

II

(Informazzjoni)

INFORMAZZJONI MINN ISTITUZZJONIJET, KORPI, UFFIĊĠI U
AĠENZIJI TAL-UNJONI EWROPEA

IL-KUMMISSJONI EWROPEA

Komunikazzjoni mill-Kummissjoni – Linja gwida dwar id-dettalji tal-kategoriji differenti ta' varjazzjonijiet ghat-termini ta' awtorizzazzjonijiet ghat-tqeghid fis-suq ta' prodotti mediċinali ghal użu mill-bniedem u prodotti mediċinali ghal użu veterinarju

(2010/C 17/01)

1. INTRODUZZJONI

Ir-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008 tal-24 ta' Novembru 2008, li jikkonċerna l-eżaminazzjoni tal-varjazzjonijiet ghat-termini ta' awtorizzazzjonijiet ghat-tqeghid fis-suq ta' prodotti mediċinali ghal użu mill-bniedem u prodotti mediċinali ghal użu veterinarju ⁽¹⁾, minn hawn 'il quddiem "ir-regolament dwar il-varjazzjonijiet", ġie ppubblikat fil-Gurnal Uffiċjali nhar it-12 ta' Diċembru 2008. Ir-regolament dwar il-varjazzjonijiet huwa mmirat biex jistabbilixxi qafas legali sempliċi, aktar ċar u aktar flessibbli ghat-trattament tal-varjazzjonijiet ghal awtorizzazzjonijiet ghat-tqeghid fis-suq ta' prodotti mediċinali, filwaqt li jiġi assigurat livell gholi ta' harsien tas-saħħa tal-annimali u pubblika.

Ir-regolament dwar il-varjazzjonijiet jistabbilixxi regoli ġenerali dwar it-tipi u l-klassifikazzjoni tal-varjazzjonijiet fl-Artikoli 2 u 3 u fl-Anness II. Barra minn hekk, l-Artikolu 4(1)(a) iqabba lill-Kummissjoni bil-kompitu li tfassal linji gwida dwar id-dettalji tal-kategoriji differenti ta' varjazzjonijiet.

Konsegwentement, din il-linja gwida ttiprovdi dettalji dwar il-klassifikazzjoni ta' varjazzjonijiet fil-kategoriji li ġejjin kif definiti fl-Artikolu 2 tar-Regolament dwar il-varjazzjonijiet: varjazzjonijiet minuri tat-Tip IA, varjazzjonijiet minuri tat-Tip IB u varjazzjonijiet maġġuri tat-Tip II u ttiprovdi aktar dettalji, fejn xieraq, fuq id-dejta xjentifika li ghandha tiġi sottomessa ghall-varjazzjonijiet speċifiċi u kif din id-dejta ghandha tiġi ddokumentata. Ta' min jinnota li d-dokumentazzjoni ġenerali li takkumpanja kull applikazzjoni ghall-varjazzjonijiet tat-terminu ta' awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq hija stabbilita fl-Anness IV tar-regolament dwar il-varjazzjonijiet u fil-linji gwida tal-Kummissjoni dwar l-operat tal-proċeduri stipulati fil-Kapitoli II, III u IV tar-Regolament tal-Kummissjoni (KE) Nru 1234/2008 tal-24 Novembru 2008 li jikkonċerna l-eżami tal-varjazzjonijiet fit-termini tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq tal-prodotti

mediċinali ghall-użu mill-bniedem u tal-prodotti mediċinali veterinarji.

Definizzjonijiet rilevanti ghal din il-linja gwida huma pprovdu fid-Direttiva 2001/82/KE, id-Direttiva 2001/83/KE, ir-Regolament (KE) Nru 726/2004, kif ukoll fir-regolament dwar il-varjazzjonijiet. Barra minn hekk, ghall-iskop ta' din il-linja gwida "proċedura tat-test" ghandha l-istess tifsira bhal "proċedura analitika" u "limiti" ghandha l-istess tifsira bhal "kriterji ta' aċċettazzjoni". "Parametru ta' speċifikazzjoni" tfisser l-attribut tal-kwalità li ghalih jiġu stabbiliti l-limiti u l-proċedura tat-test, eż. l-assaġġ, l-identità, il-kontenut tal-ilma. Ghaldaqstant, iż-żieda jew it-tħassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni jinkludi l-metodu tat-test u l-limiti korrispondenti tiegħu.

Fejn tkun trid issir referenza ghal varjazzjonijiet speċifiċi f'din il-linja gwida, il-varjazzjoni inkwistjoni ghandha tiġi kkwotata bl-użu tal-istruttura li ġejja: X.N.x.n

- X tirreferi ghall-ittra kapitali tal-kapitolu fl-Anness ghal din il-linja gwida fejn tiġi inkluża din il-varjazzjoni (eż. A, B, C jew D)
- N tirreferi ghan-numru ruman tas-sezzjoni f'kapitolu fejn tiġi inkluża din il-varjazzjoni (eż. I, II, III ...)
- x tirreferi ghall-ittra tas-subsezzjoni f'kapitolu fejn tiġi inkluża l-varjazzjoni (eż. a, b, c ...)
- n tirreferi ghan-numru mogħti fl-Anness ghal din il-Linja gwida ghal varjazzjoni speċifika (eż. 1, 2, 3 ...)

Din il-linja gwida ser tiġi aġġornata regolarment, fejn jiġu kkunsidrati r-rakkomandazzjonijiet mogħtija b'konformità mal-Artikolu 5 tar-Regolament, kif ukoll il-progress xjentifiku u tekniku li jsir.

(¹) ĠU L 334, 12.12.2008, p. 7.

2. GWIDA TAL-KLASSIFIKAZZJONI DWAR IL-VARJAZZJONIJIET MINURI TAT-TIP IA, IL-VARJAZZJONIJIET MINURI TAT-TIP IB U L-VARJAZZJONIJIET MAĠĠURI TAT-TIP II

L-Anness għal din il-Linja gwida jikkonsisti minn erba' kapitoli li jikklassifikaw varjazzjonijiet relatati ma': A) Bidliet Amministrattivi; B) Bidliet fil-Kwalità; C) Bidliet fis-Sigurtà, l-Effikaċja u l-Farmakovigilanza, u D) Bidliet speċifiċi fil-Master Files tal-Plażma u l-Master Files tal-Antiġenu tat-Tilqim.

Għal kull kapitolu, l-Anness jinkludi:

- Lista ta' varjazzjonijiet li għandhom jiġu kklassifikati bhala varjazzjonijiet minuri tat-Tip IA jew varjazzjonijiet maġġuri tat-Tip II b'konformità mad-definizzjonijiet tal-Artikolu 2 tar-regolament dwar il-varjazzjonijiet u l-klassifikazzjonijiet ipprovduti fl-Anness II għar-regolament dwar il-varjazzjonijiet. Huwa indikat ukoll liema varjazzjonijiet minuri tat-Tip IA jehtiegu notifika immedjata kif stabbilit fl-Artikolu 8(1) tar-regolament dwar il-varjazzjonijiet.
- Lista ta' eżempji li għandhom jitqiesu bhala varjazzjonijiet minuri tat-Tip IB, fil-fehim li din il-kategorija tapplika awtomatikament kif stabbilit fl-Artikolu 3 tar-regolament dwar il-varjazzjonijiet u li l-Anness għal din il-Linja gwida għalhekk ma jipprovax jistabbilixxi lista eżawrjenti għal din il-kategorija ta' varjazzjonijiet.

L-Anness ma jittrattax il-klassifikazzjoni tal-estensjonijiet kif inhuma elenkati b'mod eżawrjenti fl-Anness I tar-regolament dwar il-varjazzjonijiet. Il-bidliet kollha speċifikati fl-Anness I tar-regolament dwar il-varjazzjonijiet għandhom jitqiesu bhala estensjonijiet tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq; kwalunkwe bidla oħra ma tistax tiġi kklassifikata b'dan il-mod.

Meta waħda jew aktar mill-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness għal din il-Linja Gwida għal varjazzjoni minuri tat-Tip IA ma jiġux issodisfati, it-tibdil ikkonċernat jista' jiġi sottomess bhala varjazzjoni tat-Tip IB, sakemm il-bidla ma tiġix ikklassifikata speċifikament bhala varjazzjoni maġġuri tat-Tip II.

Id-dejta speċifika ta' appoġġ għall-varjazzjonijiet tat-Tip IB u t-Tip II ser tiddependi fuq in-natura speċifika tal-bidla. F'xi każijiet, issir referenza għal-linja gwida xjentifiċi speċifiċi.

Barra minn hekk, jekk varjazzjoni twassal għal reviżjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi ta' prodott, it-tikkettjar jew il-fuljett tal-ippakkjar (li f'din il-linja gwida ssir referenza għalihom flimkien bhala "l-informazzjoni dwar il-prodott"), dan it-tibdil jitqies bhala

parti minn dik il-varjazzjoni. F'każijiet bħal dawn, l-informazzjoni aġġornata dwar il-prodotti trid tiġi sottomessa bhala parti mill-applikazzjoni. Il-mudelli sperimentali jew kampjuni għandhom jiġu pprovduti skont "Ir-regoli li jirregolaw prodotti mediċinali fil-Komunità Ewropea", Volum 2A, Proċeduri għal awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq; Kapitolu 7, Informazzjoni ġenerali tal-Avviz lill-applikanti (minn hawn 'il quddiem "il-Kapitolu 7 tal-Avviz lill-applikanti"), jew kif diskuss mal-Istat Membru ta' referenza jew l-Aġenzija fuq bażi ta' każ b'każ.

M'hemmx bżonn li l-awtoritajiet kompetenti jiġu nnotifikati dwar monografu aġġornat tal-farmakopea Ewropea jew ta' farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru fil-każ li l-konformità mal-monografu aġġornat tiġi implimentata fi żmien sitt xhur mill-pubblikazzjoni tiegħu u ssir referenza għall-"edizzjoni kurrenti" fid-dossier ta' prodott mediċinali awtorizzat.

Kwalunkwe tibdil fil-kontenut tad-dossier li jappoġġja Ċertifikat ta' Adattabilità tal-Farmakopea Ewropea, għandu jiġi sottomess lid-Direttorat Ewropew għall-Kwalità tal-Mediċini (EDQM). Madankollu, jekk iċ-ċertifikat jiġi rivedut wara evalwazzjoni ta' dan it-tibdil mill-EDQM, kwalunkwe awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ikkonċernata għandha tiġi aġġornata kif xieraq.

B'referenza għall-Parti III punt 1 tal-Anness I tad-Direttiva 2001/83/KE, il-bidliet fil-Plażma Master Files (minn hawn 'il quddiem imsejha PMFs) u fil-Master Files tal-Antiġenu tat-Tilqim (VAMFs) isegwu l-proċeduri tal-evalwazzjoni għall-varjazzjonijiet stabbiliti fir-regolament dwar il-varjazzjonijiet. Għalhekk, il-Kapitolu D f'din il-linja gwida jipprovdri lista ta' varjazzjonijiet li huma speċifiċi għal dawn il-PMFs jew il-VAMFs. Wara analiżi ta' dawn il-varjazzjonijiet, kwalunkwe awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ikkonċernata għandha tiġi aġġornata skont il-Kapitolu B. V ta' din il-lingwa gwida. F'każ li d-dokumentazzjoni tal-plażma umana użata bhala materjal tal-bidu għal plażma derivata minn prodott mediċinali ma tiġix sottomessa bhala PMF, il-varjazzjonijiet għal dan il-materjal tal-bidu, kif deskritt fid-dossier tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, għandhom jiġu trattati wkoll b'konformità ma' dan l-anness.

Ir-referenzi f'din il-linja gwida għall-bidliet fl-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ifissru żieda, sostituzzjoni jew thassir, sakemm ma jiġix indikat b'mod speċifikat. Jekk l-emendi fid-dossier ikunu jikkonċernaw biss bidliet editorjali, bidliet bħal dawn ġeneralment m'għandhomx jiġu sottomessi bhala varjazzjoni separata, iżda jistgħu jiġu inklużi f'varjazzjoni li tikkonċerna dik il-parti tad-dossier. F'każijiet bħal dawn, għandha tiġi pprovduta dikjarazzjoni li l-kontenut tal-parti kkonċernata tad-dossier ma nbidilx bil-bidliet editorjali lil hinn mis-sustanza tal-varjazzjoni sottomessa.

ANNEX

	<i>Tema/Ambitu tal-bidliet</i>	<i>Varjazzjoni</i>	<i>Pagna</i>
A.	BIDLIET AMMINISTRATTIVI	1-7	4
B.	BIDLIET FIL-KWALITÀ		5
I.	Sustanza Attiva		5
	a) Manifattura	1-5	5
	b) Kontroll tas-sustanza attiva	1-2	9
	c) Sistema ta' għeluq tal-kontenitur	1-3	11
	d) Stabbiltà	1	13
	e) Spazju tad-Disinn	1-3	13
II.	Prodott Lest		14
	a) Deskrizzjoni u kompożizzjoni	1-6	14
	b) Manifattura	1-5	18
	c) Kontroll tas-sustanzi mhux attivi	1-4	23
	d) Kontroll tal-prodott lest	1-3	25
	e) Sistema ta' għeluq tal-kontenitur	1-7	26
	f) Stabbiltà	1	30
	g) Spazju tad-Disinn	1-3	31
III.	CEP/TSE/monografi	1-2	32
IV.	Tagħmir Mediku	1-3	34
V.	Bidliet f'awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq li jirriżultaw minn proċeduri regolatorji oħrajn ...		35
	a) PMF/VAMF	1-2	35
	b) Riferiment	1	36
	c) Protokoll dwar il-ġestjoni tat-tibdil	1	37
Ċ.	SIGURTÀ, EFFIKAĈJA, BIDLIET TA' FARMAKOVIGILANZA		37
I.	Prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem u għal użu veterinarju	1-9	37
II.	Prodott mediċinali għal użu veterinarju – bidliet speċifiċi	1-6	40
D.	PMF/VAMF	1-23	41

A. BIDLIET AMMINISTRATTIVI

A.1 Tibdil fl-isem u/jew fl-indirizz tad-detentur tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1, 2	IA _{IN}

Kundizzjonijiet

1. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq ghandu jibqa' l-istess entità legali.

Dokumentazzjoni

1. Dokument formali minn korp uffiċjali rilevanti (eż. il-Kamra tal-Kummerċ) fejn jissema l-isem il-ġdid jew l-indirizz il-ġdid.
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

A.2 Tibdil fl-isem (ivvintat) tal-prodott mediċinali	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) għal Prodotti Awtorizzati Ċentralment	1	1, 2	IA _{IN}
b) għal Prodotti Awtorizzati Nazzjonalment		2	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-verifika mill-EMA dwar l-aċċettabilità tal-isem il-ġdid giet iffinalizzata u kienet pożittiva.

Dokumentazzjoni

1. Kopja tal-ittra ta' aċċettazzjoni mill-EMA tal-isem (ivvintat) il-ġdid.
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

A.3 Tibdil fl-isem tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1, 2	1, 2	IA _{IN}

Kundizzjonijiet

1. Is-sustanza attiva għandha tibqa' l-istess.
2. Għal prodotti mediċinali veterinarji għal speċji li jipproduċu l-ikel, l-isem il-ġdid kien ippubblikat fir-Regolament (KE) Nru 470/2009 qabel l-implimentazzjoni ta' dan it-tibdil.

Dokumentazzjoni

1. Prova tal-aċċettazzjoni mill-WHO jew kopja tal-lista INN. Għal prodott mediċinali erbali, dikjarazzjoni li l-isem huwa konformi man-Nota għall-Gwida dwar il-Kwalità tal-Prodotti Mediċinali Erbali, u mal-linja gwida dwar id-dikjarazzjoni tas-sustanzi erbali u l-preparazzjonijiet erbali fi prodotti mediċinali erbali (tradizzjonali).
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott

A.4 Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz ta' manifattur (inkluż f'siti ta' kontroll tal-kwalità rilevanti) jew ta' fornitur tas-sustanza attiva, materjal tal-bidu, reagent jew intermedju użati fil-manifattura tas-sustanza attiva (fejn speċifikat fid-dossier tal-prodott) fejn l-ebda Ċertifikat Ph. Eur. tal-Adattabilità ma jkun parti mid-dossier approvat	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1, 2, 3	IA

Kundizzjonijiet

1. Is-sit tal-manifattura u l-operazzjonijiet kollha tal-manifattura għandhom jibqgħu l-istess.

Dokumentazzjoni

1. Dokument formali minn korp uffiċjali rilevanti (eż. il-Kamra tal-Kummerċ) fejn jissema l-isem il-ġdid jew l-indirizz il-ġdid.
2. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
3. F'każ ta' tibdil fl-isem tad-detentur tal-Master File tas-Sustanza Attiva, "ittra ta' aċċess" aġġornata.

A.5 Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz ta' manifattur tal-prodott lest, inklużi siti ta' kontroll tal-kwalità	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott	1	1, 2	IA _{IN}

b) L-ohrajn kollha	1	1, 2	IA
Kundizzjonijiet			
1. Is-sit tal-manifattura u l-operazzjonijiet kollha tal-manifattura għandhom jibqgħu l-istess.			
Dokumentazzjoni			
1. Kopja tal-awtorizzazzjoni mmodifikata tal-manifattura, jekk disponibbli; jew dokument formali minn korp uffiċjali rilevanti (eż. il-Kamra tal-Kummerċ, jew jekk ma tkunx disponibbli, minn Aġenzija Regolatorja) li fih jissemma l-indirizz jew l-isem il-ġdid.			
2. Jekk tkun applikabbli, emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluż informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.			
A.6 Tibdil fil-Kodiċi ATC/Kodiċi ATC Vet	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1, 2	IA
Kundizzjonijiet			
1. Tibdil wara l-ghoti ta' jew emenda fil-Kodiċi ATC mill-WHO/Kodiċi ATC Vet.			
Dokumentazzjoni			
1. Prova tal-aċċettazzjoni (mill-WHO) jew kopja tal-lista tal-Kodiċi ATC (Vet).			
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott			
A.7 It-thassir ta' siti tal-manifattura (inkluż għal sustanza attiva, prodott intermedju jew lest, sit tal-ippakkjar, manifattur responsabbli għal-rilaxx tal-lott, sit fejn isir il-kontroll tal-lott, jew fornitur ta' materjal tal-bidu, reaġent jew sustanza mhux attiva (meta msemmija fid-dossier)).	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1, 2	1, 2	IA
Kundizzjonijiet			
1. Għandu jibqgħa' mill-inqas sit/manifattur wiehed, kif awtorizzat minn qabel, li jwettaq l-istess funzjoni bħal dik jew daww ikkonċernati mit-thassir.			
2. It-thassir m'għandux ikun minhabba nuqqasijiet kritiċi li jikkonċernaw il-manifattura.			
Dokumentazzjoni			
1. Il-formola tal-applikazzjoni tal-varjazzjoni għandha tiddeskrivi b'mod ċar il-manifatturi "preżenti" u "proposti" kif elenkati fis-sezzjoni 2.5 tal-formola tal-applikazzjoni (Parti IA).			
2. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluż informazzjoni riveduta dwar il-prodott, skont kif ikun xieraq.			

