

II

(Sporočila)

SPOROČILA INSTITUCIJ, ORGANOV IN TELES EVROPSKE UNIJE

EVROPSKA KOMISIJA

Sporočilo Komisije – Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini

(2010/C 17/01)

1. UVOD

Uredba Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini ⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Uredba o spremembah) je bila v Uradnem listu objavljena 12. decembra 2008. Cilj Uredbe o spremembah je vzpostavitev preprostejšega, jasnejšega in prožnejšega pravnega okvira za obravnavanje sprememb dovoljenj za promet z zdravili, pri čemer se zagotavlja visoka raven varovanja zdravja ljudi in živali.

Uredba o spremembah določa v členih 2 in 3 ter Prilogi II splošna pravila o tipih in razvrstitvi sprememb. Poleg tega člen 4(1)(a) določa, da mora Komisija pripraviti smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb.

Zato so v teh smernicah navedene podrobnosti o razvrstitvi sprememb v naslednje skupine, opredeljene v členu 2 Uredbe o spremembah: manjše spremembe tipa IA, manjše spremembe tipa IB in večje spremembe tipa II, ter so v njih po potrebi navedene dodatne podrobnosti o znanstvenih podatkih, ki jih je treba predložiti za posamezne spremembe, in način dokumentiranja teh podatkov. Opozoriti je treba, da je splošna dokumentacija, ki je priložena vsaki vlogi za spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, določena v Prilogi IV k Uredbi o spremembah in v smernicah Komisije glede uporabe postopkov iz poglavij II, III in IV Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

Opredelitve pojmov, ki veljajo za te smernice, so določene v Direktivi 2001/82/ES, Direktivi 2001/83/ES, Uredbi (ES) št. 726/2004 in tudi Uredbi o spremembah. Poleg tega ima v teh smernicah „postopek preskušanja“ enak pomen kot „analizni postopek“ in „meje“ imajo enak pomen kot „merila sprejemljivosti“. „Parameter specifikacije“ pomeni kakovostno lastnost, za katero se določijo postopek preskušanja in meje, npr. analiza, identiteta, vsebnost vode. Zato dodatek ali črtanje parametra specifikacije vključuje ustrezno preskusno metodo in meje.

Kadar se je treba v teh smernicah sklicevati na posamezne spremembe, je treba zadevno spremembo navesti v skladu z naslednjo strukturo: X.N.x.n

- X pomeni veliko tiskano črko poglavja v Prilogi k tem smernicam, v katerem je navedena sprememba (npr. A, B, C ali D),
- N pomeni rimsko številko oddelka znotraj poglavja, v katerem je navedena sprememba (npr. I, II, III ...),
- x pomeni črko pododdelka znotraj poglavja, v katerem je navedena sprememba (npr. a, b, c ...),
- n pomeni številko, ki je v Prilogi k tem smernicam dodeljena posamezni spremembi (npr. 1, 2, 3 ...).

Te smernice se bodo redno posodabljale ob upoštevanju priporočil, predloženih v skladu s členom 5 Uredbe, ter znanstvenega in tehničnega napredka.

(1) UL L 334, 12.12.2008, str. 7.

2. SMERNICE GLEDE RAZVRSTITVE MANJŠIH SPREMEMB TIPA IA, MANJŠIH SPREMEMB TIPA IB IN VEČJIH SPREMEMB TIPA II

Prilogo k tem smernicam sestavljajo štiri poglavja, v katerih so razvrščene spremembe v zvezi z: A) administrativnimi spremembami; B) spremembami v zvezi s kakovostjo; C) spremembami v zvezi z varnostjo, učinkovitostjo in farmakovigilanco ter D) posebnimi spremembami v zvezi z glavno dokumentacijo o plazmi in glavno dokumentacijo o antigenu cepiva.

