) Didžiausias plazmos laikymo terminas	1, 2	1	IA

Sąlygos

1. Pagal keitimą sąlygos turėtų būti sugriežtintos, ir keitimas turėtų atitikti Europos farmakopėjos reikalavimus dėl frakcionuoti skirtos žmogaus plazmos.
2. Didžiausias plazmos laikymo terminas yra trumpesnis nei anksčiau.

Dokumentai

1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai ir priedai, be kita ko, pateikiant išsamų naujų sąlygų aprašymą, laikymo (vežimo) sąlygų tinkamumo patvirtinimo patvirtinimą ir kraujo donorystės įstaigos (-ų), kurioje (-iose) atliekamas keitimas (jei tinka), pavadinimą (-us).

D.21. Virusų žymenų tyrimo įvedimas, jei tokia priemonė darys didelį poveikį virusų rizikos vertinimui	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II

D.22. Plazmos banko rengimo keitimas (pvz., gamybos metodo, banko dydžio, plazmos banko mėginių laikymo)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
		1	IB

Dokumentai

1. Atnaujinti atitinkami PPS dokumentų rinkinio skirsniai.

D.23. Priemonių, kurių būtų imtasi retrospektyviai nustatant, kad donoro (-ų) kraujas neturėjo būti apdorojamas, keitimas (retrospektyvios apžvalgos procedūra)	Tenkintinos sąlygos	Teiktini dokumentai	Procedūros tipas
			II