B. BIDLIET FIL-KWALITÀ

B.1 SUSTANZA ATTIVA

B.1.a) Manifattura

B.1.a.1 Tibdil fil-manifattur ta' materjal tal-bidu/reaġent/intermedjarju użat fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva jew tibdil fil-manifattur (inkluż f'siti ta' kontroll tal-kwalità rilevanti) tas-sustanza attiva, fejn l-ebda Ċertifikat Ph. Eur. tal-Adattabilità ma jkun parti mid-dossier approvat	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Il-manifattur proposit huwa parti mill-istess grupp farmaċewtiku bħall-manifattur approvat bħalissa.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Introduzzjoni ta' manifattur ġdid tas-sustanza attiva b'appoġġ minn ASMF			II

c) Il-manifattur propost juża rotta ta' sintezi sostanzjalment differenti jew kundizzjonijiet ta' manifattura, li jista' jkollhom potenzjal li jbidlu karatteristiċi tal-kwalità importanti tas-sustanza attiva, bħal profil ta' impurità kwalitattiva u/jew kwantitattiva li jirrikjedi kwalifika, jew proprjetajiet fiżikokimiċi li jhallu impatt fuq il-bijodisponibbiltà.			II
d) Manifattur ġdid ta' materjal li jirrikjedi valutazzjoni tas-sigurtà virali u/jew tar-riskju TSE			II
e) It-tibdil jirrelata ma' sustanza attiva bijoloġika jew ma' materjal tal-bidu/reagent/intermedju użat fil-manifattura ta' prodott bijoloġiku/immunoloġiku.			II
f) Il-bidliet fl-arranġamenti tal-ittejtjar tal-kontroll tal-kwalità tas-sustanza attiva – is-sostituzzjoni jew iż-żieda ta' sit fejn isir il-kontroll/l-ittejtjar tal-lott	2, 4	1, 5	IA

Kundizzjonijiet

- Għall-materjali tal-bidu u r-reagenti, l-ispeċifikazzjonijiet (inkluż fil-kontrolli tal-proċessi, metodi ta' analiżi tal-materjali kollha) ikunu identiċi għal dawk diġà approvati. Għal sustanzi intermedji u attivi, l-ispeċifikazzjonijiet (inkluż fil-kontrolli tal-proċessi, metodi ta' analiżi tal-materjali kollha), il-metodu tal-preparazzjoni (inkluż id-daqs tal-lott) u rotta dettaljata tas-sintezi huma identiċi għal dawk li ġew approvati diġà.
- Is-sustanza attiva mhijiex sustanza bijoloġika/immunoloġika jew sterili.
- Fejn jintużaw materjali ta' oriġini mill-bniedem jew mill-annimali fil-proċess, il-manifattur ma juża ebda fornitur ġdid, li għalih tkun trid isir valutazzjoni tas-sigurtà virali jew tal-konformità man-Nota kurrenti għal Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju tat-Trażmissjoni ta' Agenti Enċefalopatiċi Sponġiformi tal-Annimali permezz ta' Prodotti Medċinali għal użu mill-Bniedem u għal użu Veterinarju.
- It-trasferiment tal-metodu mis-sit antik għal dak ġdid tlesta b'suċċess

Dokumentazzjoni

- Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), jekk ikun applikabbli.
- Dikjarazzjoni mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew mid-detentur tal-ASMF, fejn applikabbli, li r-rotta sintetika (jew f'każ ta' prodotti medċinali erbali, fejn ikun xieraq il-metodu tal-preparazzjoni, is-sors ġeografiku, il-produzzjoni ta' medċina erbali u r-rotta tal-manifattura), il-proċeduri tal-kontroll tal-kwalità u l-ispeċifikazzjonijiet tas-sustanza attiva u tal-materjal tal-bidu/reagent/sustanza intermedja fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva (jekk applikabbli) huma l-istess bħal dawk diġà approvati.
- Ċertifikat TSE Ph. Eur. tal-Adattabilità għal kwalunkwe sors ġdid ta' materjal jew, fejn ikun applikabbli, evidenza dokumentarja li s-sors speċifiku tal-materjal tar-riskju TSE qabel kien ivalutat mill-awtorità kompetenti u muri li huwa konformi man-Nota kurrenti għal Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju tat-Trażmissjoni ta' Agenti Enċefalopatiċi Sponġiformi tal-Annimali permezz ta' Prodotti Medċinali għal użu mill-Bniedem u għal użu Veterinarju. L-informazzjoni għandha tinkludi dawn li ġejjin: l-isem tal-manifattur, l-ispeċi u t-tessuti li l-materjal huwa derivattiv minnhom, il-pajjiż tal-oriġini tal-annimali tas-sors, l-użu ta' għal u acċettazzjoni preċedenti. Għall-Proċedura Ċentralizzata, din l-informazzjoni għandha tiġi inkluża ftabella aġġornata TSE A (u B, jekk rilevanti).
- Dejta dwar l-analiżi tal-lott (f'format tabulari komparattiv) għal mill-inqas żewġ lottijiet (skala pilota minima) tas-sustanza attiva mill-manifatturi/siti kurrenti u proposti.
- Il-formola tal-applikazzjoni tal-varjazzjoni għandha tiddeskrivi b'mod ċar il-manifatturi "preżenti" u "proposti" kif elenkati fis-sezzjoni 2.5 tal-formola tal-applikazzjoni (Parti IA).
- Dikjarazzjoni mill-Persuna Kwalifikata (PK) ta' kull wiehed mid-detenturi ta' awtorizzazzjoni tal-manifattura elenkati fl-applikazzjoni fejn is-sustanza attiva tintuża bħala materjal tal-bidu u dikjarazzjoni mill-Persuna Kwalifikata (PK) ta' kull wiehed mid-detenturi ta' awtorizzazzjoni tal-manifattura elenkati fl-applikazzjoni bħala responsabbli għar-rilaxx tal-lott. Dawn id-dikjarazzjonijiet għandhom jiddikjaraw li l-manifattur(i) tas-sustanzi attivi msemmija fl-applikazzjoni joperaw skont il-linji gwida dettaljati dwar il-prassi tajba fil-manifattura għal materjali tal-bidu. Dikjarazzjoni waħda tista' tkun acċettabbli taht ċerti ċirkostanzi – ara n-nota taht il-varjazzjoni Nru B II.b.1.
- Fejn ikun rilevanti, impenn mill-manifattur tas-sustanza attiva biex jgħarraf lid-detentur tal-MA dwar kwalunkwe bidliet li jsehhu fil-proċess tal-manifattura, fl-ispeċifikazzjonijiet u fil-proċeduri tat-test tas-sustanza attiva.

B.I.a.2 Tibdil fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Tibdil minuri fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Tibdil sostanzjali fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva, li jista' jkollu impatt sinifikanti fuq il-kwalità, is-sigurtà jew l-effikaċja tal-prodott mediċinali.			II
c) Il-bidla tirreferi għal sustanza bijoloġika/immunoloġika jew għall-użu ta' sustanza differenti derivata b'mod kimiku fil-manifattura ta' prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku u mhijiex relatata ma' protokoll.			II
d) Il-bidla tirrelata ma' prodott mediċinali erbali u jkun hemm bidla fi kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin: is-sors ġeografiku, ir-rotta tal-manifattura jew il-produzzjoni.			II
e) Tibdil minuri fil-parti ristretta ta' Master File ta' Sustanzi Attivi.		1, 2, 3, 4	IB

Kundizzjonijiet

1. Ebda bidla negattiva fil-profil tal-impurità kwalitattiva u kwantitattiva jew fil-proprietajiet fiżikokimiki.
2. Ir-rotta sintetika tibqa' l-istess, jiġifieri l-intermedji jibqgħu l-istess u ma jintużaw ebda reaġenti, katalisti jew solventi godda fil-proċess. Fil-każ ta' prodotti mediċinali erbali, is-sors ġeografiku, il-produzzjoni tas-sustanza erbali u r-rotta tal-manifattura jibqgħu l-istess.
3. L-ispeċifikazzjonijiet tas-sustanza attiva jew l-intermedji ma jinbidlux.
4. Il-bidla hija deskritta b'mod shiħ fil-parti miftuha ("tal-applikanti") ta' Master File ta' Sustanzi Attivi, jekk ikun applikabbli.
5. Is-sustanza attiva mhijiex sustanza bijoloġika/immunoloġika.
6. Il-bidla ma tirreferix għas-sors ġeografiku, ir-rotta tal-manifattura jew il-produzzjoni ta' prodott mediċinali erbali.
7. Il-bidla ma tirreferix għall-parti ristretta ta' Master File ta' Sustanzi Attivi.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), u tal-Master File tas-Sustanzi Attivi approvat (fejn ikun applikabbli), inkluż paragun dirett bejn il-proċess preżenti u l-proċess il-ġdid.
2. Dejta dwar l-analiżi tal-lott (f'format tabulari komparattiv) ta' mill-inqas żewġ lottijiet (skala pilota minima) manifat-
turati skont il-proċess propost u dak approvat bħalissa.
3. Kopja ta' speċifikazzjonijiet approvati tas-sustanza attiva.
4. Dikjarazzjoni mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew mid-detentur tal-ASMF, fejn ikun applikabbli, li ma hemm ebda tibdil fil-profil tal-impurità kwalitattiva u kwantitattiva jew fil-proprietajiet fiżikokimiki, li r-rotta sintetika tibqa' l-istess u li l-ispeċifikazzjonijiet tas-sustanza attiva jew tas-sustanzi intermedji ma jinbidlux.

Nota: għal B.I.a.2.b: Għas-sustanzi kimiċi attivi, dan jirreferi għal bidliet sostanzjali fir-rotta sintetika jew fil-kundizzjonijiet tal-manifattura li jista' jkollhom potenzjal li jbiddu karatteristiċi importanti fil-kwalità tas-sustanza attiva, bħal profil ta' impurità kwalitattiva jew kwantitattiva li jehtieġ kwalifika, jew proprjetajiet fiżikokimiki li jhallu impatt fuq il-bijodisponibbiltà.

B.I.a.3 Tibdil fid-daqs tal-lott (inklużi l-iskali tad-daqs tal-lott) ta' sustanza attiva jew sustanza intermedja	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Żieda b'sa 10 darbiet aktar imqabbla mad-daqs tal-lott approvat bħalissa	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Tnaqqis fl-iskala	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) It-tibdil jirrikjedi valutazzjoni tal-komparabbiltà ta' sustanza attiva bijoloġika/immunoloġika.			II
d) Żieda b'aktar minn 10 darbiet imqabbla mad-daqs tal-lott approvat bħalissa		1, 2, 3, 4	IB

e) L-iskala għal sustanza bijoloġika/immunoloġika attiva tiġi miżjuda/imnaqqsa mingħajr tibdil fil-proċess (eż. duplikazzjoni tal-linja).		1, 2, 3, 4	IB
---	--	------------	----

Kundizzjonijiet

1. Kwalunkwe bidliet fil-metodi tal-manifattura jkunu biss daww meħtieġa minhabba ż-żieda fl-iskala jew it-tnaqqis fl-iskala, eż. l-użu ta' tagħmir ta' daqs differenti.
2. Ir-riżultati tat-test ta' mill-inqas żewġ lottijiet skont l-ispeċifikazzjonijiet għandhom ikunu disponibbli għad-daqs tal-lott propost.
3. Il-prodott ikkonċernat mhuwiex prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku.
4. Il-bidla ma taffettwax b'mod negattiv ir-riproduċibbiltà tal-proċess.
5. Il-bidla ma għandhiex tkun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura jew minhabba thassib ta' stabbiltà.
6. L-ispeċifikazzjonijiet tas-sustanza attiva/intermedji jibqgħu l-istess.
7. Is-sustanza attiva mhijiex sterili.
8. Id-daqs tal-lott approvat bħalissa ma kienx approvat permezz ta' varjazzjoni tat-Tip IA

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. In-numri tal-lott tal-lottijiet ittestjati li jkollhom id-daqs tal-lott propost.
3. Deġta dwar l-analiżi tal-lott (f-format tabulari komparattiv) fuq minimu ta' lott wieħed tal-produzzjoni tas-sustanza attiva jew ta' sustanza intermedja, kif xieraq, manifatturat kemm fid-daqsijiet approvati bħalissa kif ukoll fid-daqsijiet proposti. Id-deġta tal-lott dwar iż-żewġ lottijiet sħaħ ta' produzzjoni sussegwenti għandha tkun disponibbli fuq talba u tiġi rrapportata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jekk tkun barra mill-ispeċifikazzjoni (b'azzjoni proposta).
4. Kopja tal-ispeċifikazzjonijiet approvati tas-sustanza attiva (u tas-sustanza intermedja, jekk ikun applikabbli).
5. Dikjarazzjoni mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew mid-detentur tal-ASMF, kif xieraq, li l-bidliet fil-metodi tal-manifattura huma biss daww meħtieġa minhabba ż-żieda fl-iskala jew it-tnaqqis fl-iskala, eż. l-użu ta' tagħmir ta' daqs differenti, li l-bidla ma taffettwax b'mod negattiv ir-riproduċibbiltà tal-proċess, li din il-bidla mhijiex ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura jew minhabba thassib ta' stabbiltà u li l-ispeċifikazzjonijiet tas-sustanza attiva/tas-sustanzi intermedji jibqgħu l-istess.

B.I.a.4 Tibdil fit-testijiet fil-proċess jew il-limiti applikati matul il-manifattura tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti fil-proċess	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Żieda ta' limiti u testijiet ġodda fil-proċess	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Thassir ta' test mhux sinifikanti fil-proċess	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Twessigh tal-limiti approvati tat-testijiet fil-proċess, li jista' jkollhom effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tas-sustanza attiva			II
e) Thassir tat-test fil-proċess li jista' jkollu effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tas-sustanza attiva			II
f) Żieda jew sostituzzjoni ta' test fil-proċess bħala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti ta' speċifikazzjoni (eż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II).
2. Il-bidla ma tirriżultax minn avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura, pereżempju impurità ġdida mhux kwalifikata; bidla fil-limiti tal-impurità totali.
3. Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi ħdan il-firxa tal-limiti approvati bħalissa.
4. Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess, jew il-bidliet fil-proċedura tat-test ikunu minuri.

5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.
6. Il-metodu ġdid tat-test ma jkunx metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku jew metodu li juża reaġent bijoloġiku għal sustanza attiva bijoloġika (ma jinkludix metodi mikrobijoloġiċi farmakopejċi standard).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva tat-testijiet attwali u proposti fil-proċess.
3. Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku mhux farmakopejku ġdid u dejta dwar il-validazzjoni, fejn ikun rilevanti.
4. Dejta dwar l-analiżi tal-lottijiet fuq żewġ lottijiet tal-produzzjoni (3 lottijiet ta' produzzjoni għall-bijoloġiċi, sakemm ma jiġix iġġustifikat mod ieħor) tas-sustanza attiva għall-parametri kollha tal-ispeċifikazzjoni.
5. Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskju mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew mid-Detentur tal-ASMF, kif xieraq, li turi li l-parametru mhux sinifikanti.
6. Ġustifikazzjoni mid-Detentur tal-MAH jew l-ASMF, kif xieraq, għal-limiti u t-testijiet il-ġodda fil-proċess.

B.I.a.5 Bidliet fis-sustanza attiva ta' tilqima stagjonali, pre-pandemika jew pandemika kontra l-influenza tal-bniedem	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Sostituzzjoni tal-varjant(i) f'vaċċin stagjonali, pre-pandemiku jew pandemiku kontra l-influenza tal-bniedem			II

B.I.b) Kontroll tas-sustanza attiva

B.I.b.1 Tibdil fil-parametri ta' speċifikazzjoni u/jew fil-limiti ta' sustanza attiva, materjal tal-bidu/intermedja/reaġent użata fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti ta' speċifikazzjoni għal prodotti mediċinali suġġetti għal Rilaxx Uffiċjali tal-Lottijiet	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Issikkar tal-limiti ta' speċifikazzjoni	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Żieda ta' parametru ġdid ta' speċifikazzjoni għall-ispeċifikazzjoni bil-metodu tat-test korrispondenti	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni mhux sinifikanti (eż. thassir ta' parametru li ma għadux jintuża)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni li jista' jkollu effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tas-sustanza attiva u/jew tal-prodott lest			II
f) Bidla barra mill-medda approvata tal-limiti tal-ispeċifikazzjonijiet għas-sustanza attiva			II
g) Twessigh tal-limiti tal-ispeċifikazzjonijiet approvati għall-materjali tal-bidu/sustanzi intermedji, li jista' jkollu effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tas-sustanza attiva u/jew tal-prodott lest			II
h) Żieda jew sostituzzjoni (eskluzja sustanza bijoloġika jew immunoloġika) ta' parametru ta' speċifikazzjoni bħala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti ta' speċifikazzjoni (eż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II).
2. Il-bidla ma tirriżultax minn avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura, pereżempju impurità ġdida mhux kwalifikata; bidla fil-limiti tal-impurità totali.

3. Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi hdan il-firxa tal-limiti approvati bhalissa.
4. Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess, jew il-bidliet fil-proċedura tat-test ikunu minuri.
5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika ġdida mhux standard jew teknika standard użata b'mod ġdid.
6. Il-metodu tat-test mhuwiex metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku, jew metodu li juża reaġent bijoloġiku għal sustanza bijoloġika attiva (ma jinkludix metodi mikrobijoloġiċi farmakopejċi standard).
7. It-tibdil ma jikkonċernax impurità ġenotossika.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti.
3. Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku ġdid u dejta dwar il-validazzjoni, fejn ikun rilevanti.
4. Dejta dwar l-analizi tal-lottijiet fuq żewġ lottijiet tal-produzzjoni (3 lottijiet ta' produzzjoni għall-bijoloġiċi, sakemm ma jiġix iġġustifikat mod ieħor) tas-sustanza attiva għall-parametri kollha tal-ispeċifikazzjoni.
5. Fejn xieraq, dejta komparattiva dwar il-profil tad-dissoluzzjoni għall-prodott lest fuq mill-inqas lott pilota wiehed li jinkludi s-sustanza attiva li tikkonforma mal-ispeċifikazzjoni attwali u dik proposta. Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata dejta komparattiva ta' diżintegrazzjoni.
6. Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskju mid-detentur tal-MAH jew l-ASMF, kif xieraq, li turi li l-parametru mhuwiex sinifikanti.
7. Ġustifikazzjoni mid-Detentur tal-MAH jew l-ASMF, kif xieraq, tal-limiti u l-parametru l-ġdid tal-ispeċifikazzjoni.

B.I.b.2 Tibdil fil-proċedura tat-test għal sustanza attiva jew materjal tal-bidu/reaġent/intermedja użata fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidliet minuri fi proċedura tat-test approvata	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Thassir ta' proċedura tat-test għas-sustanza attiva jew għal materjal tal-bidu/reaġent/sustanza intermedja, jekk diġà jkun hemm proċedura tat-test alternattiva awtorizzata	7	1	IA
c) Bidliet oħrajn fi proċedura tat-test (inkluża sostituzzjoni jew żieda) għal reaġent, li ma jkollhomx effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tas-sustanza attiva	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Tibdil (sostituzzjoni) f'metodu ta' test bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku jew metodu li juża reaġent bijoloġiku għal sustanza bijoloġika attiva. e.g. mappa tal-peptide, glyco-map, eċċ.			II
e) Bidliet oħrajn fi proċedura tat-test (inkluża sostituzzjoni jew żieda) għas-sustanza attiva jew materjal tal-bidu/sustanza intermedja		1, 2	IB

Kundizzjonijiet

1. Ikunu twettqu studji ta' validazzjoni xierqa skont il-linji gwida rilevanti u dawn juru li l-proċedura tat-test aġġornata hija għall-inqas ekwivalenti għall-proċedura tat-test ta' qabel.
2. Ma kienx hemm bidliet fil-limiti tal-impurità totali; ma tiġi osservata ebda impurità ġdida mhux kwalifikata.
3. Il-metodu tal-analizi għandu jibqa' l-istess (eż. bidla fit-tul tal-kolonna jew fit-temperatura, iżda mhux tip differenti ta' kolonna jew metodu).
4. Il-metodu tat-test mhuwiex metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku, jew metodu li juża reaġent bijoloġiku għal sustanza bijoloġika attiva (ma jinkludix metodi mikrobijoloġiċi farmakopejċi standard).
5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.
6. Is-sustanza attiva mhijiex bijoloġika/immunoloġika.
7. Proċedura tat-test alternattiva hija diġà awtorizzata għall-parametru ta' speċifikazzjoni u din il-proċedura ma ġietx miżjuda permezz ta' notifika IA/IA(IN).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża deskrizzjoni tal-metodologija analitika, sommarju tad-dejta dwar il-validazzjoni, speċifikazzjonijiet riveduti għal impurità (jekk applikabbli).
2. Riżultati ta' validazzjoni komparattiva, jew jekk ikunu ġustifikati, riżultati ta' analiżi komparattiva li juru li t-test attwali u dak propost huma ekwivalenti. Dan ir-rekwiżit mhuwiex applikabbli f'każ ta' zieda ta' proċedura tat-test ġdida.

B.I.c) *Għeluq ta' sistema tal-kontenitur*

B.I.c.1 Tibdil fl-ippakkjar immedjat tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Kompożizzjoni kwalitattiva u/jew kwantitattiva	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Kompożizzjoni kwalitattiva u/jew kwantitattiva għal sustanzi attivi bijoloġiċi/immunoloġiċi sterili u mhux iffriżati			II
c) Sustanzi attivi likwidi (mhux sterili)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-materjal tal-ippakkjar propost għandu jkun mill-inqas ekwivalenti għall-materjal approvat fir-rigward tal-proprietajiet rilevanti tiegħu.
2. Bdew studji ta' stabbiltà rilevanti skont il-kundizzjonijiet ICH u l-parametri tal-istabbiltà rilevanti ġew ivvalutati f'mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala pilota jew fuq skala industrijali, filwaqt li dejta tal-istabbiltà sodisfacenti rilevanti ta' mill-inqas tliet xhur kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tal-implimentazzjoni. Madankollu, jekk l-ippakkjar propost huwa aktar rezistenti mill-ippakkjar eżistenti, id-dejta tal-istabbiltà ta' tliet xhur ma jkollhiex għaliex tibqa' tkun disponibbli. Dawn l-istudji għandhom jiġu ffinalizzati u d-dejta tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk dawn jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu ta' konservabilità/tat-test mill-ġdid (b'azzjoni proposta).
3. Sustanzi attivi sterili, likwidi u bijoloġiċi/immunoloġiċi huma esklużi.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Dejta xierqa dwar l-ippakkjar il-ġdid (eż. dejta komparattiva dwar il-permeabbiltà, pereżempju għall-umdità ta' O₂, CO₂) inkluża konferma li l-materjal huwa konformi mar-rekwiżiti farmakopejċi rilevanti jew mal-leġislazzjoni tal-Unjonidwar materjali tal-plastik u oġġetti f'kontatt ma' affarijiet tal-ikel.
3. Fejn xieraq, għandha tiġi pprovduta prova li ma teżisti ebda interazzjoni bejn il-kontenut u l-materjal tal-ippakkjar (eż. ebda immigrazzjoni ta' komponenti tal-materjal propost fil-kontenut u ebda telf ta' komponenti tal-prodott fil-pakkett), inkluża konferma li l-materjal huwa konformi mar-rekwiżiti farmakopejċi rilevanti jew mal-leġislazzjoni tal-Unjoni dwar materjali tal-plastik u oġġetti f'kontatt ma' affarijiet tal-ikel.
4. Dikjarazzjoni mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew mid-detentur tal-ASMF, kif xieraq, li l-istudji tal-istabbiltà meħtieġa bdew skont il-kundizzjonijiet ICH (b'indikazzjoni tan-numri tal-lottijiet konċernati) u li, skont kif rilevanti, id-dejta tal-istabbiltà sodisfacenti minima meħtieġa kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tal-implimentazzjoni u li d-dejta disponibbli ma kienet tindika li hemm ebda problema. Għandha tingħata wkoll assigurazzjoni li l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).
5. Ir-riżultati tal-istudji tal-istabbiltà li twettqu skont il-kundizzjonijiet ICH, dwar il-parametri tal-istabbiltà, fuq mill-inqas żewġ lottijiet pilota jew fuq skala industrijali, li jkopru perjodu minimu ta' 3 xhur, u tingħata assigurazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati, u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu approvat tat-test mill-ġdid (b'azzjoni proposta).
6. Paragun tal-ispeċifikazzjonijiet tal-ippakkjar immedjat attwali u dawk proposti, jekk applikabbli.