Za vsako poglavje Priloga vsebuje:

- seznam sprememb, ki jih je treba razvrstiti kot manjše spremembe tipa IA ali večje spremembe tipa II v skladu z opredelitvami pojmov iz člena 2 Uredbe o spremembah in razvrstitvami iz Priloge II k Uredbi o spremembah. Navedeno je tudi, katere manjše spremembe tipa IA je treba tako prigrasiti, kot določa člen 8(1) Uredbe o spremembah,
- seznam primerov, ki jih je treba obravnavati kot manjše spremembe tipa IB, ob upoštevanju, da se ta skupina samodejno uporablja, kot je določeno v členu 3 Uredbe o spremembah, ter da se zato v Prilogi k tem smernicam ne poskuša vzpostaviti izčrpnega seznama za to skupino sprememb.

Priloga ne obravnava razvrstitve razširitev, ki so izčrpno navedene v Prilogi I k Uredbi o spremembah. Vse spremembe, opredeljene v Prilogi I k Uredbi o spremembah, je treba šteti kot razširitve dovoljenj za promet z zdravili; vseh drugih sprememb ni mogoče razvrstiti v to skupino.

Če eden ali več pogojev iz Priloge k tem smernicam za manjšo spremembo tipa IA ni izpolnjen, se lahko zadevna sprememba predloži kot sprememba tipa IB, razen če je sprememba posebej razvrščena kot večja sprememba tipa II.

Posebni podporni podatki za spremembe tipa IB in tipa II bodo odvisni od posameznih značilnosti spremembe. V nekaterih primerih se je treba sklicevati na posebne znanstvene smernice.

Če je poleg tega zaradi spremembe potrebna revizija povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo (v teh smernicah „podatki o zdravilu“), se to šteje kot sestavni del

navedene spremembe. V takih primerih je treba posodobljene podatke o zdravilu predložiti kot sestavni del vloge. Vzorce ali primerke je treba zagotoviti v skladu s „Pravili, ki urejajo zdravila v Evropski skupnosti“, zvezek 2A, Postopki glede dovoljenj za promet; poglavje 7, Splošne informacije Obvestila vlagateljem (v nadaljnjem besedilu: poglavje 7 Obvestila vlagateljem) ali v skladu z obravnavo z referenčno državo članico ali Agencijo za vsak primer posebej.

Posodobljene monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice ni treba prigrasiti pristojnim organom, če se uskladitev s posodobljeno monografijo izvede v šestih mesecih po njeni objavi, v dokumentaciji odobrenega zdravila pa je navedena „sedanja izdaja“.

Vsako spremembo vsebine dokumentacije, na kateri temelji certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji, je treba predložiti Evropskemu direktoratu za kakovost zdravil (EDQM). Vendar če je certifikat revidiran na podlagi presoje EDQM za to spremembo, je treba vsako zadevno dovoljenje za promet ustrezno posodobiti.

Ob upoštevanju točke 1 v delu III Priloge I k Direktivi 2001/83/ES se za spremembe v glavni dokumentaciji o plazmi (Plasma Master File – PMF) in glavni dokumentaciji o antigenu cepiva (Vaccine Antigen Master File – VAMF) uporablja postopek presoje za spremembe iz Uredbe o spremembah. Zato poglavje D teh smernic vključuje seznam sprememb, ki so značilne za take PMF ali VAMF. Po reviziji teh sprememb je treba vsako zadevno dovoljenje za promet z zdravilom posodobiti v skladu s poglavjem B.V teh smernic. Če se dokumentacija o človeški plazmi, ki se uporablja kot vhodna snov za zdravilo iz plazme, ne predloži kot PMF, je treba spremembe te vhodne snovi, kot je opisana v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, obravnavati v skladu s to prilogo.

Sklicevanja iz teh smernic na spremembe dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom pomenijo dodajanje, nadomestitev ali črtanje, razen če ni drugače navedeno. Če so spremembe dokumentacije le redakcijske, jih na splošno ni treba predložiti kot ločeno spremembo, ampak se lahko vključijo v spremembo, ki zadeva navedeni del dokumentacije. V takih primerih je treba zagotoviti izjavo, da glede vsebine zadevnega dela dokumentacije niso bile izvedene redakcijske spremembe, ki presegajo vsebino predložene spremembe.

PRILOGA

	<i>Tema/obseg sprememb</i>	<i>Sprememba</i>	<i>Stran</i>
A.	ADMINISTRATIVNE SPREMEMBE	1–7	4
B.	SPREMEMBE V ZVEZI S KAKOVOSTJO		5
I.	Zdravilna učinkovina		5
	(a) Izdelava	1–5	5
	(b) Kontrola zdravilne učinkovine	1–2	9
	(c) Sistem zapiranja vsebnika	1–3	11
	(d) Stabilnost	1	13
	(e) Prostor za oblikovanje	1–3	13
II.	Končno zdravilo		14
	(a) Opis in sestava	1–6	14
	(b) Izdelava	1–5	18
	(c) Kontrola pomožnih snovi	1–4	23
	(d) Kontrola končnega zdravila	1–3	25
	(e) Sistem zapiranja vsebnika	1–7	26
	(f) Stabilnost	1	30
	(g) Prostor za oblikovanje	1–3	31
III.	CEP/TSE/monografije	1–2	32
IV.	Medicinski pripomočki	1–3	34
V.	Spremembe dovoljenja za promet z zdravilom zaradi drugih regulativnih postopkov		35
	(a) PMF/VAMF	1–2	35
	(b) Napotitev zadeve	1	36
	(c) Protokol za upravljanje sprememb	1	37
C.	SPREMEMBE V ZVEZI Z VARNOSTJO, UČINKOVITOSTJO, FARMAKOVIGILANCO		37
I.	Zdravila za uporabo v humani in veterinarski medicini	1–9	37
II.	Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini – posamezne spremembe	1–6	40
D.	PMF/VAMF	1–23	41

A. ADMINISTRATIVNE SPREMEMBE

A.1 Sprememba imena in/ali naslova imetnika dovoljenja za promet z zdravilom	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA _{IN}
Pogoji			
1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ostane ista pravna oseba.			
Dokumentacija			
1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime ali naslov.			
2. Revidirani podatki o zdravilu.			
A.2 Sprememba (izmišljenega) imena zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) za zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku	1	1, 2	IA _{IN}
(b) za zdravila, dovoljena po nacionalnem postopku		2	IB
Pogoji			
1. Preverjanje glede sprejemljivosti imena, ki ga izvede Evropska agencija za zdravila, je bilo zaključeno in je pozitivno.			
Dokumentacija			
1. Izvod dopisa Evropske agencije za zdravila o sprejemljivosti novega (izmišljenega) imena.			
2. Revidirani podatki o zdravilu.			
A.3 Sprememba imena zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Pogoji			
1. Zdravilna učinkovina ostane enaka.			
2. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena vrstam za proizvodnjo hrane, je bilo novo ime objavljeno v Uredbi (ES) št. 470/2009 pred uveljavitvijo te spremembe.			
Dokumentacija			
1. Dokazilo o sprejemljivosti SZO ali kopija seznama mednarodnih nelastniških imen. Za zdravila rastlinskega izvora izjava, da je ime v skladu z opombo v zvezi z Navodili o kakovosti zdravil rastlinskega izvora in s smernicami glede izjave o učinkovinah in pripravkih rastlinskega izvora v (tradicionalnih) zdravilih rastlinskega izvora.			
2. Revidirani podatki o zdravilu.			
A.4 Sprememba imena in/ali naslova izdelovalca (po potrebi vključno z mesti kontrole kakovosti) ali dobavitelja zdravilne učinkovine, vhodne snovi, reagenta ali intermedija, uporabljenega pri izdelavi zdravilne učinkovine (če je določeno v dokumentaciji zdravila), pri čemer certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji ni sestavni del odobrene dokumentacije	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2, 3	IA
Pogoji			
1. Mesto izdelave in vsi postopki izdelave ostanejo enaki.			
Dokumentacija			
1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime in/ali naslov.			
2. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).			
3. V primeru spremembe imena imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini posodobljena „izjava o dostopnosti“.			
A.5 Sprememba imena in/ali naslova izdelovalca končnega zdravila, vključno z mesti kontrole kakovosti	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij	1	1, 2	IA _{IN}