B.I.c.2 Tibdil fil-parametri ta' speċifikazzjoni u/jew il-limiti tal-ippakkjar immedjat tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti ta' speċifikazzjoni	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Żieda ta' parametru ġdid ta' speċifikazzjoni għall-ispeċifikazzjoni bil-metodu tat-test korrispondenti	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni mhux sinifikanti (eż. thassir ta' parametru li ma ghadux jintuża)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Żieda jew sostituzzjoni ta' parametru ta' speċifikazzjoni bhala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti tal-ispeċifikazzjoni (eż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II) sakemm ma tkunx giet evalwata u maqbula minn qabel bhala parti minn miżura ta' segwitu.
2. Il-bidla ma tirriżultax minn avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura tal-materjal tal-ippakkjar jew matul il-hżin tas-sustanza attiva.
3. Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi hdan il-firxa tal-limiti approvati bhalissa.
4. Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess, jew il-bidliet fil-proċedura tat-test ikunu minuri.
5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkoncerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti.
3. Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku ġdid u dejta dwar il-validazzjoni, fejn ikun rilevanti.
4. Dejta dwar l-analiżi tal-lott fuq żewġ lottijiet tal-ippakkjar immedjat għall-parametri kollha tal-ispeċifikazzjoni.
5. Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskju mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew mid-detentur tal-ASMF, kif xieraq, li turi li l-parametru mhuwiex sinifikanti.
6. Ġustifikazzjoni mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew mid-Detentur tal-ASMF, kif xieraq, tal-limiti u l-parametru l-ġdid tal-ispeċifikazzjoni.

B.I.c.3 Tibdil fil-proċedura tat-test għall-ippakkjar immedjat tas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidliet minuri fi proċedura tat-test approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Bidliet oħrajn fi proċedura tat-test (inkluża sostituzzjoni jew żieda)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Thassir ta' proċedura tat-test jekk tkun diġà awtorizzata proċedura tat-test alternattiva	5	1	IA

Kundizzjonijiet

1. Ikunu twettqu studji ta' validazzjoni xierqa skont il-linji gwida rilevanti u dawn juru li l-proċedura tat-test aġġornata hija għall-inqas ekwivalenti għall-proċedura tat-test ta' qabel.
2. Il-metodu tal-analiżi għandu jibqa' l-istess (eż. bidla fit-tul tal-kolonna jew fit-temperatura, iżda mhux tip differenti ta' kolonna jew metodu).
3. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkoncerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.
4. Is-sustanza attiva/prodott lest mhijiex/mhuwiex bijoloġika/u jew immunoloġika/u.
5. Għad hemm proċedura tat-test irregistrata għall-parametru tal-ispeċifikazzjoni u din il-proċedura ma gietx miżjuda permezz ta' notifika IA/IA(IN).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża deskrizzjoni tal-metodoloġija analitika, sommarju tad-dejta dwar il-validazzjoni.
2. Riżultati komparattivi tal-validazzjoni jew, jekk ikunu ġustifikati, riżultati komparattivi tal-analiżi li juru li t-test attwali u dak propost huma ekwivalenti. Dan ir-rekwiżit mhuwiex applikabbli f'każ ta' żieda ta' proċedura ġdida tat-test.

B.I.d) Stabbiltà

B.I.d.1 Tbidil fil-perjodu tat-test mill-ġdid/tal-ħzin jew fil-kundizzjonijiet tal-ħzin tas-sustanza attiva fejn ebda Ċertifikat Ph. Eur. tal-Adattabilità li jkopri l-perjodu tat-test mill-ġdid ma jkun parti mid-dossier approvat.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Perjodu ta' test mill-ġdid/tal-ħzin			
1. Tnaqqis	1	1, 2, 3	IA
2. Estensjoni tal-perjodu tat-test mill-ġdid ibbażata fuq l-estrapolazzjoni tad-dejta tal-istabbiltà mhux f'konformità mal-linji gwida tal-ICH (*)			II
3. Estensjoni tal-perjodu tal-ħzin ta' sustanza attiva bijoloġika/immunoloġika mhux f'konformità ma' protokoll approvat dwar l-istabbiltà.			II
4. Estensjoni jew introduzzjoni ta' perjodu ta' test mill-ġdid/tal-ħzin appoġġjata minn dejta fi żmien reali		1, 2, 3	IB
b) Kundizzjonijiet tal-ħzin			
1. Tbidil f'kundizzjonijiet tal-ħzin aktar restrittivi tas-sustanza attiva	1	1, 2, 3	IA
2. Tbidil fil-kundizzjonijiet tal-ħzin ta' sustanzi bijoloġiċi/immunoloġiċi attivi, meta l-istudji tal-istabbiltà ma jkunux twettqu skont il-protokoll tal-istabbiltà li huwa approvat bhalissa			II
3. Tbidil fil-kundizzjonijiet tal-ħzin tas-sustanza attiva		1, 2, 3	IB

Kundizzjonijiet

- Il-bidla ma għandhiex tkun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura jew minhabba thassib ta' stabbiltà.

Dokumentazzjoni

- Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq). Din għandha tinkludi riżultati ta' studji ta' stabbiltà xierqa fi żmien reali, imwettqa skont il-linji gwida rilevanti dwar l-istabbiltà fuq mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala pilota jew tal-produzzjoni (tlieta għal prodotti mediċinali bijoloġiċi) tas-sustanza attiva fil-materjal tal-ippakkjar awtorizzat u tkun tkopri t-tul tal-perjodu mitlub għat-test mill-ġdid jew il-kundizzjonijiet tal-ħzin mitluba.
- Konferma li jkunu saru l-istudji tal-istabbiltà għall-protokoll approvat bhalissa. L-istudji għandhom juru li l-ispeċifikazzjonijiet rilevanti miftiehma għadhom qegħdin jiġu ssodisfati.
- Kopja tal-ispeċifikazzjonijiet approvati tas-sustanza attiva.

(*) Nota: perjodu ta' test mill-ġdid mhux applikabbli għal sustanza bijoloġika/immunoloġika attiva.

B.I.e) Spazju tad-Disinn

B.I.e.1 Introduzzjoni ta' spazju ta' disinn ġdid jew estensjoni ta' spazju ta' disinn approvat għas-sustanza attiva, rigward	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Operazzjoni ta' unità waħda fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva, inklużi l-kontrolli fil-proċess u/jew il-proċeduri tat-test li jirriżultaw		1, 2, 3	II
b) Proċeduri tat-test għal materjali tal-bidu/reaġenti/ustanzi intermedji u/jew is-sustanza attiva		1, 2, 3	II

Dokumentazzjoni

1. L-isparju tad-disinn kien żviluppat skont il-linji gwida xjentifiċi Ewropej u internazzjonali rilevanti. Riżultati mill-istudji tal-prodott, il-proċess u l-iżvilupp analitiku (eż. iridu jsiru studji tal-interazzjoni tal-parametri differenti li jifformaw l-isparju tad-disinn, inklużi studji multivarjati u tal-valutazzjoni tar-riskju, kif xieraq) li juru, fejn ikun rilevanti, il-ksib ta' fehim mekkanistiku sistematiku tal-attributi tal-materjal u l-parametri tal-proċess għall-attributi tal-kwalità kritika tas-sustanza attiva.
2. Deskrizzjoni tal-isparju tad-Disinn f'format tabulari, inklużi l-varjabbli (attributi tal-materjal u parametri tal-proċess, kif xieraq) u l-iskali proposti tagħhom.
3. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).

B.I.e.2 Introduzzjoni ta' protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil wara approvazzjoni b'rabta mas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1, 2	II

Dokumentazzjoni

1. Deskrizzjoni dettaljata għat-tibdil propost.
2. Protokoll dwar il-ġestjoni tat-tibdil relatat mas-sustanza attiva.

B.I.e.3 Thassir ta' protokoll approvat dwar il-ġestjoni tat-tibdil b'rabta mas-sustanza attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1	IA _{IN}

Kundizzjonijiet

1. It-thassir tal-protokoll approvat dwar il-ġestjoni tat-tibdil relatat mas-sustanza attiva mhuwiex ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija jew riżultati barra mill-ispeċifikazzjoni matul l-implimentazzjoni tal-bidla(iet) deskritti fil-protokoll.

Dokumentazzjoni

1. Ġustifikazzjoni għat-thassir propost.

B.II. PRODOTT LEST

B.II.a) Deskrizzjoni u kompożizzjoni

B.II.a.1 Tibdil jew zieda ta' impronti, ibbuzzar jew marki oħrajn, inkluż is-sostituzzjoni, jew iż-żieda ta' linka uzata għall-immarrar tal-prodott	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidliet fl-impronti, l-ibbuzzar jew marki oħrajn	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Bidliet fl-immarrar/fil-linji ta' qsim maħsuba biex jinqasmu f'doži ugwali		1, 2, 3	IB

Kundizzjonijiet

1. L-ispeċifikazzjonijiet tar-rilaxx u t-tmiem tal-perjodu ta' konservabilità tal-prodott lest ma nbidlux (għajr għad-dehra).
2. Kwalunkwe linka għandha tkun konformi mal-leġiżlazzjoni farmaċewtika rilevanti.
3. L-immarrar/il-linji ta' qsim mhumiex maħsuba biex isir qsim b'doži ugwali.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża tpingija dettaljata jew deskrizzjoni bil-miktub tad-dehra attwali u dik ġdida, u inkluża informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.
2. Kampjuni tal-prodott lest fejn applikabbli (ara l-NTA, Rekwiziti għal kampjuni fl-Istati Membri).
3. Riżultati tat-testijiet adegwati ta' Ph. Eur li juru l-ekwivalenza fil-karatteristiċi/dożaġġ korrett.

B.II.a.2 Tibdil fil-forma jew fid-dimensjonijiet tal-formola farmaċewtika	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Pilloli, kapsoli, suppożitorji u pessarji għal rilaxx immedjat	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Forom farmaċewtiċi gastroreżistenti, immodifikati jew għal rilaxx imtawwal u pilloli mmarkati mahsuba biex jinqasmu f'dożi ugwali		1, 2, 3, 4, 5	IB

Kundizzjonijiet

1. Jekk ikun xieraq, il-profil tad-dissoluzzjoni tal-prodott ifformulat mill-ġdid ikun komparabbli ma' dak antik. Għal prodotti mediċinali erbali, fejn l-ittestjar tad-dissoluzzjoni jista' ma jkunx fattibbli, il-hin tad-diżintegrazzjoni tal-prodott il-ġdid imqabbel mal-prodott l-antik.
2. L-ispeċifikazzjonijiet tar-rilaxx u ta' tmien il-perjodu ta' konservabilità tal-prodott ma nbidlux (għajr għad-dimensjonijiet).
3. Il-kompożizzjoni kwalitattiva jew kwantitattiva u l-massa medja jibqgħu l-istess.
4. Il-bidla mhijiex relatata ma' pillola mmarkata li hija mahsuba biex tinqasam f'dożi ugwali.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża tpingija dettaljata jew deskrizzjoni bil-miktub tas-sitwazzjoni attwali u dik ġdida, u inkluża informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.
2. Dejta komparattiva dwar id-dissoluzzjoni fuq mill-inqas lott pilota wiehed tad-dimensjonijiet attwali u proposti (ebda differenza sinifikanti fir-rigward tal-komparabbiltà, ara l-gwida rilevanti (tal-Bniedem jew Veterinarja) dwar il-Bijodisponibbiltà). Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata dejta komparattiva ta' diżintegrazzjoni.
3. Ġustifikazzjoni biex ma jiġix sottomess studju ġdid ta' bijoekwivalenza skont il-gwida rilevanti (tal-Bniedem jew Veterinarja) dwar il-Bijodisponibbiltà.
4. Kampjuni tal-prodott lest fejn applikabbli (ara NTA, Rekwiziti għal kampjuni fl-Istati Membri).
5. Riżultati tat-testijiet adegwati ta' Ph. Eur li juru l-ekwivalenza fil-karatteristiċi/dożaġġ korrett.

B.II.a.3 Tibdil fil-kompożizzjoni (sustanzi mhux attivi) tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidliet fil-komponenti tas-sistema tat-tahwir jew l-użu tal-kuluri			
1. Żieda, thassir jew sostituzzjoni	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Żieda jew tnaqqis	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Prodotti mediċinali veterinarji bijoloġiċi għal użu orali li għalihom l-aġent tal-kulur jew tat-tahwir huwa importanti għall-adozzjoni mill-ispeċi tal-annimali fil-mira			II
b) Sustanzi mhux attivi oħrajn			
1. Kwalunkwe aġġustament minuri tal-kompożizzjoni kwantitattiva tal-prodott lest fir-rigward tas-sustanzi mhux attivi	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Bidliet kwalitattivi jew kwantitattivi f'sustanza mhux attiva waħda jew aktar li jista' jkollhom impatt sinifikanti fuq is-sigurtà, il-kwalità jew l-effikaċja tal-prodott mediċinali			II
3. Bidla li tirrelata ma' prodott bijoloġiku/immunoloġiku			II
4. Kwalunkwe sustanza mhux attiva ġdida li tinkludi l-użu ta' materjali ta' oriġini mill-bniedem jew mill-annimali, li għaliha hemm bżonn li ssir valutazzjoni tad-dejta dwar is-sigurtà virali jew tar-riskju TSE			II

5. Bidla li hija appoġġjata minn studju ta' bijoekwivalenza			II
6. Sostituzzjoni ta' sustanza mhux attiva wahdanija b'sustanza mhux attiva komparabbli bl-istess karatteristiċi funzjonali u fuq livell simili		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Kundizzjonijiet

1. L-ebda tibdil fil-karatteristiċi funzjonali farmaċewtiċi, pereżempju l-hin ta' diżintegrazzjoni, il-profil tad-dissoluzzjoni.
2. Kwalunkwe aġġustament minuri għall-formulazzjoni biex jinżamm il-piż totali għandu jsir b'sustanza mhux attiva li bhalissa tiegħu l-maġġoranza tal-formulazzjoni tal-prodott lest.
3. L-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest tkun għet aġġornata biss fir-rigward tad-dehra/ir-riha/it-togħma u jekk rilevanti, it-thassir ta' test ta' identifikazzjoni.
4. L-istudji tal-istabbiltà bdew skont il-kundizzjonijiet ICH (b'indikazzjoni tan-numri tal-lottijiet), il-parametri tal-istabbiltà rilevanti ġew ivvalutati f'mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala pilota jew fuq skala industrijali u dejta tal-istabbiltà sodisfacenti rilevanti ta' mill-inqas tliet xhur kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant (fil-hin tal-implimentazzjoni għat-Tip Ias u fil-hin tan-notifika għat-Tip IBs) u l-profil tal-istabbiltà huwa simili għas-sitwazzjoni rreġistrata bhalissa. Qieghda tinghata assigurazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk dawn jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu approvat ta' konservabilità (b'azzjoni proposta). Barra minn hekk, fejn ikun rilevanti, għandu jsir l-ittestjar tal-fotostabbiltà.
5. Kwalunkwe komponenti proposti għandhom ikunu konformi mad-Direttivi rilevanti (pereżempju d-Direttivi 94/36/KE u 2008/128/KE dwar il-kuluri għall-użu fl-ikel u d-Direttiva 88/388/KEE għat-tahwir tal-ikel).
6. Kwalunkwe komponent ġdid ma jinkludix l-użu ta' materjali ta' oriġini mill-bniedem jew mill-animali li għalihom hemm bżonn il-valutazzjoni tad-dejta dwar is-sigurtà virali jew konformità man-*Nota kurrenti għal Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju ta-Tražmissjoni ta' Aġenti Enċefalopatiċi Sponġiformi tal-Animali permezz ta' Prodotti Medċinali għal użu mill-Bniedem u għal użu Veterinarju*.
7. Fejn applikabbli, il-bidla ma taffettwax id-differenzazzjoni bejn il-qawwiet u ma thallix impatt negattiv fuq l-aċċettabilità tat-togħma għal formulazzjonijiet pedjatriċi.
8. Il-profil tad-dissoluzzjoni tal-prodott ġdid, iddeterminat fuq minimu ta' żewġ lottijiet fuq skala pilota, ikun komparabbli ma' dak antik (ebda differenza sinifikanti fir-rigward tal-komparabbiltà, ara l-gwida rilevanti (tal-Bniedem jew Veterinarja) dwar il-Bijodisponibbiltà). Għal prodotti medċinali erbali, fejn l-ittestjar tad-dissoluzzjoni jista' ma jkunx fattibbli, il-hin tad-diżintegrazzjoni tal-prodott il-ġdid huwa komparabbli mal-prodott l-antik.
9. Il-bidla ma tkunx ir-riżultat ta' kwistjonijiet ta' stabbiltà u/jew ma għandhiex tirriżulta fi thassir ta' sigurtà potenzjali, jiġifieri differenzazzjoni bejn il-qawwiet.
10. Il-prodott ikkonċernat mhuwiex prodott medċinali bijoloġiku/immunoloġiku.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluż metodu ta' identifikazzjoni għal kwalunkwe kolorant ġdid, fejn rilevanti, u inkluża informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.
2. Dikjarazzjoni li l-istudji tal-istabbiltà meħtieġa bdew skont il-kundizzjonijiet tal-ICH (b'indikazzjoni tan-numri tal-lottijiet ikkonċernati) u li, skont kif rilevanti, id-dejta minima meħtieġa tal-istabbiltà sodisfacenti kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tal-implimentazzjoni u li d-dejta disponibbli ma kienet tindika ebda problema. Għandha tinghata wkoll assigurazzjoni li l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).
3. Ir-riżultati tal-istudji tal-istabbiltà li twettqu skont il-kundizzjonijiet ICH, dwar il-parametri tal-istabbiltà rilevanti, fuq mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala pilota jew industrijali, li jkopru perjodu minimu ta' 3 xhur, u tinghata assigurazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati, u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu approvat tal-konservabilità (b'azzjoni proposta).
4. Kampjun tal-prodott ġdid, fejn applikabbli (ara l-Avviz għar-Rekwiziti tal-Applikanti għal kampjuni fl-Istati Membri).
5. Ċertifikat Ph. Eur. tal-Adattabbiltà għal kwalunkwe komponent ġdid ta' animal suxxettibbli għal riskju ta' TSE jew fejn applikabbli, evidenza dokumentarja li s-sors speċifiku tal-materjal tar-riskju TSE kien ivvalutat qabel mill-awtorità kompetenti u kien jidher li huwa konformi mal-ambitu tan-*Nota kurrenti għal Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju ta-Tražmissjoni ta' Aġenti Enċefalopatiċi Sponġiformi tal-Animali permezz ta' Prodotti Medċinali għal użu mill-Bniedem u għal użu Veterinarju*. L-informazzjoni li ġejja għandha tiġi inkluża għal kull materjal bhal: l-isem tal-manifattur, l-ispeċi u t-tessuti li l-materjal huwa derivattiv minnhom, il-pajjiż tal-oriġini tal-animali tas-sors u l-użu tagħha.

Għall-Proċedura Ċentralizzata, din l-informazzjoni għandha tiġi inkluża f'tabella aġġornata TSE A (u B, jekk rilevanti).

6. Dejta li turi li s-sustanza mhux attiva l-ġdida ma tinterferixxi mal-metodi tat-test tal-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest, jekk ikun xieraq.
7. Ġustifikazzjoni għat-tibdil/l-ghażla tas-sustanzi mhux attivi eċċ. għandha tingħata minn farmaċewtiċi ta' żvilupp adewwat (inklużi aspetti ta' stabbiltà u preservazzjoni antimikrobjali, fejn xieraq).
8. Għal forom ta' dożaġġ solidu, dejta komparattiva dwar il-profil tad-dissoluzzjoni ta' mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala pilota tal-prodott lest fil-kompożizzjoni l-ġdida u f'dik antika. Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata dejta komparattiva ta' dizintegrazzjoni.
9. Ġustifikazzjoni biex ma jiġix sottomess studju ġdid ta' bijoekwivalenza skont in-Nota kurrenti għal Gwida dwar l-Investigazzjoni tal-Bijodisponibbiltà u l-Bioekwivalenza.
10. Għal mediċini veterinarji maħsuba biex jintużaw fi speċi ta' annimali li jipproduċu l-ikel, tingħata prova li s-sustanza hi kklassifikata skont l-Artikolu 14(2)(c) tar-Regolament (KE) Nru 470/2009 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill tas-6 ta' Mejju 2009 li jstabbilixxi proċeduri Komunitarji għall-istabbiliment ta' limiti residwi ta' sustanzi farmakoloġikament attivi fl-oġġetti tal-ikel li joriġina mill-annimali, li jhassarir-Regolament tal-Kunsill (KEE) Nru 2377/90 u li jemenda d-Direttiva 2001/82/KE tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill u r-Regolament (KE) Nru 726/2004 tal-Parlament Ewropew u tal-Kunsill jew, jekk le, ġustifikazzjoni li s-sustanza mhux attiva ma għandhiex attività farmakoloġika fid-doża li fiha tiġi amministrata għall-annimal fil-mira.

B.II.a.4 Tibdil fil-piż tal-kisja ta' barra tal-forom tad-dożaġġ orali jew tibdil fil-piż tal-qxur tal-kapsoli	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Forom farmaċewtiċi orali solidi	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Forom farmaċewtiċi gastroreżistenti, immodifikati jew għal rilaxx imtawwal fejn il-kisja ta' barra tkun fattur kritiku għall-mekkaniżmu tar-rilaxx.			II

Kundizzjonijiet

1. Il-profil tad-dissoluzzjoni tal-prodott ġdid, iddeterminat fuq minimu ta' żewġ lottijiet fuq skala pilota, ikun komparabbli ma' dak antik. Għal prodotti mediċinali erbali, fejn l-ittestjar tad-dissoluzzjoni jista' ma jkunx fattibbli, il-hin tad-dizintegrazzjoni tal-prodott il-ġdid imqabbel mal-prodott l-antik.
2. Il-kisja ta' barra mhijiex fattur kritiku għall-mekkaniżmu tar-rilaxx.
3. L-ispeċifikazzjoni tal-prodott lest ġiet aġġornata biss fir-rigward tal-piż u d-dimensjonijiet, jekk ikun applikabbli.
4. Bdew studji ta' stabbiltà skont il-linji gwida rilevanti b'mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala pilota jew industrijali, id-dejta tal-istabbiltà ta' mill-inqas tliet xhur kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fiż-żmien tal-implimentazzjoni, filwaqt li tingħata assigurazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati. Id-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk dawn jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmien il-perjodu approvat ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Dikjarazzjoni li l-istudji tal-istabbiltà meħtieġa bdew skont il-kundizzjonijiet tal-ICH (b'indikazzjoni tan-numri tal-lottijiet ikkonċernati) u li, skont kif rilevanti, id-dejta minima meħtieġa tal-istabbiltà sodisfaċenti kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tal-implimentazzjoni u li d-dejta disponibbli ma kienet tindika ebda problema. Għandha tingħata assigurazzjoni li l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmien il-perjodu ta' konservabilità (b'azzjoni proposta). Barra minn hekk, fejn ikun rilevanti, għandu jsir l-ittestjar tal-fotostabbiltà.

B.II.a.5 Tibdil fil-konċentrazzjoni ta' doża wahda, l-użu totali ta' prodott parenterali, fejn l-ammont tas-sustanza attiva għal kull unità ta' doża (jiġifieri l-qawwa) jibqa' l-istess	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II
B.II.a.6 Thassir tal-kontenitur tad-dilwent/solvent mill-pakkett	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1, 2	IB

Dokumentazzjoni

1. Ġustifikazzjoni għat-thassir, inkluża dikjarazzjoni rigward mezzi alternattivi biex jinkiseb is-solvent/dilwent, kif meħtieġ għall-użu sikur u effettiv tal-prodott mediċinali.
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

B.II.b) *Manifattura*

B.II.b.1 Sostituzzjoni jew zieda ta' sit ta' manifattura għal parti mill-proċess tal-manifattura jew għall-proċess kollu tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Sit tal-ippakkjar sekondarju	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) Sit tal-ippakkjar primarju	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Sit fejn issir kwalunkwe operazzjoni ta' manifattura, għajr ir-rilaxx tal-lott, il-kontroll tal-lott, u l-ippakkjar sekondarju, għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/immunoloġiċi			II
d) Sit li jehtieġ spezzjoni inizjali jew spezzjoni speċifika tal-prodott			II
e) Sit fejn issir kwalunkwe operazzjoni ta' manifattura, għajr ir-rilaxx tal-lott, il-kontroll tal-lott, u l-ippakkjar primarju u sekondarju, għal prodotti mediċinali mhux sterili		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Sit fejn issir kwalunkwe operazzjoni ta' manifattura, għajr ir-rilaxx tal-lott, il-kontroll tal-lott, u l-ippakkjar sekondarju, għal prodotti mediċinali sterili manifatturati bl-użu ta' metodu mhux settiku, esklużi prodotti mediċinali bijoloġiċi/immunoloġiċi		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Kundizzjonijiet

- Spezzjoni sodisfaċenti fl-aħhar tliet snin minn servizz ta' spezzjoni ta' wiehed mill-Istati Membri taż-ŻEE jew ta' pajjiż fejn jeżisti ftehim ta' rikonossiment reciproku (MRA) operattiv ta' Prassi ta' Manifattura Tajba (GMP) bejn il-pajjiż ikkonċernat u l-UE.
- Sit awtorizzat b'mod adegwat (għall-manifattura tal-forma farmaċewtika jew il-prodott ikkonċernat).
- Il-prodott ikkonċernat mhuwiex prodott sterili.
- Fejn rilevanti, pereżempju għal sospensjonijiet u emulsjonijiet, l-iskema ta' validazzjoni hija disponibbli jew inkella, il-validazzjoni tal-manifattura fis-sit il-gdid tkun twettqet b'suċċess skont il-protokoll kurrenti b'mill-inqas tliet lottijiet fuq skala ta' produzzjoni.
- Il-prodott ikkonċernat mhuwiex prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku.

Dokumentazzjoni

- Prova li s-sit propost huwa awtorizzat b'mod adegwat għall-forma farmaċewtika jew għall-prodott ikkonċernat, jiġifieri:

Għal sit ta' manifattura fiż-ŻEE: kopja tal-awtorizzazzjoni għall-manifattura kurrenti. Referenza għad-database tal-EudraGMP ser tkun biżżejjed ladarba l-verżjoni pubblika tkun operattiva;

Għal sit ta' manifattura barra miż-ŻEE fejn jeżisti ftehim ta' rikonossiment reciproku (MRA) operattiv tal-GMP bejn il-pajjiż ikkonċernat u l-UE: ċertifikat tal-GMP mahruġ matul l-aħhar 3 snin mill-awtorità kompetenti rilevanti;

Għal sit ta' manifattura barra miż-ŻEE fejn ma jeżisti ebda ftehim ta' rikonossiment reciproku bħal dan: ċertifikat tal-GMP mahruġ matul l-aħhar 3 snin minn servizz ta' spezzjoni ta' wiehed mill-Istati Membri taż-ŻEE. Referenza għad-database tal-EudraGMP ser tkun biżżejjed ladarba l-verżjoni pubblika tkun operattiva.
- Fejn rilevanti, in-numri tal-lottijiet, id-daqs tal-lott korrispondenti u d-data tal-manifattura tal-lottijiet (33) użati fl-istudju tal-validazzjoni għandhom jiġu indikati, filwaqt li jiġu sottomessi d-dejta tal-validazzjoni ppreżentata, jew il-protokoll tal-validazzjoni (l-iskema).
- Il-formola tal-applikazzjoni tal-varjazzjoni għandha tiddeskrivi b'mod ċar il-manifatturi "preżenti" u "proposti" ta' prodotti lesti kif elenkati fis-sezzjoni 2.5 tal-formola tal-applikazzjoni (Parti IA).
- Kopja tal-ispeċifikazzjonijiet approvati tar-rilaxx u ta' tmiem il-perjodu ta' konservabilità, jekk rilevanti.
- Dejta dwar l-analiżi tal-lottijiet ta' lott wiehed ta' produzzjoni u ta' żewġ lottijiet fuq skala pilota b'simulazzjoni tal-proċess tal-produzzjoni (jew żewġ lottijiet ta' produzzjoni) u dejta komparattiva dwar l-aħhar tliet lottijiet mis-sit preċedenti; id-dejta dwar iż-żewġ lottijiet tal-produzzjoni li jmiss għandha tkun disponibbli jekk tintalab jew għandha tiġi rrapportata jekk taqa' barra mill-ispeċifikazzjonijiet (b'azzjoni proposta).

6. Għal formulazzjonijiet semisolidi u likwidi li fihom is-sustanza attiva hija preżenti f'forma mhux mahlula, dejta ta' validazzjoni xierqa, inkluża immaġini mikroskopika tal-morfoloġija u d-distribuzzjoni tad-daqs tal-partikoli.
7. i) Jekk is-sit tal-manifattura l-ġdid juża s-sustanza attiva bħala materjal tal-bidu – Dikjarazzjoni mill-Persuna Kwalifikata (PK) fis-sit responsabbli għar-rilaxx tal-lott li s-sustanza attiva hija manifatturata skont il-linji gwida dettaljati dwar prassi ta' manifattura tajba għal materjali tal-bidu, kif adottati mill-Unjoni.
- ii) Barra minn hekk, jekk is-sit tal-manifattura l-ġdid huwa lokalizzat fiż-ŻEE u juża s-sustanza attiva bħala materjal tal-bidu – Dikjarazzjoni mill-Persuna Kwalifikata (PK) tas-sit ta' manifattura ġdid li s-sustanza attiva użata hija manifatturata skont il-linji gwida dettaljati dwar prassi ta' manifattura tajba għal materjali tal-bidu, kif adottati mill-Unjoni.
8. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
9. Jekk is-sit tal-manifattura u s-sit tal-ippakkjar primarju jkunu differenti, il-kundizzjonijiet tat-trasport u l-ħżin bl-ingrossa għandhom jiġu speċifikati u vvalidati.

Noti: F'każ ta' tibdil f'sit ta' manifattura jew sit ġdid f'pajjiż barra miż-ŻEE mingħajr ftehim ta' rikonossiment reċiproku operattiv tal-GMP mal-UE, id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq huma rrakkomandati li jikkonsultaw mal-awtoritajiet kompetenti rilevanti qabel jissottomettu n-notifika u li jipprovdu informazzjoni dwar kwalunkwe spezzjoni preċedenti taż-ŻEE fl-aħhar sentejn jew tliet snin u/jew kwalunkwe spezzjoni(jiet) ippjanati taż-ŻEE, inklużi d-dati tal-ispezzjoni, il-kategorija tal-prodott spezzjonata, l-Awtorità Supervizorja u informazzjoni rilevanti oħra. Dan għandu jiffaċilita l-arranġament għal spezzjoni tal-GMP minn servizz ta' spezzjoni ta' wiehed mill-Istati Membri, jekk ikun hemm bżonn.

Dikjarazzjonijiet tal-PK fir-rigward tas-sustanzi attivi

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għall-manifattura huma obbligati li jużaw biss, bħala materjali tal-bidu, dawk is-sustanzi attivi li jkunu ġew manifatturati skont il-GMP, għalhekk hija mistennija dikjarazzjoni minn kull wiehed mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għall-manifattura li jużaw is-sustanza attiva bħala materjal tal-bidu. Barra minn hekk, minhabba li l-PK responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni tal-lottijiet tiegħu r-responsabbiltà kollha ta' kull lott, hija mistennija dikjarazzjoni oħra mill-PK responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni tal-lottijiet meta s-sit tar-rilaxx tal-lottijiet ikun sit differenti minn dak imsemmi fuq.

F'hafna każijiet, ikun hemm detentur wiehed biss tal-awtorizzazzjoni għall-manifattura li jkun involut u għalhekk tkun meħtieġa dikjarazzjoni waħda biss. Madankollu, meta jkunu involuti aktar minn detentur wiehed tal-awtorizzazzjoni għall-manifattura, minflok jiġu pprovduti hafna dikjarazzjonijiet, jista' jitqies bħala aċċettabbli li tiġi pprovduta dikjarazzjoni waħda ffirmata minn PK waħda. Din tiġi aċċettata bil-kundizzjoni li:

Id-dikjarazzjoni tagħmilha ċara li hija ffirmata f'isem il-QPs kollha involuti.

L-arranġamenti huma msahha minn ftehim tekniku kif deskritt fil-Kapitolu 7 tal-Gwida GMP u l-PK li tipprovdi d-dikjarazzjoni hija dik identifikata fil-ftehim bħala l-persuna li tiegħu responsabbiltà speċifika għall-konformità mal-GMP tal-manifattur(i) tas-sustanza attiva. Nota: Dawn l-arranġamenti huma soġġetti għal spezzjoni mill-awtoritajiet kompetenti.

L-applikanti huma mfakkra li Persuna Kwalifikata hija għad-dispożizzjoni ta' detentur ta' awtorizzazzjoni għall-manifattura skont l-Art. 41 tad-Direttiva 2001/83/EC u l-Artikolu 45 tad-Direttiva 2001/82/KE u lokalizzata fiż-ŻEE. Għalhekk, id-dikjarazzjonijiet mill-persunal impjegati minn manifatturi f'pajjiżi terzi, inklużi dawk lokalizzati f'pajjiżi msieħba tal-MRA, mhumiex aċċettabbli.

Skont l-Artikolu 46a (1) tad-Direttiva 2001/83/KE u l-Artikolu 50a (1) tad-Direttiva 2001/82/KE, il-manifattura tinkludi manifattura kompleta jew parzjali, importazzjoni, qsim, ippakkjar jew preżentazzjoni qabel l-inkorporazzjoni tagħha fi prodott mediċinali, inkluż ippakkjar mill-ġdid jew tikkettjar mill-ġdid, kif imwettaq minn distributur.

Id-dikjarazzjoni mhijiex meħtieġa għad-demm jew għall-komponenti tad-demm li huma soġġetti għar-reqwiżiti tad-Direttiva 2002/98/KE.

B.II.b.2 Tibdil fl-arranġamenti tar-rilaxx tal-lottijiet u ittestjar tal-kontroll tal-kwalità tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Sostituzzjoni jew żieda ta' sit fejn isir il-kontroll jew l-ittestjar tal-lott	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Sostituzzjoni jew żieda ta' manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott			
1. Ma tinkludix il-kontroll/l-ittestjar tal-lott	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Tinkludi l-kontroll/l-ittestjar tal-lott	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Tinkludi l-kontroll/l-ittestjar tal-lott għal prodott bijoloġiku/immunoloġiku u wiehed mill-metodi tat-test imwettaq f'dak is-sit huwa metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku.			II

Kundizzjonijiet

1. Il-manifattur responsabbli għar-rilaxx tal-lott għandu jkun lokalizzat fiż-ŻEE.
2. Is-sit huwa awtorizzat b'mod xieraq.
3. Il-prodott ikkonċernat mhuwiex prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku.
4. It-trasferiment tal-metodu mis-sit l-antik għas-sit il-ġdid jew għal-laboratorju l-ġdid tat-testijiet tlesta b'suċċess.

Dokumentazzjoni

- Għal sit fi hdan iż-ŻEE: Kopja mehmuża tal-awtorizzazzjoni(jiet) għall-manifattura jew fejn ma teżisti ebda awtorizzazzjoni għall-manifattura, ċertifikat ta' konformità mal-GMP mahruġ matul l-aħħar 3 snin mill-awtorità kompetenti rilevanti.

Għal sit ta' manifattura barra miż-ŻEE fejn jeżisti ftehim ta' rikonoxximent reciproku (MRA) operattiv tal-GMP bejn il-pajjiż ikkonċernat u l-UE: ċertifikat tal-GMP, mahruġ matul l-aħħar 3 snin mill-awtorità kompetenti rilevanti. Fejn ma jeżisti ebda ftehim bħal dan, għandu jinhareġ ċertifikat tal-GMP matul l-aħħar 3 snin minn awtorità kompetenti tal-UE/ŻEE.

- Il-formola tal-applikazzjoni tal-varjazzjoni għandha tiddekrivi b'mod ċar il-manifatturi "preżenti" u "proposti" ta' prodotti lesti kif elenkati fis-sezzjoni 2.5 tal-formola tal-applikazzjoni (Parti IA).
- Għal proċedura ċentralizzata biss: dettalji ta' kuntatt ta' persuna ta' kuntatt ġdida fiż-ŻEE għal prodotti difettużi u msejja lura mis-suq, jekk ikun applikabbli.
- Dikjarazzjoni mill-Persuna Kwalifikata (PK) responsabbli għaċ-ċertifikazzjoni tal-lott li tgħid li l-manifattur(i) tas-sustanza attiva msemmija fl-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq joperaw skont il-linji gwida dettaljati dwar prassi ta' manifattura tajba għal materjali tal-bidu. Dikjarazzjoni wahda tista' tkun aċċettabbli taht ċerti ċirkostanzi - ara n-nota taht il-varjazzjoni Nru B.II.b.1.
- Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluż informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.

B.II.b.3 Tibdil fil-proċess tal-manifattura tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Tibdil minuri fil-proċess tal-manifattura ta' soluzzjonijiet orali jew forma ta' dożaġġ orali solidu għal rilaxx immedjat.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Bidliet sostanzjali fi proċess ta' manifattura li jista' jkollu impatt sinifikanti fuq il-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja tal-prodott mediċinali			II
c) Il-prodott huwa prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku u l-bidla tirrikjedi valutazzjoni tal-komparabbiltà.			II
d) Introduzzjoni ta' metodu mhux standard ta' sterilizzazzjoni terminali			II
e) Introduzzjoni jew żieda fl-eċċess użat għas-sustanza attiva			II
f) Tibdil minuri fil-proċess tal-manifattura ta' sospensjoni orali fl-ilma.		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Kundizzjonijiet

- Ebda tibdil fil-profil tal-impurità kwalitattiva u kwantitattiva jew fil-proprietajiet fiżiko-kimiċi.
- Il-prodott ikkonċernat mhuwiex prodott bijoloġiku/immunoloġiku jew prodott mediċinali erbali.
- Il-prinċipju tal-manifattura, inklużi l-passi tal-manifattura unika, jibqgħu l-istess, eż. l-intermedji tal-ipproċessar u ma hemm ebda bidla fi kwalunkwe solvent użat fil-proċess tal-manifattura.
- Il-proċess irregiżtrat bħalissa jrid jiġi kkontrollat minn kontrolli rilevanti fil-proċess u ma hemm bżonn ta' ebda bidliet (twessigh jew thassir ta' limiti) f'dawn il-kontrolli.
- L-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest jew tas-sustanzi intermedji ma jinbidlux.
- Il-proċess il-ġdid għandu jwassal għal prodott identiku fir-rigward tal-aspetti kollha tal-kwalità, is-sigurtà u l-effikaċja.
- Bdew studji ta' stabbiltà rilevanti skont il-linji gwida rilevanti b'mill-inqas lott wiehed fuq skala pilota jew fuq skala industrijali, filwaqt li dejta tal-istabbiltà ta' mill-inqas tliet xhur kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant. Qiegħda tingħata assigurarazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk dawn jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu approvat ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).

Dokumentazzjoni

- Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluż paragon dirett bejn il-proċess preżenti u l-proċess il-ġdid.

2. Għal prodotti semi-solidi u likwidi fejn is-sustanza attiva hija preżenti f'forma mhux mahlula: validazzjoni xierqa tal-bidla, inkluża immaġini mikroskopika tal-partikoli biex tiċċekkja l-bidliet viżibbli fil-morfologija; dejta komparattiva dwar id-distribuzzjoni tad-daqs permezz ta' metodu adegwat.
3. Għal forom solidi ta' dożaġġ: dejta dwar il-profil tad-dissoluzzjoni ta' lott rappreżentattiv wiehed tal-produzzjoni u dejta komparattiva tal-aħħar tliet lottijiet mill-proċess preċedenti; id-dejta dwar iż-żewġ lottijiet ta' produzzjoni shiha li jmiss għandha tkun disponibbli fuq talba, jew tiġi rrapportata jekk dawn jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjoni (b'azzjoni proposta). Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata dejta komparattiva ta' dizintegrazzjoni.
4. Ġustifikazzjoni biex ma jiġix sottomess studju ta' bijoekwivalenza ġdid skont il-gwida rilevanti (tal-Bniedem, Veterinarja) dwar il-Bijodisponibbiltà.
5. F'każ ta' bidla fil-proċess tal-sterilizzazzjoni, għandha tiġi pprovduta dejta dwar il-validazzjoni.
6. Kopja tal-ispeċifikazzjonijiet approvati tar-rilaxx u ta' tmiem il-perjodu ta' konservabilità.
7. Dejta dwar l-analiżi tal-lottijiet (f'format tabulari komparattiv) fuq minimu ta' lott wiehed manifattura kemm bil-proċess approvat bħalissa kif ukoll b'dak propost. Id-dejta dwar il-lottijiet fuq iż-żewġ lottijiet ta' produzzjoni shiha li jmiss għandha titpoġġa disponibbli fuq talba u tiġi rrapportata mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jekk taqa' barra mill-ispeċifikazzjoni (b'azzjoni proposta).
8. Dikjarazzjoni li l-istudji tal-istabbiltà rilevanti bdew skont il-kundizzjonijiet tal-ICH (b'indikazzjoni tan-numri tal-lottijiet ikkonċernati) u l-parametri tal-istabbiltà rilevanti ġew ivvalutati f'mill-inqas lott wiehed fuq skala pilota jew industrijali u dejta tal-istabbiltà sodisfacenti rilevanti ta' mill-inqas tliet xhur kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tan-notifika u li l-profil tal-istabbiltà huwa simili għas-sitwazzjoni rreġistrata bħalissa. Qiegħda tingħata assigurarazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk dawn jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu approvat ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).