(b) Vsi drugi	1	1, 2	IA
Pogoji			
1. Mesto izdelave in vsi postopki izdelave ostanejo enaki.			
Dokumentacija			
1. Izvod spremenjenega dovoljenja za izdelavo, če je na voljo; ali uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice, če ni na voljo, pa regulativne agencije), v katerem je navedeno novo ime in/ali naslov.			
2. Če je primerno, sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.			
A.6 Sprememba oznake ATC/veterinarske oznake ATC	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA
Pogoji			
1. Sprememba po odobritvi ali spremembi oznake ATC s strani SZO/veterinarske oznake ATC.			
Dokumentacija			
1. Dokazilo o sprejemljivosti (SZO) ali izvod seznama (veterinarske) oznake ATC.			
2. Revidirani podatki o zdravilu.			
A.7 Črtanje mest izdelave (vključno z mestom za zdravilno učinkovino, intermediat ali končno zdravilo, mestom pakiranja, izdelovalcem, odgovornim za sproščanje serij, mestom, kjer poteka kontrola serij, ali dobaviteljem vhodne snovi, reagenta ali pomožne snovi (če je navedeno v dokumentaciji))	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1, 2	IA
Pogoji			
1. Ostati mora vsaj eno, že odobreno mesto/izdelovalec, ki opravlja enako funkcijo kot črtano mesto/izdelovalec.			
2. Črtanje ne sme biti posledica kritičnih pomanjkljivosti v zvezi z izdelavo.			
Dokumentacija			
1. V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ izdelovalci, kot je navedeno v oddelku 2.5 (dela IA) obrazca vloge.			
2. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.			

B. SPREMEMBE V ZVEZI S KAKOVOSTJO

B.1 ZDRAVILNA UČINKOVINA

B.1.a) Izdelava

B.1.a.1 Sprememba izdelovalca vhodne snovi/reagenta/intermediata, uporabljenega v postopku izdelave zdravilne učinkovine, ali sprememba izdelovalca (po potrebi vključno z mesti kontrole kakovosti) zdravilne učinkovine, pri čemer certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji ni sestavni del odobrene dokumentacije	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Predlagani izdelovalec je del iste farmacevtske skupine kot trenutno odobreni izdelovalec	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
(b) Uvedba novega izdelovalca zdravilne učinkovine, ki je podprta z glavno dokumentacijo o zdravilni učinkovini (ASMF)			II

(c) Predlagani izdelovalec uporablja bistveno drugačno sintezno pot ali pogoje izdelave, ki lahko spremenijo pomembne kakovostne lastnosti zdravilne učinkovine, kot je kakovostni in/ali količinski profil nečistot, ki zahteva usposobljenost, ali fizikalno-kemijske lastnosti, ki vplivajo na biološko uporabnost			II
(d) Nov izdelovalec snovi, za katero je potrebna ocena o virusni varnosti in/ali tveganju za TSE			II
(e) Sprememba je povezana z biološko zdravilno učinkovino ali vhodno snovjo/reagentom/intermediatom, ki se uporablja pri izdelavi biološkega/imunološkega zdravila			II
(f) Spremembe ureditev glede preskušanja z namenom kontrole kakovosti za zamenjavo zdravilne učinkovine ali dodatek mesta, kjer se izvaja kontrola/preskušanje serij	2, 4	1, 5	IA

Pogoji

1. Za vhodne snovi in reagente so specifikacije (vključno z medprocesno kontrolo, metodami analize vseh snovi) enake že odobrenim specifikacijam. Za intermediate in zdravilne učinkovine so specifikacije (vključno z medprocesno kontrolo, metodami analize vseh snovi), metoda priprave (vključno z velikostjo serije) in natančna sintezna pot enake že odobrenim.
2. Zdravilna učinkovina ni biološka/imunološka ali sterilna snov.
3. Če se v procesu uporabljajo snovi človeškega ali živalskega izvora, izdelovalec nima nobenega novega dobavitelja, za katerega je potrebna ocena virusne varnosti ali skladnosti z veljavnimi *Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*.
4. Prenos metode s starega na novo mesto je uspešno končan.