B.II.b.4 Tibdil fid-daqs tal-lott (inklużi l-iskali tad-daqs tal-lottijiet) tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Żieda fl-iskala sa 10 darbiet aktar imqabbla mad-daqs tal-lott approvat bħalissa	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Tnaqqis fl-iskala b'sa 10 darbiet	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Il-bidla tehtieg valutazzjoni tal-komparabbiltà ta' prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku.			II
d) Il-bidla tkun relatata mal-forom farmaċewtiċi l-oħrajn kollha manifatturati permezz ta' proċessi tal-manifattura kumplessi			II
e) Żieda b'aktar minn 10 darbiet imqabbla mad-daqs tal-lott approvat bħalissa għal rilaxx immedjat		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) L-iskala għal prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku tiġi miżjuda/imnaqqs mingħajr tibdil fil-proċess (eż. duplikazzjoni tal-linja).		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma taffettwax ir-riproduċibbiltà u/jew il-konsistenza tal-prodott.
2. Il-bidla hija relatata ma' forum farmaċewtiċi orali standard għal rilaxx immedjat jew ma' forum farmaċewtiċi likwidi u mhux sterili.
3. Kwalunkwe bidliet fil-metodi tal-manifattura u/jew fil-kontrolli fil-proċess ikunu biss daww mehtieġa minhabba t-tibdil fid-daqs tal-lott, eż. l-użu ta' tagħmir ta' daqs differenti.
4. Skema ta' validazzjoni tkun disponibbli jew validazzjoni tal-manifattura tkun twestqet b'suċċess skont il-protokoll kurrenti b'mill-inqas tliet lottijiet fid-daqs tal-lott ġdid li ġie propost b'konformità mal-linji gwida rilevanti.
5. Il-prodott ikkonċernat mhuwiex prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku.
6. Il-bidla ma għandhiex tkun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalgħu matul il-manifattura jew minhabba thassib ta' stabbiltà.
7. Id-daqs tal-lott approvat bħalissa ma kienx approvat permezz ta' varjazzjoni tat-Tip IA.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).

2. Deġta dwar l-analiżi tal-lott (f-format tabulari komparattiv) fuq minimu ta' lott wiehed ta' produzzjoni manifatturat kemm fid-daqsijiet approvati bhalissa kif ukoll fid-daqsijiet proposti. Id-deġta tal-lott fuq iż-żewġ lottijiet ta' produzzjoni shiħa li jmiss għandha titpoġġa disponibbli fuq talba u tiġi rrapportata mill-MAH jekk taqà' barra mill-ispeċifikazzjonijiet (b'azzjoni proposta).
3. Kopja tal-ispeċifikazzjonijiet approvati tar-rilaxx u ta' tmiem il-perjodu ta' konservabilità.
4. Fejn rilevanti, in-numri tal-lottijiet, id-daqs tal-lott korrispondenti u d-data tal-manifattura tal-lottijiet (3) użati fl-istudju tal-validazzjoni għandhom jiġu indikati, jew jiġi sottomess il-protokoll tal-validazzjoni (l-iskema).
5. Għandhom jiġu pprovduti r-riżultati tal-validazzjoni.
6. Ir-riżultati tal-istudji tal-istabbiltà li twettqu skont il-kundizzjonijiet ICH, dwar il-parametri tal-istabbiltà rilevanti, fuq mill-inqas lott wiehed fuq skala pilota jew industrijali, li jkopru perjodu minimu ta' 3 xhur, u tingħata assigurazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati, u li d-deġta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu approvat tal-konservabilità (b'azzjoni proposta). Għall-bijoloġiċi/immunoloġiċi: dikjarazzjoni li ma tkun meħtieġa ebda valutazzjoni tal-komparabbiltà.

B.II.b.5 Tibdil fit-testijiet fil-proċess jew il-limiti applikati matul il-manifattura tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti fil-proċess	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Żieda ta' testijiet u limiti ġodda	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Thassir ta' test mhux sinifikanti fil-proċess	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Thassir ta' test fil-proċess li jista' jkollu effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tal-prodott lest			II
e) Twessigh tal-limiti approvati tal-IPC, li jista' jkollhom effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tal-prodott lest			II
f) Żieda jew sostituzzjoni ta' test fil-proċess bħala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti ta' speċifikazzjoni (eż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II).
2. Il-bidla ma tirriżultax minn avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura, pereżempju impurità ġdida mhux kwalifikata; bidla fil-limiti tal-impurità totali
3. Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi hdan il-firxa tal-limiti approvati bhalissa
4. Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess, jew it-tibdiliet fil-proċedura tat-test ikunu minuri
5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid
6. Il-metodu l-ġdid tat-test mhuwiex metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku, jew metodu li juża reagent bijoloġiku għal sustanza bijoloġika attiva (ma jinkludix metodi mikrobijoloġiċi farmakopejċi standard)

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva tal-limiti u t-testijiet fil-proċess attwali u dawk proposti.
3. Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku ġdid u deġta dwar il-validazzjoni, fejn ikun rilevanti.
4. Deġta dwar l-analiżi tal-lottijiet fuq żewġ lottijiet tal-produzzjoni (3 lottijiet ta' produzzjoni għall-bijoloġiċi, sakemm ma jiġix iġġustifikat mod ieħor) tal-prodott lest għall-parametri kollha tal-ispeċifikazzjoni.
5. Fejn xieraq, deġta komparattiva dwar il-profil tad-dissoluzzjoni għall-prodott lest fuq mill-inqas lott pilota wiehed manifatturat bl-użu ta' testijiet attwali u ġodda fil-proċess. Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata deġta komparattiva ta' diżintegrazzjoni.
6. Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskji li turi li l-parametru mhuwiex sinifikanti.
7. Ġustifikazzjoni tal-limiti u t-testijiet ġodda fil-proċess.

B.II.c) *Kontroll tas-sustanzi mhux attivi*

B.II.c.1 Tibdil fil-parametri tal-ispeċifikazzjoni u/jew fil-limiti ta' sustanza mhux attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti tal-ispeċifikazzjoni	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Żieda ta' parametru ġdid ta' speċifikazzjoni għall-ispeċifikazzjoni bil-metodu tat-test korrispondenti tiegħu	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni mhux sinifikanti (eż. it-thassir ta' parametru li ma ghadux jintuża)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Bidla barra mill-medda tal-limiti ta' speċifikazzjoni approvata			II
e) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni li jista' jkollu effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tal-prodott lest			II
f) Żieda jew sostituzzjoni (eskluz għal prodott bijoloġiku jew immunoloġiku) ta' parametru ta' speċifikazzjoni bħala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Kundizzjonijiet

- Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti ta' speċifikazzjoni (eż. maġmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II).
- Il-bidla ma tirriżultax minn avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura, pereżempju impurità ġdida mhux kwalifikata; bidla fil-limiti tal-impurità totali.
- Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi hdn il-firxa tal-limiti approvati bħalissa.
- Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess, jew il-bidliet fil-proċedura tat-test ikunu minuri.
- Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.
- Il-metodu tat-test mhuwiex metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku, jew metodu li juża reaġent bijoloġiku (ma jinkludix metodi mikrobijoloġiċi farmakopejċi standard).
- It-tibdil ma jikkonċernax impurità ġenotossika.

Dokumentazzjoni

- Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
- Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti.
- Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku ġdid u dejta dwar il-validazzjoni, fejn ikun rilevanti.
- Dejta dwar l-analiżi tal-lottijiet fuq żewġ lottijiet tal-produttjoni (3 lottijiet ta' produttjoni għal sustanzi bijoloġiċi mhux attivi) tas-sustanza mhux attiva għall-parametri kollha tal-ispeċifikazzjoni.
- Fejn xieraq, dejta komparattiva dwar il-profil tad-dissoluzzjoni għall-prodott lest fuq mill-inqas lott pilota wieħed li jinkludi s-sustanza mhux attiva li tikkonforma mal-ispeċifikazzjoni attwali u dik proposta. Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata dejta komparattiva ta' diżintegrazzjoni.
- Ġustifikazzjoni biex ma jiġix sottomess studju ta' bjoekwivalenza ġdid skont il-Linja gwida rilevanti dwar il-Bijodisponibbiltà (tal-Bniedem, Veterinarja), jekk ikun xieraq.
- Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskji li turi li l-parametru mhuwiex sinifikanti.
- Ġustifikazzjoni tal-limiti u l-parametru l-ġdid tal-ispeċifikazzjoni.

B.II.c.2 Tibdil fil-proċedura tat-test għal sustanza mhux attiva	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidliet minuri fi proċedura tat-test approvata	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Thassir ta' proċedura tat-test jekk ikun hemm proċedura tat-test alternattiva diġà awtorizzata	5	1	IA
c) Sostituzzjoni ta' metodu tat-test bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku jew metodu li juża reaġent bijoloġiku			II

d) Bidliet oħrajn fi proċedura tat-test (inkluża sostituzzjoni jew żieda)		1, 2	IB
--	--	-------------	-----------

Kundizzjonijiet

1. Ikunu twestqu studji ta' validazzjoni xierqa skont il-linji gwida rilevanti u dawn juru li l-proċedura tat-test aġġornata hija għall-inqas ekwivalenti għall-proċedura tat-test ta' qabel.
2. Ma kienx hemm bidliet fil-limiti tal-impurità totali; ma tiġi osservata ebda impurità ġdida mhux kwalifikata.
3. Il-metodu tal-analizi għandu jibqa' l-istess (eż. bidla fit-tul tal-kolonna jew fit-temperatura, iżda mhux tip differenti ta' kolonna jew metodu).
4. Il-metodu tat-test mhuwiex metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku, jew metodu li juża reaġent bijoloġiku (ma jinkludix metodi mikrobijoloġiċi farmakopejċi standard).
5. Proċedura tat-test alternattiva hija diġà awtorizzata għall-parametru tal-ispeċifikazzjoni u din il-proċedura ma tkunx giet miżjuda permezz ta' notifika IA/IA(IN).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodott veterinarji, kif xieraq), inkluż deskrizzjoni tal-metodoloġija analitika, sommarju tad-dejta dwar il-validazzjoni, speċifikazzjonijiet riveduti għall-impurità (jekk applikabbli).
2. Riżultati ta' validazzjoni komparattiva, jew jekk ikunu ġustifikati, riżultati ta' analizi komparattiva li juru li t-test attwali u dak propost huma ekwivalenti. Dan ir-reqwiżit mhuwiex applikabbli f'każ ta' żieda ta' proċedura tat-test ġdida.

B.II.c.3 Tibdil fis-sors ta' sustanza mhux attiva jew reaġent b'riskju ta' TSE	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Minn materjal ta' riskju ta' TSE b'oriġini sintetika jew vegetali			
1. Għal sustanzi mhux attivi jew reaġenti mhux użati fil-manifattura ta' sustanza bijoloġika/immunoloġika attiva jew fi prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku	1	1	IA
2. Għal sustanzi mhux attivi jew reaġenti użati fil-manifattura ta' sustanza bijoloġika/immunoloġika attiva jew fi prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku		1, 2	IB
b) Tibdil jew introduzzjoni ta' materjal tar-riskju TSE jew sostituzzjoni ta' materjal tar-riskju TSE minn materjal tar-riskju TSE differenti, mhux koperta minn ċertifikat ta' adattabilità tat-TSE			II

Kundizzjonijiet

1. L-ispeċifikazzjonijiet tar-rilaxx u t-tmiem tal-perjodu ta' konservabilità tal-prodott lest u tas-sustanza mhux attiva ma nbidlux.

Dokumentazzjoni

1. Dikjarazzjoni mill-manifattur jew mid-detentur ta' awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tal-materjal li huwa purament ta' oriġini vegetali jew sintetika.
2. Studju tal-ekwivalenza tal-materjali u l-impatt fuq il-produttjoni tal-materjal finali u l-impatt fuq l-imġiba (eż. karatteristiċi ta' dissoluzzjoni) tal-prodott lest.

B.II.c.4 Tibdil fis-sintezi jew l-irkupru ta' sustanza mhux attiva u mhux farmakopea (meta jiġi deskritt fid-dossier)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Tibdil minuri fis-sintezi jew l-irkupru ta' sustanza mhux attiva u mhux farmakopea	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) L-ispeċifikazzjonijiet huma affettwati jew ikun hemm bidla fil-proprjetajiet fiżiko-kimiċi tas-sustanza mhux attiva li tista' taffettwa l-kwalità tal-prodott lest.			II
c) Is-sustanza mhux attiva hija sustanza bijoloġika/immunoloġika			II

Kundizzjonijiet

1. Ir-rotta sintetika u l-ispeċifikazzjonijiet huma identici u ma hemm ebda tibdil fil-profil tal-impurità kwalitattiva u kwantitattiva (eskluzi solventi residwi, bil-kondizzjoni li dawn ikunu kkontrollati skont il-limiti (V)ICH), jew fil-proprietajiet fiżiko-kimiċi.
2. L-aġġuvanti huma esklużi.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Deġta dwar l-analiżi tal-lottijiet (f'format tabulari komparattiv) ta' mill-inqas żewġ lottijiet (skala pilota minima) tas-sustanza attiva manifatturata skont il-proċess antik u dak ġdid.
3. Fejn xieraq, deġta komparattiva dwar il-profil tad-dissoluzzjoni għall-prodott lest fuq mill-inqas żewġ lottijiet (skala pilota minima). Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata deġta komparattiva ta' dizintegrazzjoni.
4. Kopja tal-ispeċifikazzjonijiet approvati u daww ġodda (jekk applikabbli) tas-sustanza mhux attiva.

B.II.d) *Kontroll tal-prodott lest*

B.II.d.1 Tibdil fil-parametri tal-ispeċifikazzjoni u/jew il-limiti tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti ta' speċifikazzjoni	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Issikkar tal-limiti ta' speċifikazzjoni għal prodotti mediċinali soġġetti għal Rilaxx Uffiċjali tal-Lottijiet	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Żieda ta' parametru ġdid ta' speċifikazzjoni għall-ispeċifikazzjoni bil-metodu tat-test korrispondenti	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni mhux sinifikanti (eż. thassir ta' parametru li ma għadux jintuża)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Tibdil barra mill-medda tal-limiti tal-ispeċifikazzjoni approvata			II
f) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni li jista' jkollu effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tal-prodott lest			II
g) Żieda jew sostituzzjoni (eskluz għal prodott bijoloġiku jew immunoloġiku) ta' parametru ta' speċifikazzjoni bħala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti ta' speċifikazzjoni (eż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II).
2. Il-bidla ma tirriżultax minn avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura, pereżempju impurità ġdida mhux kwalifikata; bidla fil-limiti tal-impurità totali.
3. Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi hdan il-firxa tal-limiti approvati bħalissa.
4. Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess, jew il-bidliet fil-proċedura tat-test ikunu minuri.
5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.
6. Il-metodu tat-test mhuwiex metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku jew metodu li juża reaġent bijoloġiku għal sustanza bijoloġika attiva.
7. It-tibdil ma jikkonċernax impurità ġenotossika.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti.
3. Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku ġdid u deġta dwar il-validazzjoni, fejn ikun rilevanti.

4. Dejta dwar l-analiżi tal-lottijiet fuq żewġ lottijiet tal-produttjoni (3 lottijiet ta' produttjoni għall-bijoloġiċi, sakemm ma jiġix iġġustifikat mod ieħor) tal-prodott lest għall-parametri kollha tal-ispeċifikazzjoni.
5. Fejn xieraq, dejta komparattiva dwar il-profil tad-dissoluzzjoni għall-prodott lest fuq mill-inqas lott pilota wiehed li jkun konformi mal-ispeċifikazzjoni attwali u dik proposta. Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata dejta komparattiva ta' dizintegrazzjoni.
6. Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskji li turi li l-parametru mhuwiex sinifikanti.
7. Ġustifikazzjoni tal-limiti u l-parametru l-ġdid tal-ispeċifikazzjoni.

B.II.d.2 Tibdil fil-proċedura tat-test għall-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidliet minuri fi proċedura tat-test approvata	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Tħassir ta' proċedura tat-test jekk ikun hemm metodu alternattiv diġà awtorizzat	4	1	IA
c) Sostituzzjoni ta' metodu tat-test bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku jew metodu li juża reaġent bijoloġiku.			II
d) Bidliet oħrajn fi proċedura tat-test (inkluża sostituzzjoni jew żieda)		1, 2	IB

Kundizzjonijiet

1. Ikunu twettqu studji ta' validazzjoni xierqa skont il-linji gwida rilevanti u dawn juru li l-proċedura tat-test aġġornata hija għall-inqas ekwivalenti għall-proċedura tat-test ta' qabel.
2. Ma kienx hemm bidliet fil-limiti tal-impurità totali; ma tiġi osservata ebda impurità ġdida mhux kwalifikata.
3. Il-metodu tal-analiżi għandu jibqa' l-istess (eż. bidla fit-tul tal-kolonna jew fit-temperatura, iżda mhux tip differenti ta' kolonna jew metodu).
4. Il-metodu tat-test mhuwiex metodu bijoloġiku/immunoloġiku/immunokimiku, jew metodu li juża reaġent bijoloġiku (ma jinkludix metodi mikrobijoloġiċi farmakopejċi standard).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża deskrizzjoni tal-metodoloġija analitika, sommarju tad-dejta dwar il-validazzjoni, speċifikazzjonijiet riveduti għal impuritajiet (jekk applikabbli).
2. Riżultati ta' validazzjoni komparattiva, jew jekk ikunu ġustifikati, riżultati ta' analiżi komparattiva li juru li t-test attwali u dak propost huma ekwivalenti. Dan ir-rekwiżit mhuwiex applikabbli f'każ ta' żieda ta' proċedura tat-test ġdida.

B.II.d.3 Varjazzjonijiet relatati mal-introduzzjoni ta' rilaxx fi żmien reali jew rilaxx parametrik fil-manifattura tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II

Dokumentazzjoni

B.II.e) Sistema ta' għeluq tal-kontenitur

B.II.e.1 Tibdil fl-ippakkjar immedjat tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Kompożizzjoni kwalitattiva u kwantitattiva			
1. Forom farmaċewtiċi solidi	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Forom farmaċewtiċi likwidi, semisolidi u mhux sterili		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Prodotti mediċinali sterili u prodotti mediċinali bijoloġiċi/immunoloġiċi.			II
4. Il-bidla hija relatata ma' pakkett inqas protettiv fejn hemm bidliet assoċjati fil-kundizzjonijiet tal-ħżin u/jew tnaqqis fil-perjodu ta' konservabilità.			II

b) Tip ta' kontenitur			
1. Forom farmaċewtiċi likwidi, solidi, semisolidi u mhux sterili		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Prodotti mediċinali sterili u prodotti mediċinali bijoloġiċi/immunoloġiċi			II

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla tikkonċerna biss l-istess tip ta' kontenitur/ippakkjar (eż. folja għal folja).
2. Il-materjal tal-ippakkjar propost għandu jkun mill-inqas ekwivalenti għall-materjal approvat fir-rigward tal-proprietajiet rilevanti tiegħu.
3. Bdew studji ta' stabbiltà rilevanti skont il-kundizzjonijiet ICH u l-parametri tal-istabbiltà rilevanti ġew ivvalutati f'mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala pilota jew fuq skala industrijali, filwaqt li dejta tal-istabbiltà sodisfaċenti rilevanti ta' mill-inqas tliet xhur hija għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tal-implimentazzjoni. Madankollu, jekk l-ippakkjar propost huwa aktar rezistenti mill-ippakkjar eżistenti, eż. ippakkjar b'folja eħxen, id-dejta tal-istabbiltà ta' tliet xhur ma jkollhiex għaliex tibqa' tkun disponibbli. Dawn l-istudji għandhom jiġu ffinalizzati u d-dejta tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk dawn jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment jaqgħu barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu ta' konservabilità/tat-test mill-ġdid (b'azzjoni proposta).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluż informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.
2. Dejta xierqa dwar l-ippakkjar il-ġdid (eż. dejta komparattiva dwar il-permeabbiltà, pereżempju għall-umdità ta' O₂, CO₂).
3. Fejn xieraq, għandha tiġi pprovduta prova li ma teżisti ebda interazzjoni bejn il-kontenut u l-materjal tal-ippakkjar (eż. ebda immigrazzjoni ta' komponenti tal-materjal propost fil-kontenut u ebda telf ta' komponenti tal-prodott fil-pakkett), inkluża konferma li l-materjal huwa konformi mar-rekwiżiti farmakopejċi rilevanti jew mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni dwar materjali tal-plastik u oġġetti f'kontatt ma' affarijiet tal-ikel.
4. Dikjarazzjoni li l-istudji tal-istabbiltà meħtieġa bdew skont il-kundizzjonijiet ICH (b'indikazzjoni tan-numri tal-lottijiet konċernati) u li, skont kif rilevanti, id-dejta tal-istabbiltà sodisfaċenti minima meħtieġa kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tal-implimentazzjoni u li d-dejta disponibbli ma kienet tindika li hemm ebda problema. Għandha tingħata wkoll assigurazzjoni li l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).
5. Ir-risultati tal-istudji tal-istabbiltà li twettqu skont il-kundizzjonijiet ICH, dwar il-parametri tal-istabbiltà, dwar il-parametri tal-istabbiltà rilevanti, fuq mill-inqas żewġ lottijiet pilota jew fuq skala industrijali, li jkopru perjodu minimu ta' 3 xhur, u tingħata assigurazzjoni li dawn l-istudji ser jiġu ffinalizzati, u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmiem il-perjodu approvat tal-konservabilità (b'azzjoni proposta).
6. Tabella komparattiva tal-ispeċifikazzjonijiet attwali u proposti tal-ippakkjar immedjat, jekk applikabbli.
7. Kampjuni tal-kontenitur/għeluq ġdid, fejn applikabbli (ara l-NTA, Rekwiżiti għal kampjuni fl-Istati Membri/EMA).

Nota: għal punt B.II.e.1.b) l-applikanti huma mfakkra li kwalunkwe bidla li tirriżulta f"forma farmaċewtika ġdida" teħtieġ is-sottomissjoni ta' applikazzjoni għal estensjoni.