Dokumentacija

1. Če je ustrezno, sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Izjava imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kjer je primerno, da so sintezna pot (ali če gre za zdravila rastlinskega izvora, metoda priprave, geografski izvor, izdelava rastlinske droge in pot izdelave, kjer je primerno), postopki kontrole kakovosti ter specifikacije zdravilne učinkovine in vhodne snovi/reagenta/intermediata v postopku izdelave (če je primerno) enaki že odobrenim.
3. Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji glede TSE za vsak nov vir snovi ali, kjer je ustrezno, dokazilo, da je pristojni organ že ocenil posamezni vir tveganih snovi za TSE in je ta v skladu z veljavnimi *Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*. Informacije morajo vključevati: ime izdelovalca, vrste in tkiva, iz katerih je snov pridobljena, državo porekla živali, uporabo ter predhodno sprejetje. Za centralizirani postopek je treba te informacije vključiti v posodobljeno preglednico TSE A (in po potrebi B).
4. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj dve seriji (vsaj pilotni seriji) zdravilne učinkovine sedanjih in predlaganih proizvajalcev/mest.
5. V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ izdelovalci, kot je navedeno v oddelku 2.5 (dela IA) obrazca vloge.
6. Izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za izdelavo zdravila, navedenega v vlogi, če se zdravilna učinkovina uporablja kot vhodna snov, in izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za izdelavo zdravila, navedenega v vlogi, kot odgovornega za sproščanje serij. V teh izjavah mora biti navedeno, da izdelovalci zdravilne učinkovine iz vloge delajo v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi. V nekaterih okoliščinah je lahko sprejemljiva ena izjava – glej opombo pod spremembo št. B.II.b.1.
7. Kjer je ustrezno, zaveza izdelovalca zdravilne učinkovine, da bo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom obveščal o vseh spremembah postopka izdelave, specifikacij in preskusnih postopkov zdravilne učinkovine.

B.I.a.2 Spremembe postopka izdelave zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba postopka izdelave zdravilne učinkovine	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
(b) Znatna sprememba postopka izdelave zdravilne učinkovine, ki lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila			II
(c) Sprememba se nanaša na biološko/imunološko snov ali uporabo drugačne kemične snovi pri izdelavi biološkega/imunološkega zdravila in ni povezana s protokolom			II
(d) Sprememba se nanaša na zdravilo rastlinskega izvora in spremeni se lahko: geografski izvor, pot izdelave ali proizvodnja			II
(e) Manjša sprememba omejenega dela glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini		1, 2, 3, 4	IB

Pogoji

1. Brez škodljive spremembe kakovostnega in količinskega profila nečistot ali fizikalno-kemijskih lastnosti.
2. Sintezna pot ostane enaka, tj. intermedijati ostanejo enaki, v postopku se ne uporabljajo novi reagenti, katalizatorji ali topila. V primeru zdravil rastlinskega izvora ostanejo geografski izvor, proizvodnja rastlinske snovi in pot izdelave enaki.
3. Specifikacije zdravilne učinkovine ali intermediatov so nespremenjene.
4. Sprememba je v celoti opisana v odprtem delu („predlagatelja“) glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kjer je primerno.
5. Zdravilna učinkovina ni biološka/imunološka snov.
6. Sprememba se ne nanaša na geografski izvor, pot izdelave ali proizvodnjo zdravila rastlinskega izvora.
7. Sprememba se ne nanaša na omejeni del glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno) in odobrene glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini (če je primerno), vključno z neposredno primerjavo sedanjega postopka in novega postopka.
2. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj dve seriji (vsaj pilotni seriji), izdelani na podlagi trenutno odobrenega in predlaganega postopka.
3. Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine.
4. Izjava imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kjer je primerno, da ni sprememb kakovostnega in količinskega profila nečistot ali fizikalno-kemijskih lastnosti, da sintezna pot ostane enaka ter da se specifikacije zdravilne učinkovine ali intermediatov ne spremenijo.

Opomba: V zvezi s točko B.I.a.2.b se za kemične zdravilne učinkovine to nanaša na bistvene spremembe sintezne poti ali pogojev izdelave, zaradi katerih se lahko spremenijo pomembne kakovostne lastnosti zdravilne učinkovine, kot je kakovosten in/ali količinski profil nečistot, ki zahteva usposobljenost, ali fizikalno-kemijske lastnosti, ki vplivajo na biološko uporabnost.

B.I.a.3 Sprememba velikosti serije (vključno z razponom velikosti serije) zdravilne učinkovine ali intermedijata	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Do 10-kratno povečanje v primerjavi s trenutno odobreno velikostjo serije	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
(b) Zmanjšanje velikosti serije	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
(c) Zaradi spremembe je potrebna ocena primerljivosti biološke/imunološke zdravilne učinkovine			II
(d) Več kot 10-kratno povečanje v primerjavi s trenutno odobreno velikostjo serije		1, 2, 3, 4	IB

(e) Povečanje/zmanjšanje velikosti serije za biološko/imunološko zdravilno učinkovino brez spremembe postopka (npr. podvojitve linije)	1, 2, 3, 4	IB
--	------------	----

Pogoji

1. Kakršne koli spremembe metod izdelave so potrebne le zaradi povečanja ali zmanjšanja velikosti serije, npr. uporaba opreme drugačne velikosti.
2. Rezultati preskusa najmanj dveh serij v skladu s specifikacijami morajo biti dostopni za predlagano velikost serije.
3. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.
4. Sprememba ne vpliva škodljivo na ponovljivost postopka.
5. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali pomislekov glede stabilnosti.
6. Specifikacije zdravilne učinkovine/intermediatov ostanejo enake.
7. Zdravilna učinkovina ni sterilna.
8. Trenutno odobrena velikost serije ni bila odobrena s spremembo tipa IA.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Številke serij za preskušene serije, ki imajo predlagano velikost serije.
3. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj eno proizvodno serijo zdravilne učinkovine ali intermedija, kakor je primerno, izdelano po trenutno odobreni in predlagani velikosti. Podatki o seriji za naslednji dve celotni proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo in jih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacije.
4. Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine (in intermedija, če je ustrezno).
5. Izjava imetnika dovoljenja za promet ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, da so spremembe metod izdelave potrebne le zaradi povečanja ali zmanjšanja velikosti serije, npr. uporaba opreme drugačne velikosti, da sprememba ne vpliva škodljivo na ponovljivost postopka, da ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali pomislekov glede stabilnosti ter da specifikacije zdravilne učinkovine/intermediatov ostanejo enake.

B.I.a.4 Sprememba medprocesnih preskusov ali mej, ki se uporabljajo med izdelavo zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje medprocesnih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega medprocesnega preskusa in mej	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Črtanje nepomembnega medprocesnega preskusa	1, 2	1, 2, 5	IA
(d) Razširitev odobrenih mej medprocesnega preskusa, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine			II
(e) Črtanje medprocesnega preskusa, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine			II
(f) Dodatek ali nadomestitev medprocesnega preskusa zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.

5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Nova preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih medprocesnih preskusov.
3. Po potrebi podatki o vseh novih, nefarmakopejskih analiznih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) zdravilne učinkovine za vse parametre specifikacije.
5. Utemeljitev/ocena tveganja imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
6. Utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini za nov medprocesni preskus in meje.