B.II.e.2 Tibdil fil-parametri ta' speċifikazzjoni u/jew il-limiti tal-ippakkjar immedjat tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti tal-ispeċifikazzjoni	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Żieda ta' parametru ġdid ta' speċifikazzjoni għall-ispeċifikazzjoni bil-metodu tat-test korrispondenti	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni mhux sinifikanti (eż. thassir ta' parametru li ma għadux jintuża)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Żieda jew sostituzzjoni ta' parametru ta' speċifikazzjoni bħala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti ta' speċifikazzjoni (eż. maġmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II).
2. Il-bidla ma tirriżultax minn avvenimenti mhux mistennija li jinqalgħu matul il-manifattura
3. Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi hdan il-firxa tal-limiti approvati bhalissa.
4. Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess, jew il-bidliet fil-proċedura tat-test ikunu minuri.

5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti.
3. Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku ġdid u dejta dwar il-validazzjoni, fejn ikun rilevanti.
4. Dejta dwar l-analiżi tal-lottijiet fuq żewġ lottijiet tal-ippakkjar immedjat għall-parametri kollha tal-ispeċifikazzjoni.
5. Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskji li turi li l-parametru mhuwiex sinifikanti.
6. Ġustifikazzjoni tal-limiti u l-parametru l-ġdid tal-ispeċifikazzjoni.

B.II.e.3 Tibdil fil-proċedura tat-test għall-ippakkjar immedjat tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidliet minuri fi proċedura tat-test approvata	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Bidliet oħrajn fi proċedura tat-test (inkluża sostituzzjoni jew żieda)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Thassir ta' proċedura tat-test jekk ikun hemm proċedura tat-test alternattiva diġà awtorizzata	5	1	IA

Kundizzjonijiet

1. Ikunu twettqu studji ta' validazzjoni xierqa skont il-linji gwida rilevanti u dawn juru li l-proċedura tat-test aġġornata hija għall-inqas ekwivalenti għall-proċedura tat-test ta' qabel.
2. Il-metodu tal-analiżi għandu jibqa' l-istess (eż. bidla fit-tul tal-kolonna jew fit-temperatura, iżda mhux tip differenti ta' kolonna jew metodu).
3. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.
4. Is-sustanza attiva/prodott lest mhijiex/mhuwiex bijoloġika/u jew immunoloġika/u.
5. Proċedura tat-test alternattiva hija diġà awtorizzata għall-parametru ta' speċifikazzjoni u din il-proċedura ma gietx miżjuda permezz ta' notifika IA/IA(IN).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inklużi deskrizzjoni ta' metodoloġija analitika u sommarju ta' dejta dwar il-validazzjoni.
2. Riżultati ta' validazzjoni komparattiva, jew jekk ikunu ġustifikati, riżultati ta' analiżi komparattiva li juru li t-test attwali u dak propost huma ekwivalenti. Dan ir-rekwiżit mhuwiex applikabbli f'każ ta' żieda ta' proċedura tat-test ġdida.

B.II.e.4 Tibdil fl-isem jew id-dimensjonijiet tal-kontenitur jew l-għeluq (ippakkjar immedjat)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Prodotti mediċinali mhux sterili	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) It-tibdil fil-forma jew id-dimensjonijiet jikkonċerna parti fundamentali mill-materjal tal-ippakkjar, li jista' jkollu impatt sinifikanti fuq it-twassil, l-użu, is-sigurtà jew l-istabbiltà tal-prodott lest			II
c) Prodotti mediċinali sterili		1, 2, 3, 4	IB

Kundizzjonijiet

1. Ebda tibdil fil-kompożizzjoni kwalitattiva jew kwantitattiva tal-kontenitur.
2. Il-bidla ma tikkonċernax parti fundamentali tal-materjal tal-ippakkjar, li taffettwa t-twassil, l-użu, is-sigurtà jew l-istabbiltà tal-prodott lest.
3. F'każ ta' bidla fil-*headspace* jew bidla fil-proporzjon tal-volum/wiċċ, bdew studji ta' stabbiltà skont il-linji gwida rilevanti u l-parametri tal-istabbiltà rilevanti ġew iwwalutati f'mill-inqas żewġ lottijiet fuq skala industrijali jew fuq skala pilota (tlieta għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/immunoloġiċi) u jkun hemm dejta ta' stabbiltà ta' mill-inqas tliet xhur (sitt xhur għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/immunoloġiċi) għad-dispożizzjoni tal-applikant. Għandha tinghata assigurazzjoni li l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmien il-perjodu ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża deskrizzjoni, tpingġja dettaljata u kompożizzjoni tal-kontenitur jew il-materjal tal-għeluq, u inkluża informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.
2. Kampjuni tal-kontenitur/għeluq ġdid, fejn applikabbli (ara l-NTA, Rekwiziti għal kampjuni fl-Istati Membri).
3. Twettqu studji ta' validazzjoni mill-ġdid f'każ ta' prodotti sterili li ġew sterilizzati b'mod terminali. In-numri tal-lottijiet użati fl-istudji tal-validazzjoni mill-ġdid għandhom jiġu indikati, fejn applikabbli.
4. F'każ ta' bidla fil-*headspace* jew bidla fil-proporzjon tal-volum/wiċċ, dikjarazzjoni li l-istudji tal-istabbiltà meħtieġa bdew skont il-kundizzjonijiet ICH (b'indikazzjoni tan-numri tal-lottijiet konċernati) u li, skont kif rilevanti, id-dejta tal-istabbiltà sodisfacenti minima meħtieġa kienet għad-dispożizzjoni tal-applikant fil-hin tal-implimentazzjoni għal notifika tat-Tip IA u fil-hin tas-sottomissjoni ta' notifika tat-Tip IB, u li d-dejta disponibbli ma kienet tindika li hemm ebda problema. Għandha tingħata wkoll assigurazzjoni li l-istudji ser jiġu ffinalizzati u li d-dejta ser tiġi pprovduta immedjatament lill-awtoritajiet kompetenti jekk ikunu barra mill-ispeċifikazzjonijiet jew potenzjalment barra mill-ispeċifikazzjonijiet fi tmien il-perjodu ta' konservabilità (b'azzjoni proposta).

B.II.e.5 Tibdil fid-daqs tal-pakkett tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Tibdil fin-numru ta' unitajiet (eż. pilloli, ampulli, eċċ.) f'pakkett			
1. Tibdil fi hdan il-medda tad-daqsijiet tal-pakketti approvati bħalissa	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Tibdil barra mill-medda tad-daqsijiet tal-pakketti approvati bħalissa		1, 2, 3	IB
b) Tħassir tad-daqs(ijiet) ta' pakkett	3	1, 2	IA
c) Tibdil fil-piż tal-mili/fil-volum tal-mili ta' prodotti mediċinali parenterali sterili b'aktar minn doża waħda (jew b'doża waħda, b'użu parzjali), u prodotti mediċinali parenterali bijoloġiċi/immunoloġiċi b'aktar minn doża waħda.			II
d) Tibdil fil-piż tal-mili/fil-volum tal-mili ta' prodotti mhux parenterali b'aktar minn doża waħda (jew b'doża waħda, b'użu parzjali)		1, 2, 3	IB

Kundizzjonijiet

1. Id-daqs tal-pakkett il-ġdid għandu jkun konsistenti mal-pożoloġija u t-tul tat-trattament, kif approvat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.
2. Il-materjal tal-ippakkjar primarju jibqa' l-istess.
3. Il-preżentazzjoni(jiet) tal-prodott li jifdal għandhom ikunu adegwati għall-istruzzjonijiet tad-dożaġġ u t-tul tat-trattament kif imsemmija fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq) inkluża informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.
2. Ġustifikazzjoni għad-daqs tal-pakkett ġdid/li jifdal, li turi li d-daqs il-ġdid/li jifdal huwa konsistenti mar-reġimen tad-dożaġġ u t-tul tal-użu, kif approvat fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodotti.
3. Dikjarazzjoni li l-istudji tal-istabbiltà ser jitwettqu skont il-linji gwida rilevanti għal prodotti fejn jistgħu jiġu affettwati l-parametri tal-istabbiltà. Id-dejta għandha tiġi rrapportata biss jekk taqa' barra mill-ispeċifikazzjonijiet (b'azzjoni proposta).

Nota: għall-punt B.II.e.5.c) u d): l-applikanti huma mfakkra li kwalunkwe bidliet fil-"qawwa" tal-prodott mediċinali jeħtieġu s-sottomissjoni ta' applikazzjoni għal Estensjoni.

B.II.e.6 Tibdil fi kwalunkwe parti tal-materjal tal-ippakkjar (primarju) mhux f'kuntatt mal-formulazzjoni tal-prodott lest (bħall-kulur tal-ghotjien <i>flip-off</i> , ċrieki bil-kulur tal-kodiċi fuq l-ampulli, tibdil tal-kappa tal-labra (użu ta' plastik differenti))	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidla li taffettwa l-informazzjoni dwar il-prodott	1	1	IA _{IN}
b) Bidla li ma taffettwax l-informazzjoni dwar il-prodott	1	1	IA

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tikkonċernax parti mill-materjal tal-ippakkjar, li taffettwa t-twassil, l-użu, is-sigurtà jew l-istabbiltà tal-prodott lest.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluż informazzjoni riveduta dwar il-prodott, skont kif ikun xieraq.

B.II.e.7 Tibdil fil-fornitur tat-tagħmir jew il-komponenti tal-ippakkjar (meta jissemma fid-dossier)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Thassir ta' fornitur	1	1	IA
b) Sostituzzjoni jew zieda ta' fornitur	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Kwalunkwe tibdil fil-fornituri ta' mezzi aktar spazjużi għall-inalaturi tad-doża mkejla bl-arloġġ			II

Kundizzjonijiet

1. Ebda thassir tat-tagħmir jew il-komponent tal-ippakkjar.
2. Il-kompożizzjoni kwalitattiva jew kwantitattiva tat-tagħmir/komponenti tal-ippakkjar u l-ispeċifikazzjonijiet tad-disinn jibqgħu l-istess.
3. L-ispeċifikazzjonijiet u l-metodu tal-kontroll tal-kwalità jkunu mill-inqas ekwivalenti.
4. Il-metodu tal-sterilizzazzjoni u l-kundizzjonijiet jibqgħu l-istess, jekk applikabbli.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Għat-tagħmir għal prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem, prova tal-marka CE.
3. Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti, jekk applikabbli.

B.II.f) *Stabbiltà*

B.II.f.1 Tibdil fil-perjodu ta' konservabilità jew fil-kundizzjonijiet tal-ħzin tal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Tnaqqis fil-perjodu ta' konservabilità tal-prodott lest			
1. Kif ippakkjat għall-bejgħ	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Wara l-ewwel ftuħ	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Wara dilwizzjoni jew rikostruzzjoni	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Estensjoni tal-perjodu ta' konservabilità tal-prodott lest			
1. Kif ippakkjat għall-bejgħ (appoġġjat minn dejta fi żmien reali)		1, 2, 3	IB
2. Wara l-ewwel ftuħ (appoġġjat minn dejta fi żmien reali)		1, 2, 3	IB
3. Wara dilwizzjoni jew rikostruzzjoni (appoġġjat minn dejta fi żmien reali)		1, 2, 3	IB
4. Estensjoni tal-perjodu ta' konservabilità fuq il-bażi ta' estrapolazzjoni tad-dejta tal-istabbiltà mhux skont il-linji gwida ICH (*)			II
5. Estensjoni tal-perjodu tal-ħzin ta' prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku skont protokoll ta' stabbiltà approvat.		1, 2, 3	IB
c) Tibdil fil-kundizzjonijiet tal-ħzin għal prodotti mediċinali bijoloġiċi, meta l-istudji tal-istabbiltà ma jkunux twettqu skont protokoll tal-istabbiltà approvat			II
d) Tibdil fil-kundizzjonijiet tal-ħzin tal-prodott lest jew tal-prodott dilwit/rikostruwit		1, 2, 3	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma għandhiex tkun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalgħu matul il-manifattura jew minhabba thassib ta' stabbiltà.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq). Din għandha tinkludi r-riżultati ta' studji ta' stabbiltà xierqa fi żmien reali (li jkopru l-perjodu shih ta' konservabilità) imwettqa skont il-linji gwida rilevanti dwar l-istabbiltà fuq mill-inqas żewġ lottijiet pilota ¹ tal-prodott lest fil-materjal tal-ippakkjar awtorizzat u/jew wara l-ewwel ftuh jew rikostruzzjoni, kif xieraq; fejn applikabbli, għandhom jiġu inklużi wkoll ir-riżultati tat-testijiet mikrobijoloġiċi adegwati.

¹ Il-lottijiet fuq skala pilota jistgħu jiġu aċċettati b'impenn li jiġi vverifikat il-perjodu ta' konservabilità tal-lottijiet fuq skala tal-produzzjoni.

2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.
3. Kopja tal-ispeċifikazzjoni tal-perjodu tal-konservabilità approvat tal-prodott lest u, fejn applikabbli, l-ispeċifikazzjonijiet wara dilwizzjoni/rikostruzzjoni jew wara l-ewwel ftuh.

(*) Nota: estrapolazzjoni mhux applikabbli għal prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku

B.II.g) Spazju tad-Disinn

B.II.g.1 Introduzzjoni ta' spazju tad-disinn ġdid jew estensjoni ta' spazju tad-disinn approvat għall-prodott lest, esklużi l-bijoloġiċi, rigward	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Operazzjoni waħda jew aktar tal-unità fil-proċess tal-manifattura tal-prodott lest, inklużi l-kontrolli fil-proċess u/jew il-proċeduri tat-test li jirriżultaw.		1, 2, 3	II
b) Proċeduri tat-test għal sustanzi mhux attivi/sustanzi intermedji u/jew il-prodott lest.		1, 2, 3	II

Dokumentazzjoni

1. Riżultati mill-istudji tal-iżvilupp tal-proċess u l-prodott (inklużi valutazzjoni tar-riskju u studji multivarjati, kif xieraq) li juru li nkisbu u ntlahqu fehim mekkanistiku sistematiku tal-attributi tal-materjal u l-parametri tal-proċess għall-attributi tal-kwalità kritika tal-prodott lest.
2. Deskrizzjoni tal-ispażju tad-disinn f'format tabulari, inklużi l-varjabbli (attributi tal-materjal u parametri tal-proċess, kif xieraq) u l-iskali proposti tagħhom.
3. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).

B.II.g.2 Introduzzjoni ta' protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil wara approvazzjoni relatat mal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1, 2	II

Dokumentazzjoni

1. Deskrizzjoni dettaljata għat-tibdil propost.
2. Protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil relatat mal-prodott lest.

B.II.g.3 Thassir ta' protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil approvat relatat mal-prodott lest	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1	IA _{IN}

Kundizzjonijiet

1. It-thassir ta' protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil approvat relatat mal-prodott lest mhux ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija jew barra mir-riżultati tal-ispeċifikazzjoni matul l-implimentazzjoni tal-bidla(/iet) deskritti fil-protokoll.

Dokumentazzjoni

1. Ġustifikazzjoni għat-thassir propost.

B.III CEP/TSE/MONOGRAFI

B.III.1 Sottomissjoni ta' ċertifikat Ph. Eur. ta' Adattabilità ġdid jew aġġornat	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
Għal sustanza attiva Għal materjal tal-bidu/reagent/sustanza intermedja użat/a fil-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva Għal sustanza mhux attiva			
a) Ċertifikat ta' Adattabilità ta' Farmakopea Ewropea għall-Monografu Ph. Eur. rilevanti.			
1. Ċertifikat ġdid minn manifattur diġà approvat	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Ċertifikat approvat minn manifattur diġà approvat	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ċertifikat ġdid minn manifattur ġdid (sostituzzjoni jew zieda)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) Ċertifikat TSE ta' Adattabilità ta' Farmakopea Ewropea għal sustanza attiva/materjal tal-bidu/reagent/sustanza intermedja/jew sustanza mhux attiva			
1. Ċertifikat ġdid għal sustanza attiva minn manifattur ġdid jew minn manifattur diġà approvat	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Ċertifikat ġdid għal materjal tal-bidu/reagent/sustanza intermedja/sustanza mhux attiva minn manifattur diġà approvat	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Ċertifikat aġġornat minn manifattur diġà approvat	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Kundizzjonijiet

1. L-ispeċifikazzjonijiet ta' tmiem il-perjodu ta' konservabilità u r-rilaxx tal-prodott lest għandhom jibqgħu l-istess.
2. L-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali (għal Ph. Eur.) mhux mibdula (eskluz l-issikkar) għal impuritajiet (eskluzi solventi residwi, bil-kundizzjoni li jkunu konformi mal-ICH/VICH) u r-rekwiżiti speċifiċi għall-prodotti (eż. profili tad-daqs tal-partikoli, forma polimorfika), jekk applikabbli.
3. Il-proċess tal-manifattura tas-sustanza attiva, materjal tal-bidu/reagent/sustanza intermedja ma jinkludix l-użu ta' materjali ta' oriġini mill-bniedem jew mill-annimali li għalihom jehtieġ li ssir valutazzjoni tad-dejta dwar is-sigurtà virali.
4. Għal sustanza attiva biss, din tiġi ttestjata immedjatament qabel tintuża, jekk ma jiġi inkluz ebda perjodu ta' test mill-ġdid fiċ-Ċertifikat Ph. Eur. tal-Adattabilità jew jekk id-dejta li tappoggja perjodu ta' test mill-ġdid mhijiex ipprovduta diġà fid-dossier.
5. Is-sustanza attiva/materjal tal-bidu/reagent/sustanza intermedja/sustanza mhux attiva mhijiex sterili.
6. Is-sustanza mhijiex inkluz fi prodott mediċinali veterinarju għal użu fi speċi ta' annimali suxxettibbli għal TSE.
7. Għal prodotti mediċinali veterinarji: ma kien hemm ebda tibdil fis-sors tal-materjal.
8. Għal sustanzi attivi erbali: ir-rotta tal-manifattura, il-forma fiżika, is-solvent tal-estrazzjoni u l-proporzjon tal-estratt tad-droga (drug extract ratio - DER) għandhom jibqgħu l-istess.

Dokumentazzjoni

1. Kopja taċ-Ċertifikat Ph. Eur. tal-Adattabilità attwali (aġġornat).
2. F'każ ta' zieda ta' sit tal-manifattura, il-formola tal-applikazzjoni tal-varjazzjoni għandha tiddekrivi b'mod ċar il-manifatturi "preżenti" u "proposti" kif elenkati fis-sezzjoni 2.5 tal-formola tal-applikazzjoni (Parti IA).
3. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format ta' UE-CTD).

4. Fejn applikabbli, dokument li jipprovi informazzjoni dwar kwalunkwe materjal li jaqa' fl-ambitu tan-Nota għal Gwida dwar l-Imminimizzar tar-Riskju tat-Trażmissjoni ta' Aġenti Enċefalopatici Sponġiformi tal-Annimali permezz ta' Prodotti Mediċinali għal użu mill-Bniedem u għal użu Veterinarju, inklużi dawk li jintużaw fil-manifattura tas-sustanza attiva / sustanza mhux attiva. L-informazzjoni li ġejja għandha tiġi inkluża għal kull materjal bħal: l-isem tal-manifattur, l-ispeċi u t-tessuti li l-materjal huwa derivattiv minnhom, il-pajjiż tal-orijini tal-annimali tas-sors u l-użu tagħha.

Għall-Proċedura Ċentralizzata, din l-informazzjoni għandha tiġi inkluża f'tabella aġġornata TSE A (u B, jekk rilevanti).

5. Għal sustanza attiva – dikjarazzjoni mill-Persuna Kwalifikata (PK) ta' kull wiehed mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għall-manifattura elenkati fl-applikazzjoni fejn is-sustanza attiva tintuża bħala materjal tal-bidu u dikjarazzjoni mill-PK ta' kull wiehed mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għall-manifattura elenkati fl-applikazzjoni bħala responsabbli għar-rilaxx tal-lott. Dawn id-dikjarazzjonijiet għandhom jiddikjaraw li l-manifattur(i) tas-sustanzi attivi msemmija fl-applikazzjoni joperaw skont il-linji gwida dettaljati dwar prassi ta' manifattura tajba għal materjali tal-bidu. Dikjarazzjoni waħda tista' tkun aċċettabbli taht ċerti ċirkostanzi - ara n-nota taht il-varjazzjoni Nru B.II.b.1. Il-manifattura tas-sustanzi intermedji tehtieġ ukoll dikjarazzjoni tal-PK, waqt li safejn huma kkonċernati kwalunkwe aġġornamenti fiċ-ċertifikati għal sustanzi attivi u sustanzi intermedji, dikjarazzjoni mill-PK tkun meħtieġa biss jekk, imqabbla mal-verżjoni taċ-ċertifikat irreġistrata qabel, ikun hemm bidla fis-siti tal-manifattura attwali mnizzla.

B.III.2 Tibdil biex tintlaħaq konformità mal-Ph. Eur. jew ma' farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidla fl-ispeċifikazzjoni(jiet) ta' sustanza mhux farmakopejka li kienet tintuża qabel biex tintlaħaq konformità mal-Ph. Eur. jew ma' farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru			
1. Sustanza attiva	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Sustanza mhux attiva/sustanza attiva/materjal tal-bidu	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Bidla biex tintlaħaq konformità ma' aġġornament tal-monografu rilevanti tal-Ph. Eur. jew farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Bidla fl-ispeċifikazzjonijiet minn farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru għall-Ph. Eur.	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ssir esklussivament biex tintlaħaq konformità mal-farmakopea.
2. L-ispeċifikazzjonijiet addizzjonali fil-farmakopea għall-proprjetajiet speċifiċi tal-prodott ma jinbidlux (eż. il-profil tad-daqs tal-partikoli, il-forma polimorfika jew pereżempju bjoassaġġi, aggregati).
3. Ebda tibdil sinifikanti fil-profil tal-impurità kwalitattivi u kwantitattivi sakemm ma jiġux issikkati l-ispeċifikazzjonijiet.
4. Ma hemmx bżonn ta' validazzjoni addizzjonali ta' metodu farmakopejku ġdid jew mibdul.
5. Għal sustanzi attivi erbali: ir-rotta tal-manifattura, il-forma fiżika, is-solvent tal-estrazzjoni u l-proporzjon tal-estratt tad-droga (drug extract ratio - DER) għandhom jibqgħu l-istess.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti.
3. Dejta ta' analiżi tal-lottijiet fuq żewġ lottijiet ta' produzzjoni tas-sustanza rilevanti għat-testijiet kollha fl-ispeċifikazzjoni l-ġdida.
4. Dejta li turi l-adattabilità tal-monografu biex tiġi kkontrollata s-sustanza, eż. paragon tal-impurità potenzjali manota ta' trasparenza tal-monografu.
5. Fejn xieraq, dejta ta' analiżi tal-lottijiet (l-format tabulari komparattiv) fuq żewġ lottijiet ta' produzzjoni tal-prodott lest li jinkludi s-sustanza li tikkonforma mal-ispeċifikazzjoni attwali u dik proposta u, barra minn hekk, fejn xieraq, dejta komparattiva dwar il-profil tad-dissoluzzjoni għall-prodott lest fuq mill-inqas lott pilota wiehed. Għal prodotti mediċinali erbali, tista' tiġi aċċettata dejta komparattiva ta' diżintegrazzjoni.

Nota: Ma hemmx bżonn li l-awtoritajiet kompetenti jiġu nnotifikati dwar monografu aġġornat tal-farmakopea Ewropea jew ta' farmakopea nazzjonali ta' Stat Membru f'każ li l-konformità mal-monografu aġġornat tiġi implimentata fi żmien sitt xhur mill-pubblikazzjoni tagħha u ssir referenza għall-"edizzjoni kurrenti" fid-dossier ta' prodott mediċinali awtorizzat.

B.IV TAGHMIR MEDIKU

B.IV.1 Tibdil ta' tagħmir tal-kejl jew l-amministrazzjoni	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Żieda jew sostituzzjoni ta' tagħmir li mhuwiex parti integrali mill-ippakkjar primarju			
1. Tagħmir bil-marka CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Tagħmir mingħajr il-marka CE għal prodotti veterinarji biss		1, 3, 4	IB
3. Mezzi aktar spazjużi għal inalaturi tad-doża mkejla bl-arloġġ			II
b) Thassir ta' tagħmir	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Żieda jew sostituzzjoni ta' tagħmir li huwa parti integrali mill-ippakkjar primarju			II

Kundizzjonijiet

1. It-tagħmir tal-kejl propost għandu jwassal b'mod preċiż id-doża mehtieġa għall-prodott konċernat skont il-pożoloġija approvata, filwaqt li dawn ir-riżultati għandhom ikunu disponibbli.
2. L-apparat il-ġdid huwa kompatibbli mal-prodott mediċinali.
3. Il-bidla ma għandhiex twassal għal emendi sostanzjali fl-informazzjoni dwar il-prodott.
4. Il-prodott mediċinali xorta jista' jitwassal b'mod preċiż.
5. Għal prodotti mediċinali veterinarji, l-apparat mhuwiex kruċjali għas-sigurtà tal-persuna li tamministra l-prodott.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża deskrizzjoni, tpinġija dettaljata u kompożizzjoni tal-fornitur u l-materjal tat-tagħmir, fejn ikun xieraq, u inkluża informazzjoni riveduta dwar il-prodott, kif xieraq.
2. Prova tal-immarkar CE.
3. Dejta li turi l-eżattezza, il-preċiżjoni u l-kompatibbiltà tat-tagħmir.
4. Kampjuni tat-tagħmir ġdid fejn applikabbli (ara l-NTA, Rekwiziti għal kampjuni fl-Istati Membri).
5. Ġustifikazzjoni għat-thassir tat-tagħmir.

Nota għall-punt B.IV.1.c): l-applikanti huma mfakkra li kwalunkwe tibdil li jirriżulta f"forma farmaċewtika ġdida" jehtieġ is-sottomissjoni ta' applikazzjoni għal Estensjoni.

B.IV.2 Tibdil fil-parametri ta' speċifikazzjoni u/jew fil-limiti ta' tagħmir tal-kejl jew l-amministrazzjoni għal prodotti mediċinali veterinarji	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Issikkar tal-limiti tal-ispeċifikazzjoni	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Żieda ta' parametru ta' speċifikazzjoni ġdid għall-ispeċifikazzjoni bil-metodu tat-test korrispondenti	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Twessigh tal-limiti tal-ispeċifikazzjonijiet approvati, li jhalli effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tat-tagħmir			II
d) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni li jhalli effett sinifikanti fuq il-kwalità globali tat-tagħmir			II
e) Żieda ta' parametru ta' speċifikazzjoni bhala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà jew kwalità		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Thassir ta' parametru ta' speċifikazzjoni mhux sinifikanti (eż. thassir ta' parametru li ma għadux jintuża)		1, 2, 5	IA

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla ma tkunx konsegwenza ta' xi impenn minn valutazzjonijiet preċedenti għall-analiżi tal-limiti ta' speċifikazzjoni (eż. magħmula matul il-proċedura għall-applikazzjoni għal awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jew proċedura ta' varjazzjoni tat-tip II).
2. Il-bidla ma għandhiex tkun ir-riżultat ta' avvenimenti mhux mistennija li jinqalghu matul il-manifattura.

3. Kwalunkwe tibdil għandu jkun fi hdan il-firxa tal-limiti approvati bhalissa.
4. Il-proċedura tat-test tibqa' l-istess.
5. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
2. Tabella komparattiva ta' speċifikazzjonijiet attwali u proposti.
3. Dettalji ta' kwalunkwe metodu analitiku ġdid u sommarju tad-dejta ta' validazzjoni.
4. Dejta dwar l-analiżi tal-lott ta' żewġ lottijiet tal-produzzjoni għat-testijiet kollha fl-ispeċifikazzjoni l-ġdida.
5. Ġustifikazzjoni/valutazzjoni tar-riskju li turi li l-parametru mhuwiex sinifikanti.
6. Ġustifikazzjoni tal-limiti u l-parametru l-ġdid tal-ispeċifikazzjoni.

B.IV.3 Tibdil fil-proċedura tat-test ta' tagħmir tal-kejl jew l-amministrazzjoni għal prodotti mediċinali veterinarji	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Tibdil minuri fi proċedura tat-test approvata	1, 2	1, 2	IA
b) Bidliet oħrajn fi proċedura tat-test (inkluża sostituzzjoni jew żieda)	1, 3	1, 2	IA
c) Thassir ta' proċedura tat-test jekk hemm proċedura tat-test alternattiva li hija diġà awtorizzata	4	1	IA

Kundizzjonijiet

1. Ikunu twettqu studji ta' validazzjoni xierqa skont il-linji gwida rilevanti u dawn juru li l-proċedura tat-test aġġornata hija għall-inqas ekwivalenti għall-proċedura tat-test ta' qabel.
2. Il-metodu tal-analiżi għandu jibqa' l-istess.
3. Kwalunkwe metodu ġdid tat-test ma jkunx jikkonċerna teknika mhux standard ġdida jew teknika standard użata b'mod ġdid.
4. Proċedura tat-test alternattiva hija diġà awtorizzata għall-parametru ta' speċifikazzjoni u din il-proċedura ma ġietx miżjuda permezz ta' notifika IA/IA(IN).

Dokumentazzjoni

1. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ipprezentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq), inkluża deskrizzjoni tal-metodoloġija analitika u sommarju tad-dejta dwar il-validazzjoni.
2. Riżultati ta' validazzjoni komparattiva, jew jekk ikunu ġustifikati, riżultati ta' analiżi komparattiva li juru li t-test attwali u dak propost huma ekwivalenti. Dan ir-rekwiżit mhuwiex applikabbli f'każ ta' żieda ta' proċedura tat-test ġdida.

B.V. BIDLIET F'AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ LI JIRRIŻULTAW MINN PROĊEDURI REGOLATORJI OĦRAJN

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Inklużjoni ta' Master File tal-Plażma ġdid, aġġornat jew emendat fid-dossier tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' prodott mediċinali (it-tieni fażi tal-proċedura PMF)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) L-inklużjoni għall-ewwel darba ta' Master File tal-Plażma ġdid li jaffettwa l-proprjetajiet tal-prodott lest			II
b) L-inklużjoni għall-ewwel darba ta' Master File tal-Plażma ġdid li ma jaffettwax il-proprjetajiet tal-prodott lest		1, 2, 3, 4	IB
c) L-inklużjoni ta' Master File tal-Plażma aġġornat/emendat meta l-bidliet jaffettwaw il-proprjetajiet tal-prodott lest		1, 2, 3, 4	IB
d) L-inklużjoni ta' Master File tal-Plażma aġġornat/emendat meta l-bidliet ma jaffettwawx il-proprjetajiet tal-prodott lest	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Kundizzjonijiet

1. Il-Master File tal-Plażma aġġornat jew emendat ingħata ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni skont l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE.

Dokumentazzjoni

1. Dikjarazzjoni li ċ-Ċertifikat tal-PMF u r-Rapport tal-Evalwazzjoni huma applikabbli b'mod sħiħ għall-prodott awtorizzat, li d-detentur tal-PMF ipprova ċ-Ċertifikat tal-PMF, ir-rapport tal-Evalwazzjoni u d-dossier tal-PMF lill-MAH (fejn id-detentur tal-MAH ikun differenti mid-detentur tal-PMF), iċ-Ċertifikat tal-PMF u r-Rapport tal-Evalwazzjoni jiehdu post id-Dokumentazzjoni tal-PMF preċedenti għal din l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.
2. Ċertifikat tal-PMF u Rapport tal-Evalwazzjoni.
3. Dikjarazzjoni minn esperti li tiddekrivi l-bidliet kollha introdotti bil-PMF iċċertifikat u li tevalwa l-impatt potenzjali tagħhom fuq il-prodotti lesti, inklużi valutazzjonijiet tar-riskju speċifiċi għall-prodotti.
4. Il-formola tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni għandha tiddekrivi b'mod ċar iċ-Ċertifikat "preżenti" u "propost" tal-PMF EMEA (numru tal-kodiċi) fid-dossier tal-MA. Meta applikabbli, il-formola tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni għandha telenka b'mod ċar ukoll il-PMFs l-oħrajn kollha li jirreferi għalihom il-prodott mediċinali, anki jekk dawn ma jkunux is-suġġett tal-applikazzjoni.

B.V.a.2 Inkluzjoni ta' Master File ta' Antigeni tat-Tilqim ġdid, aġġornat jew emendat fid-dossier tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ta' prodott mediċinali (it-tieni fażi tal-proċedura VAMF)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) L-inkluzjoni għall-ewwel darba ta' Master File tal-Antigeni tat-Tilqim ġdid			II
b) L-inkluzjoni ta' Master File tal-Antigeni tat-Tilqim aġġornat/emendat, meta l-bidliet jaffettwaw il-proprjetajiet tal-prodott lest		1, 2, 3, 4	IB
c) L-inkluzjoni ta' Master File tal-Antigeni tat-Tilqim aġġornat/emendat, meta l-bidliet ma jaffettwawx il-proprjetajiet tal-prodott lest	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Kundizzjonijiet

1. Il-Master File tal-Antigeni tat-Tilqim aġġornat jew emendat ingħata ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni skont l-Anness I għad-Direttiva 2001/83/KE.

Dokumentazzjoni

1. Dikjarazzjoni li ċ-Ċertifikat tal-VAMF u r-Rapport tal-Evalwazzjoni huma applikabbli b'mod sħiħ għall-prodott awtorizzat, li d-detentur tal-VAMF issottometta ċ-Ċertifikat tal-PMF, ir-rapport tal-Evalwazzjoni u d-dossier tal-VAMF lill-MAH (fejn id-detentur tal-MAH ikun differenti mid-detentur tal-PMF), iċ-Ċertifikat tal-VAMF u r-Rapport tal-Evalwazzjoni jiehdu post id-Dokumentazzjoni tal-VAMF preċedenti għal din l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.
2. Ċertifikat tal-VAMF u Rapport tal-Evalwazzjoni.
3. Dikjarazzjoni minn esperti li tiddekrivi l-bidliet kollha introdotti bil-VAMF iċċertifikat u li tevalwa l-impatt potenzjali tagħhom fuq il-prodotti lesti, inklużi valutazzjonijiet tar-riskju speċifiċi għall-prodotti.
4. Il-formola tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni għandha tiddekrivi b'mod ċar iċ-Ċertifikat "preżenti" u "propost" tal-VAMF EMEA (numru tal-kodiċi) fid-dossier tal-MA. Meta applikabbli, il-formola tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni għandha telenka b'mod ċar ukoll il-VAMFs l-oħrajn kollha li jirreferi għalihom il-prodott mediċinali, anki jekk dawn ma jkunux is-suġġett tal-applikazzjoni.

B.V.b) Riferiment

B.V.b.1 Aġġornament tad-dossier tal-kwalità wara Deċiżjoni tal-Kummissjoni wara l-proċedura tal-Artikoli 30 jew 31 tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikoli 34 jew 35 tad-Direttiva 2001/82/KE (proċedura ta' riferiment)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Il-bidla timplimenta r-riżultat tar-riferiment (*)		1	IA _{IN}
b) L-armonizzazzjoni tad-dossier tal-kwalità ma kinitx parti mir-riferiment u l-aġġornament huwa maħsub biex jarmonizza			II

Dokumentazzjoni

1. Mehmuża mal-ittra kopertura tal-applikazzjoni għal varjazzjoni: Referenza għad-Deciżjoni tal-Kummissjoni konċernata

(*) *Nota:* Tapplika f'kazijiet fejn id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ikollhom bżonn jiehdu passi biex l-Istati Membri jkunu jistgħu jikkonformaw mad-deciżjoni tal-Kummissjoni fi żmien 30 ġurnata wara n-notifika tagħha skont l-Artikolu 34(3) tad-Direttiva 2001/83/KE u l-Artikolu 38(3) tad-Direttiva 2001/82/KE.

B.V.c) *Protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil*

B.V.c.1 Agġornament tad-dossier tal-kwalità għall-implimentazzjoni tal-bidliet, mitlub mill-EMEA/l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali, wara valutazzjoni ta' protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) L-implimentazzjoni tal-bidla ma tehtiġx aktar dejta ta' appoġġ	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) L-implimentazzjoni tal-bidla tehtiġ aktar dejta ta' appoġġ		1, 2, 3, 4	IB
c) L-implimentazzjoni ta' bidla għal prodott mediċinali bijoloġiku/immunoloġiku		1, 2, 3, 4, 5	IB

Kundizzjonijiet

1. Il-bidla proposta twettqet kompletament skont il-protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil approvat, li jirrikjedi n-notifika immedjata tiegħu wara l-implimentazzjoni.

Dokumentazzjoni

1. Referenza għall-protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil approvat.
2. Dikjarazzjoni li l-bidla hija skont il-ġestjoni tal-bidla approvata u li r-riżultati tal-istudju jilhqgħu l-kriterji ta' aċċettazzjoni speċifikati fil-protokoll. Barra minn hekk, dikjarazzjoni li valutazzjoni tal-komparabbiltà mhijiex meħtieġa għal prodotti mediċinali bijoloġiċi/immunoloġiċi.
3. Riżultati tal-istudji mwettqa skont il-protokoll tal-ġestjoni tat-tibdil approvat.
4. Emenda tas-sezzjoni(jiet) rilevanti tad-dossier (ippreżentata fil-format UE-CTD jew fil-format NTA volum 6B għal prodotti veterinarji, kif xieraq).
5. Kopja tal-ispeċifikazzjonijiet approvati tas-sustanza attiva jew tal-prodott lest.

C. SIGURTÀ, EFFIKAČJA, BIDLIET TA' FARMAKOVIĠILANZA

C. I PRODOTTI MEDIĊINALI GĦAL UŻU MILL-BNIEDEM U GĦAL UŻU VETERINARJU

C.I.1 Tibdil fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikkettar jew il-Fuljett tal-Ippakkjar wara proċedura skont l-Artikoli 30 jew 31 tad-Direttiva 2001/83/KE jew l-Artikoli 34 jew 35 tad-Direttiva 2001/82/KE (proċedura ta' riferiment)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Il-prodott mediċinali huwa kopert mill-ambitu definit tar-riferiment (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Il-prodott mediċinali mhuwiex kopert mill-ambitu definit tar-riferiment, iżda l-bidla timplimenta r-riżultat tar-riferiment u ebda dejta addizzjonali ġdida ma tiġi sottomessa mill-MAH		1, 2, 3	IB
c) Il-prodott mediċinali mhuwiex kopert mill-ambitu definit tar-riferiment, iżda l-bidla timplimenta r-riżultat tar-riferiment b' dejta addizzjonali ġdida sottomessa mill-MAH		1, 3	II

Dokumentazzjoni

1. Mehmuża mal-ittra kopertura tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni: Referenza għad-Deciżjoni tal-Kummissjoni kkonċernata bis-Sommarju anness tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikkettar jew il-Fuljett tal-Ippakkjar.

2. Dikjarazzjoni li s-Sommarju propost tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikkettar u l-Fuljett tal-Ippakkjar huwa identiku għas-sezzjonijiet ikkonċernati ma' dak anness mad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni dwar il-proċedura ta' riferiment għall-prodott mediċinali ta' referenza.
3. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

(*) Nota: Tapplika f'każijiet fejn id-detentur(i) tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ikollhom b'żonn jiehdu passi biex jippermettu lill-Istati Membri jikkonformaw mad-deċiżjoni tal-Kummissjoni fi żmien 30 ġurnata wara n-notifika tagħha skont l-Artikolu 34(3) tad-Direttiva 2001/83/KE u l-Artikolu 38(3) tad-Direttiva 2001/82/KE.

C.I.2 Tibdil fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, it-Tikkettar jew il-Fuljett tal-Ippakkjar ta' prodotti mediċinali ġeneriċi/ibridi/bijosimili wara valutazzjoni tal-istess bidla għall-prodott ta' referenza.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Implimentazzjoni tal-bidla(bidliet) li għaliha ma għet sottomessa ebda dejta addizzjonali ġdida mill-MAH		1, 2	IB
b) Implimentazzjoni tal-bidla(iet) li tirrikjedi li tkompli tiġi ssostanzjata bis-sottomissjoni ta' dejta addizzjonali ġdida mill-MAH (eż. komparabbiltà)			II

Dokumentazzjoni

1. Mehmuża mal-ittra kopertura tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni: talba tal-EMA/NCA, jekk applikabbli.
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

C.I.3 Implimentazzjoni tal-bidliet mitluba mill-EMA/l-Awtorità Kompetenti Nazzjonali wara l-valutazzjoni ta' Restrizzjoni tas-Sigurtà Urgenti, it-tikkettjar tal-klassi, rapport ta' Agġornament dwar is-Sigurtà Perjodika, Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju, Miżura ta' Segwitu/Obbligu Speċifiku, dejta sottomessa skont l-Artikolu 45/46 tar-Regolament (KE) Nru 1901/2006, jew emendi li jirriflettu awtorità kompetenti Core SPC	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Implimentazzjoni tal-bidliet miftiehma fil-formulazzjoni, li għalihom ma hemm b'żonn tiġi sottomessa ebda dejta addizzjonali ġdida mill-MAH		1, 2	IB
b) Implimentazzjoni tal-bidliet li jirrikjedu li jkomplu jiġu ssostanzjati minn dejta addizzjonali ġdida li trid tiġi sottomessa mill-MAH			II

Dokumentazzjoni

1. Mehmuża mal-ittra kopertura tal-applikazzjoni għall-varjazzjoni: talba tal-EMA/NCA b'rapport tal-valutazzjoni rilevanti mehmuż, jekk ikun disponibbli.
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

Nota: L-MAHs huma mfakkra li meta ssir disponibbli l-informazzjoni ġdida li tista' tinkludi l-varjazzjoni tal-MA, din għandha tiġi sottomessa minnufih bhala varjazzjoni lill-awtoritajiet kompetenti, minflok joqogħdu jistennew il-valutazzjoni ta' dik id-dejta permezz ta' wahda mill-proċeduri msemmija fuq.

C.I.4 Varjazzjonijiet relatati ma' modifikazzjonijiet sinifikanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, b'mod partikolari minhabba dejta ġdida tal-kwalità, preklinika, klinika jew tal-farmakovigilanza	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II
C.I.5 Tibdil fl-istatus legali ta' prodott mediċinali għal prodott awtorizzat centralment	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Għal prodott mediċinali ġeneriċi/ibridi/bijosimili wara bidla approvata fl-istatus legali tal-prodott mediċinali ta' referenza		1, 2	IB
b) Il-bidliet l-oħrajn kollha fl-istatus legali			II

Dokumentazzjoni

1. Mehmuża mal-ittra kopertura tal-applikazzjoni għal varjazzjoni: prova tal-awtorizzazzjoni tal-bidla fl-istatus legali (eż. referenza għad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni kkonċernata).
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

Nota: Għal Prodotti Awtorizzati Nazzjonalment approvati permezz ta' MRP/DCP, il-bidla fl-istatus legali trid tiġi trattata fuq livell nazzjonali (mhux permezz ta' varjazzjoni MRP).