B.I.a.5 Spremembe zdravilne učinkovine sezonskega, predpandemičnega ali pandemičnega cepiva proti človeški gripi	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nadomestitev sevov v sezonskem, predpandemičnem ali pandemičnem cepivu proti človeški gripi			II

B.I.b) Kontrola zdravilne učinkovine

B.I.b.1 Sprememba parametrov specifikacij in/ali mej zdravilne učinkovine, vhodne snovi/intermediata/reagenta, ki se uporablja v postopku izdelave zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej za zdravila, za katera velja uradna sprostitev serije	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
(b) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(c) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
(d) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 6	IA
(e) Črtanje parametra specifikacije, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine in/ali končnega zdravila			II
(f) Sprememba, ki se ne nanaša na odobrene specifikacijske meje za zdravilno učinkovino			II
(g) Razširitev odobrenih specifikacijskih mej za vhodne snovi/intermediate, ki lahko znatno vplivajo na splošno kakovost zdravilne učinkovine in/ali končnega zdravila			II
(h) Dodatek ali nadomestitev (razen biološke ali imunološke snovi) parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.

3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
7. Sprememba ni povezana z genotoksično nečistoto.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analiznih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) ustrezne snovi za vse parametre specifikacije.
5. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo, ki vključuje zdravilno učinkovino, v skladu s sedanjo in predlagano specifikacijo, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
6. Utemeljitev/ocena tveganja imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
7. Utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, glede novega parametra specifikacije in mej.

B.I.b.2 Sprememba postopka preskušanja za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/reagent/intermediat, ki se uporablja v postopku izdelave zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Črtanje postopka preskušanja za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/reagent/intermediat, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	7	1	IA
(c) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom) za reagent, ki nima znatnega vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
(d) Sprememba (nadomestitev) biološke/imunološke/imunokemijske preskusne metode ali metode, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino, npr. peptidno kartiranje, gliko kartiranje itd.			II
(e) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom) za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/intermediat		1, 2	IB

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Skupne meje nečistot so nespremenjene; nove neovrednotene nečistote niso odkrite.
3. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
4. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Zdravilna učinkovina ni biološka/imunološka snov.
7. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom analize metodologije, povzetkom podatkov o validaciji, revidiranimi specifikacijami za nečistote (če je primerno).
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanj in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.I.c) Sistem zapiranja vsebnika

B.I.c.1 Sprememba stične ovojnine zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Kakovostna in/ali količinska sestava	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
(b) Kakovostna in/ali količinska sestava za sterilne in nezamrznjene biološke/imunološke zdravilne učinkovine			II
(c) Tekoče zdravilne učinkovine (nesterilne)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Pogoji

1. Predlagani material za pakiranje mora biti glede ustreznih lastnosti vsaj enakovreden odobrenemu materialu.
2. Začele so se ustrezne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH in ocenjeni so ustrezni parametri stabilnosti pri najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in predlagatelju so v času uveljavitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti. Če pa je predlagana ovojna bolj odporna od obstoječe ovojnine, ni nujno, da so podatki o trimesečni stabilnosti že na voljo. Te študije je treba končati in podatki bodo takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo ob izteku odobrenega roka uporabnosti/obdobja ponovnega preskušanja zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
3. Sterilne, tekoče in biološke/imunološke zdravilne učinkovine so izključene.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Ustrezni podatki o novi ovojni (npr. primerjalni podatki o prepustnosti, npr. za O₂, CO₂, vlago), vključno s potrditvijo, da je material v skladu z ustreznimi farmakopejskimi zahtevami ali zakonodajo Unije o polimernih materialih in izdelkih v stiku z živili.
3. Če je primerno, je treba dokazati, da ni medsebojnega vpliva med vsebino in materialom za pakiranje (npr. brez prehajanja sestavin predlaganega materiala v vsebino in brez izgubljanja sestavin zdravila v ovojno), vključno s potrditvijo, da je material v skladu z ustreznimi farmakopejskimi zahtevami ali zakonodajo Unije o polimernih materialih in izdelkih v stiku z živili.
4. Izjava imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
5. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega obdobja ponovnega preskušanja zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
6. Primerjava sedanjih in predlaganih specifikacij stične ovojnine, če je primerno.