C.I.6 Bidla(iet) f'indikazzjonijiet terapewtiċi	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Żieda ta' indikazzjoni terapewtika ġdida jew modifikazzjoni ta' waħda approvata			II
b) Thassir ta' indikazzjoni terapewtika			IB

Nota: Fejn iż-żieda jew il-modifikazzjoni ta' indikazzjoni terapewtika ssehh fil-kuntest tal-implimentazzjoni tal-eżitu ta' proċedura ta' riferiment jew tal-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodott ġeneriku/ibridu/bijosimili wara valutazzjoni tal-istess tibdil għall-prodott ta' referenza, għandhom japplikaw il-varjazzjonijiet C.I.1 u C.I.2, rispettivament.

C.I.7 Thassir ta'	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) forma farmaċewtika		1, 2	IB
b) qawwa		1, 2	IB

Dokumentazzjoni

1. Dikjarazzjoni li l-prezentazzjoni(jiet) tal-prodott li jifdal huma adegwati għall-istruzzjonijiet tad-dożaġġ u t-tul tat-trattament kif imsemmija fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott.

Nota: F'każijiet fejn qawwa jew forma farmaċewtika partikolari tkun irċeviet awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq li tkun separata għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal qawwiet jew formi farmaċewtiċi oħrajn, it-thassir tal-ewwel waħda ma tkunx varjazzjoni, iżda l-irtirar tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

C.I.8 Introduzzjoni ta' sistema ġdida ta' farmakoviġilanza	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) li ma għietx ivvalutata mill-awtorità kompetenti nazzjonali rilevanti/l-EMA għal prodott iehor tal-istess MAH			II
b) li għet ivvalutata mill-awtorità kompetenti nazzjonali rilevanti/l-EMA għal prodott iehor tal-istess MAH (*)		1	IB

Dokumentazzjoni

1. Id-Deskrizzjoni Dettaljata ġdida tas-Sistema ta' Farmakoviġilanza (DDPS)

(*) *Nota:* Din il-varjazzjoni tkopri s-sitwazzjoni fejn l-applikabbiltà ta' Sistema ta' Farmakoviġilanza evalwata diġà jkollha tiġi vvalutata għall-MAAs ġodda kkonċernati (eż. fi żmien ta' trasferiment ta' MA).

C.I.9 Bidliet f'sistema ta' farmakoviġilanza eżistenti kif deskritta fid-DDPS.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Bidla fil-QPPV	1	1	IA _{IN}
b) Bidla fid-dettalji ta' kuntatt tal-QPPV	1	2	IA _{IN}
c) Tibdil fil-proċedura ta' appoġġ tal-QPPV	1	2	IA _{IN}
d) Bidla fid-database tas-sigurtà (eż. Introduzzjoni ta' database ġdida tas-sigurtà, inkluż trasferiment ta' għbir tad-dejta dwar is-sigurtà u/jew l-analiżi u r-rappurtaġġ għas-sistema l-ġdida)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
e) Bidliet fl-arranġamenti kuntrattwali maġġuri ma' persuni oħrajn jew organizzazzjonijiet involuti fl-issodisfar tal-obbligi ta' farmakoviġilanza u deskrittivi fid-DDPS, b'mod partikolari fejn jiġu subkuntrattati r-rappurtaġġ elettroniku tal-ICSRs, id-databases ewlenin, id-detezzjoni tas-sinjali, jew il-kompilazzjoni tal-PSURs	1	2	IA _{IN}

f) Thassir ta' temi koperti minn proċedura(/i) bil-miktub li jiddeskrivu attivitajiet ta' farmakoviġilanza	1	2	IA _{IN}
g) Bidla tas-sit fejn isiru l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza	1	2	IA _{IN}
h) Bidliet oħrajn fid-DDPS li ma jhallu ebda impatt fuq l-operat tas-sistema ta' farmakoviġilanza (eż. bidla tal-lokazzjoni maġġuri tal-ħżin/l-arkivjar, bidliet amministrattivi, aġġornament tal-akronimi, bidliet fl-ismijiet tal-funzjonijiet/proċeduri)	1	2	IA
i) Bidliet fid-DDPS wara l-valutazzjoni tal-istess DDPS fir-rigward ta' prodott mediċinali iehor tal-istess MAH.	4	2, 3	IA _{IN}

Kundizzjonijiet

1. Is-sistema ta' farmakoviġilanza nnifisha tibqa' l-istess
2. Is-sistema tad-database ġiet ivalidata
3. It-trasferiment tad-dejta minn sistemi ta' databases oħrajn ġie vvalidat
4. L-istess bidliet fid-DDPS jiġu introdotti għall-prodotti mediċinali kollha tal-istess MAH (l-istess verżjoni finali tad-DDPS)

Dokumentazzjoni

1. L-aħħar verżjoni tad-DDPS, inklużi a) CV qasira tal-QPPV ġdid, b) prova tar-registrazzjoni tal-EudraViġilanza tal-QPPV, u c) dikjarazzjoni ġdida tal-MAH u l-QPPV fir-rigward tad-disponibbiltà tagħhom u l-mezzi għan-notifikazzjoni ta' reazzjonijiet negattivi ffirmati mill-QPPV ġdid u l-MAH, u li tirrifletti kwalunkwe bidliet konsegwenzjali oħrajn, pereżempju fiċ-chart tal-organizzazzjoni.
2. L-aħħar verżjoni tad-DDPS u/jew l-aħħar verżjoni tal-addendum(s) speċifiċi tal-prodott(i), kif applikabbli. Għal b) jekk id-dettalji ta' kuntatt tal-QPPV ma kienux inizjalment inklużi fid-DDPS, is-sottomissjoni ta' verżjoni riveduta tad-DDPS ma tkunx meħtieġa/trid tiġi pprovduta biss in-notifika/formola tal-applikazzjoni.
3. Referenza tal-applikazzjoni/proċedura u l-prodott li fihom ġew aċċettati l-bidliet.

Nota għal i): Il-valutazzjoni ta' DDPS sottomess bhala parti minn MAA/Estensjoni/Varjazzjoni ġdida tista' tagħti lok għal bidliet fuq it-talba tal-awtorità kompetenti nazzjonali/l-EMA f'dan id-DDPS. Fejn isehhu dawn il-bidliet, l-istess bidla(iet) jistgħu jiġu introdotti fid-DDPS f'awtorizzazzjonijiet oħrajn għat-tqeghid fis-suq tal-istess MAH billi tiġi sottomessa varjazzjoni tat-Tip IA_{IN} (fi grupp).

C. II PRODOTT MEDIĊINALI GĦAL UŻU VETERINARJU – BIDLIET SPEĊIFIĊI

C.II.1 Varjazzjonijiet li jikkonċernaw bidla fi jew zieda ta' speċi fil-mira li ma tipproduċix l-ikel.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II
C.II.2 Thassir ta' speċi fil-mira li tipproduċi l-ikel jew li ma tipproduċix l-ikel.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Thassir bhala riżultat ta' kwistjoni ta' sigurtà			II
b) Thassir li ma jirriżultax minn kwistjoni ta' sigurtà		1, 2	IB
Dokumentazzjoni			
1. Ġustifikazzjoni għat-thassir tal-ispeċi fil-mira			
2. Informazzjoni riveduta dwar il-prodott			
C.II.3 Bidliet fil-perjodu ta' irtirar għal prodott mediċinali veterinarju	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II
C.II.4 Varjazzjonijiet li jikkonċernaw is-sostituzzjoni jew iż-żieda ta' serotip, varjant, antiġenu jew kombinazzjoni ta' serotipi, varjanti jew antiġeni għal vaċċin veterinarju kontra l-influenza tat-tjur, il-marda tal-ilsien u d-dwiefer u l-virus tal-ilsien il-blu.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II

C.II.5 Varjazzjonijiet li jikkonċernaw is-sostituzzjoni ta' varjant għal vaċċin veterinarju kontra l-influenza ekwina.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II
C.II.6 Bidliet fit-tikkettar jew il-fuljett tal-ippakkjar li mhumiex konnessi mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			IB

Nota: Dan l-Anness ma jitrattax bidliet fit-tikkettar jew fil-fuljett tal-ippakkjar li mhumiex konnessi mas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għal prodotti mediċinali għal użu mill-bniedem, minhabba li l-Artikolu 61(3) tad-Direttiva 2001/83/KE jistabbilixxi proċedura ta' notifika speċifika għal bidliet bħal dawn. Minhabba li d-Direttiva 2001/82/KE ma tinkludi ebda dispożizzjoni korrispondenti għal prodotti mediċinali veterinarji, dawn il-bidliet huma koperti minn din il-varjazzjoni.

D. PMF/VAMF

D.1 Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz tad-detentur taċ-ċertifikat VAMF	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1	IA_{IN}
Kundizzjonijiet			
1. Id-detentur taċ-ċertifikat VAMF għandu jibqa' l-istess entità legali.			
Dokumentazzjoni			
1. Dokument formali minn korp uffiċjali rilevanti (eż. il-Kamra tal-Kummerċ) li fih jissewma l-isem il-ġdid jew l-indirizz il-ġdid.			
D.2 Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz tad-detentur taċ-ċertifikat PMF	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1	IA_{IN}
Kundizzjonijiet			
1. Id-detentur taċ-ċertifikat PMF għandu jibqa' l-istess entità legali.			
Dokumentazzjoni			
1. Dokument formali minn korp uffiċjali rilevanti (eż. il-Kamra tal-Kummerċ) li fih jissewma l-isem il-ġdid jew l-indirizz il-ġdid.			
D.3 Tibdil jew trasferiment tad-detentur attwali taċ-ċertifikat PMF għal detentur ġdid taċ-ċertifikat PMF, jiġifieri entità legali differenti	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}
Dokumentazzjoni			
1. Dokument li jinkludi l-identifikazzjoni (isem u indirizz) tad-Detentur tal-PMF kurrenti (trasferitur) u l-identifikazzjoni (isem u indirizz) tal-persuna li lilha jingħata t-trasferiment (il-persuna li tircievi t-trasferiment) flimkien mad-data proposta għall-implimentazzjoni – iffirmit miż-żewġ kumpaniji.			
2. Kopja tal-ahħar paġna taċ-Ċertifikat PMF "Master File tal-Plażma tal-EMEA (PMF) Ċertifikat ta' konformità mal-leġiżlazzjoni Komunitarja".			
3. Prova tal-istabbiliment tad-detentur il-ġdid (Estratt tar-registru kummerċjali u t-traduzzjoni tiegħu bl-Ingliż) – iffirmit miż-żewġ kumpaniji.			
4. Konferma tat-trasferiment tad-Dokumentazzjoni shiha tal-PMF sa minn meta ntbagħtet iċ-ċertifikazzjoni tal-PMF inizjali lill-persuna li tircievi t-trasferiment – iffirmita miż-żewġ kumpaniji.			
5. Ittra ta' Awtorizzazzjoni li tinkludi d-dettalji ta' kuntatt tal-persuna responsabbli għall-komunikazzjoni bejn l-awtorità kompetenti u d-detentur tal-PMF – iffirmita mill-persuna li tircievi t-trasferiment.			
6. Ittra ta' Impenn biex jiġu ssodisfati l-impenni kollha miftuħa u daww li jifdal (jekk ikun hemm) - iffirmita mill-persuna li tircievi t-trasferiment.			
D.4 Tibdil fl-isem u/jew l-indirizz ta' stabbiliment tad-demmi, inklużi ċentri ta' ġbir tad-demmi/plażma	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1, 2	1, 2, 3	IA

Kundizzjonijiet

1. L-istabbiliment tad-demmm għandu jibqa' l-istess entità legali.
2. Il-bidla għandha tkun amministrattiva (eż. fużjoni, akkwizizzjoni); bidla fl-isem tal-istabbiliment tad-demmm/ċentru tal-ġbir, bil-kundizzjoni li l-istabbiliment tad-demmm jibqa' l-istess.

Dokumentazzjoni

1. Dikjarazzjoni ffirmata li l-bidla ma tinvolvi ebda bidla fis-sistema tal-kwalità fi hdan l-istabbiliment tad-demmm.
2. Dikjarazzjoni ffirmata li ma sar ebda tibdil fil-lista taċ-ċentri tal-ġbir.
3. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.

D.5 Sostituzzjoni jew żieda ta' ċentru għall-ġbir tad-demmm/plażma fi stabbiliment tad-demmm li diġà huwa inkluż fil-PMF	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1, 2, 3	IB

Dokumentazzjoni

1. Dejta epidemjoloġika għal *markers* virali relatati maċ-ċentru għall-ġbir tad-demmm/plażma li tkopri l-ahhar 3 snin. Għal ċentri li għadhom kif infethu jew f'każ li għad ma hemm ebda dejta disponibbli, għandha tingħata dikjarazzjoni li d-dejta epidemjoloġika ser tiġi pprovduta fil-hin tal-aġġornament(i) annwali li jmiss.
2. Dikjarazzjoni li ċ-ċentru qiegħed jahdem taht l-istess kundizzjonijiet bħaċ-ċentri l-oħrajn li jappartjenu għall-istabbiliment tad-demmm, kif ġie speċifikat fil-kuntratt standard bejn l-istabbiliment tad-demmm u d-detentur tal-PMF.
3. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.

D.6 Thassir jew tibdil tal-istatus (operattiv/mhux operattiv) tal-istabbiliment(i)/ċentru(i) użat għall-ġbir tad-demmm/plażma jew fl-ittestjar ta' donazzjonijiet u ġabriet ta' plażma	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1, 2	1	IA

Kundizzjonijiet

1. Ir-raġuni għat-thassir jew it-tibdil tal-istatus ma għandhiex tkun relatata ma' kwistjoni tal-GMP.
2. L-istabbiliment(i)/ċentru(i) għandhom ikunu konformi mal-leġiżlazzjoni f'dak li għandu x'jaqsam mal-ispezzjonijiet f'każ ta' tibdil tal-istatus minn mhux operattiv għal operattiv.

Dokumentazzjoni

1. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.

D.7 Żieda ta' stabbiliment tad-demmm ġdid għall-ġbir tad-demmm/plażma mhux inklużi fil-PMF	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II

D.8 Sostituzzjoni jew żieda ta' ċentru tad-demmm għall-ittestjar ta' donazzjonijiet u/jew ġabriet ta' plażma fi hdan stabbiliment li diġà huwa inkluż fil-PMF	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1, 2	IB

Dokumentazzjoni

1. Dikjarazzjoni li l-ittestjar qiegħed jitwettaq skont l-istess SOPs u/jew metodi tat-test diġà aċċettati.
2. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.

D.9 Żieda ta' stabbiliment tad-demmm ġdid għall-ittestjar ta' donazzjonijiet u/jew ġabriet ta' plażma li mhumiex inklużi fil-PMF	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II

D.10 Sostituzzjoni jew żieda ta' stabbiliment tad-demmm ġdid jew ċentru(i) fejn isir il-hżin tal-plażma	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1, 2	IB

Dokumentazzjoni

1. Dikjarazzjoni li ċ-ċentru tal-hżin qiegħed jahdem skont l-istess SOPs bħall-istabbiliment diġà aċċettat.
2. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.

D.11 Thassir ta' stabbiliment tad-demem jew ċentru(i) fejn isir il-hżin tal-plażma	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1	IA
Kundizzjonijiet			
1. Ir-raġuni għat-thassir ma għandhiex tkun relatata ma' kwistjonijiet ta' GMP.			
Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.			
D.12 Sostituzzjoni jew żieda ta' organizzazzjoni involuta fit-trasportazzjoni tal-plażma.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1	IB
Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF, inkluża lista tal-istabbilimenti tad-demem kollha li jużaw din l-organizzazzjoni ta' trasport, sommarju tas-sistema fis-seħh biex jiġi assigurat li t-trasport jitwettag taht kundizzjonijiet xierqa (il-hin, it-temperatura u l-konformità mal-GMP) u konferma li l-kundizzjonijiet tat-trasport huma vvalidati.			
D.13 Thassir ta' organizzazzjoni involuta fit-trasportazzjoni tal-plażma	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1	IA
Kundizzjonijiet			
1. Ir-raġuni għat-thassir ma għandhiex tkun relatata ma' kwistjonijiet ta' GMP.			
Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.			
D.14 Żieda ta' kit tat-test bil-marka CE biex jittestja donazzjonijiet individwali bhala kit tat-test ġdid jew bhala sostituzzjoni ta' kit tat-test eżistenti	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1, 2	IA
Kundizzjonijiet			
1. Il-kit tat-test il-ġdid huwa mmarkat CE.			
Dokumentazzjoni			
1. Lista ta' sit(i) tal-ittestjar fejn jintuża l-kit.			
2. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF, inkluża informazzjoni aġġornata dwar l-ittestjar, kif mitluba fil-"Linja gwida dwar ir-rekwiżiti tad-dejta xjentifika għal PMF".			
D.15 Żieda ta' kit tat-test mhux immarkat CE biex jittestja donazzjonijiet individwali bhala kit tat-test ġdid jew bhala sostituzzjoni ta' kit tat-test eżistenti	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Il-kit tat-test il-ġdid ma kienx approvat qabel fil-PMF għal kwalunkwe ċentru tad-demem għall-ittestjar tad-donazzjonijiet			II
b) Il-kit tat-test il-ġdid kien approvat fil-PMF għal ċentru(i) tad-demem oħrajn għall-ittestjar tad-donazzjonijiet		1, 2	IA
Dokumentazzjoni			
1. Lista ta' ċentri tal-ittestjar fejn qieghed jintuża bhalissa l-kit u lista ta' ċentri tal-ittestjar fejn ser jintuża l-kit.			
2. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF, inkluża informazzjoni aġġornata dwar l-ittestjar, kif mitluba fil-"Linja gwida dwar ir-rekwiżiti tad-dejta xjentifika għal PMF".			
D.16 Tibdil tal-kit/metodu użat biex jiġu ttestjati l-gabriet (antikorpi jew antiġeni jew it-test NAT).	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II
D.17 Introduzzjoni jew estensjoni tal-proċedura għaż-żamma tal-inventarju.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
	1	1	IA
Kundizzjonijiet			
1. Il-proċedura għaż-żamma tal-inventarju hija proċedura aktar stretta (perezempju, ir-rilaxx jista' jiġi awtorizzat biss wara l-ittestjar mill-ġdid tad-donaturi).			

Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet rilevanti aġġornati tad-dossier PMF, inkluża r-raġuni fundamentali għall-introduzzjoni jew l-estensjoni tal-perjodu taż-żamma tal-inventarju, is-siti fejn isir l-inventarju u għall-bidliet fil-proċedura, siġra tad-deċiżjonijiet li tinkludi kundizzjonijiet godda.			
D.18 Tnehhija ta' perjodu taż-żamma tal-inventarju jew tnaqqis fit-tul tiegħu.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1	IB
Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.			
D.19 Sostituzzjoni jew zieda ta' kontenituri tad-demem (eż. boroż, fliexken)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Il-kontenituri godda tad-demem għandhom il-marka CE	1, 2	1	IA
b) Il-kontenituri godda tad-demem m'għandhomx il-marka CE			II
Kundizzjonijiet			
1. Il-kontenitur għandu l-marka CE.			
2. Il-kriterji tal-kwalità tad-demem fil-kontenitur jibqgħu l-istess.			
Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet u annessi aġġornati tad-dossier PMF, inkluż l-isem tal-kontenitur, il-manifattur, l-ispeċifikazzjoni ta' soluzzjoni antikoagulanti, konferma tal-marka CE u l-isem tal-istabbilimenti tad-demem fejn jintuża l-kontenitur.			
D.20 Tibdil fil-ħżin/trasport	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
a) Kundizzjonijiet tal-ħżin/tat-trasport	1	1	IA
b) Ħin massimu għall-ħżin tal-plasma	1, 2	1	IA
Kundizzjonijiet			
1. It-tibdil għandu jissikka l-kundizzjonijiet u jkun skont ir-rekwiżiti tal-Ph. Eur. għall-Plażma tal-Bniedem għall-Frazzjonazzjoni.			
2. Il-ħin massimu tal-ħżin huwa iqsar milli kien qabel.			
Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet u annessi rilevanti aġġornati tad-dossier PMF, inkluża deskrizzjoni dettaljata tal-kundizzjonijiet godda, konferma tal-validazzjoni tal-kundizzjonijiet tal-ħżin jew tat-trasport, u l-isem tal-istabbiliment(i) tad-demem fejn isir it-tibdil (jekk ikun rilevanti).			
D.21 Introduzzjoni ta' test għal markers virali meta din l-introduzzjoni thalli impatt sinifikanti fuq il-valutazzjoni tar-riskju virali.	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II
D.22 Tibdil fil-preparazzjoni tal-ġabra tal-plażma (eż. il-metodu tal-manifattura, id-daqs tal-ġabra, il-ħżin tal-kampjuni ta' ġabriet tal-plażma)	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
		1	IB
Dokumentazzjoni			
1. Sezzjonijiet rilevanti aġġornati tad-dossier PMF.			
D.23 Tibdil fil-passi li jittiehdu jekk retrospettivament jinstab li d-donazzjoni(jiet) kellhom jiġu esklużi mill-ipproċessar (il-proċedura "ħares lura").	Kundizzjonijiet li jridu jiġu ssodisfati	Dokumentazzjoni li trid tiġi pprovduta	Tip ta' proċedura
			II