B.I.c.2 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej stične ovojnine zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

(c) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
(d) Dodatek ali nadomestitev parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II), razen če je bila predhodno ocenjena in dogovorjena kot del nadaljnjega spremljanja.
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo materiala za pakiranje ali shranjevanjem zdravilne učinkovine.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analiznih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serij za dve seriji stične ovojnine za vse parametre specifikacije.
5. Utemeljitev/ocena tveganja imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
6. Utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, glede novega parametra specifikacije in mej.

B.I.c.3 Sprememba postopka preskušanja za stično ovojnino zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)	1, 3, 4	1, 2	IA
(c) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	5	1	IA

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
3. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
4. Zdravilna učinkovina/končno zdravilo ni biološka/imunološka snov.
5. Za parameter specifikacije je še vedno registriran postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno, vključno z opisom analizne metodologije in povzetkom podatkov o validaciji).
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanj in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.I.d) Stabilnost

B.I.d.1 Sprememba obdobja ponovnega preskušanja/obdobja shranjevanja ali pogojev shranjevanja zdravilne učinkovine, pri čemer certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji, ki zajema obdobje ponovnega preskušanja, ni sestavni del odobrene dokumentacije	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Obdobje ponovnega preskušanja/obdobje shranjevanja			
1. Skrajšanje	1	1, 2, 3	IA
2. Podaljšanje obdobja ponovnega preskušanja na podlagi ekstrapolacije podatkov o stabilnosti v nasprotju s smernicami ICH (*)			II
3. Podaljšanje obdobja shranjevanja biološke/ imunološke zdravilne učinkovine v nasprotju z odobrenim protokolom o stabilnosti			II
4. Podaljšanje ali uvedba obdobja ponovnega preskušanja/obdobja shranjevanja na podlagi podatkov v realnem času		1, 2, 3	IB
(b) Pogoji shranjevanja			
1. Sprememba strožjih pogojev shranjevanja zdravilne učinkovine	1	1, 2, 3	IA
2. Sprememba pogojev shranjevanja bioloških/ imunoloških zdravilnih učinkovin, če študije stabilnosti niso bile opravljene v skladu s trenutno odobrenim protokolom o stabilnosti			II
3. Sprememba pogojev shranjevanja zdravilne učinkovine		1, 2, 3	IB

Pogoji

1. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali pomislekov glede stabilnosti.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno). To mora vključevati rezultate ustreznih študij stabilnosti v realnem času, ki so izvedene v skladu z ustreznimi smernicami o stabilnosti na najmanj dveh (treh za biološka zdravila) pilotnih ali proizvodnih serijah zdravilne učinkovine v odobrenem materialu za pakiranje ter zajemajo trajanje zahtevanega obdobja ponovnega preskušanja ali zahtevanih pogojev shranjevanja.
2. Potrdilo, da so bile študije stabilnosti opravljene na podlagi trenutno odobrenega protokola. Študije morajo pokazati, da so dogovorjene ustrezne specifikacije še vedno izpolnjene.
3. Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine.

(*) Opomba: obdobje ponovnega preskušanja se ne uporablja za biološko/imunološko zdravilno učinkovino.

B.I.e) Prostor za oblikovanje

B.I.e.1 Uvedba novega prostora za oblikovanje ali razširitev odobrenega prostora za oblikovanje zdravilne učinkovine v zvezi z naslednjim	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) En osnovni postopek v postopku izdelave zdravilne učinkovine, vključno s posledično medprocesno kontrolo in/ali postopki preskušanja		1, 2, 3	II
(b) Postopki preskušanja za vhodne snovi/reagente/intermediate in/ali zdravilno učinkovino		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Prostor za oblikovanje je bil pripravljen v skladu z ustreznimi evropskimi in mednarodnimi znanstvenimi smernicami. Rezultati študij o razvoju izdelka, postopka in analiznem razvoju (npr. preučiti je treba medsebojni vpliv različnih parametrov, ki oblikujejo prostor za oblikovanje, vključno z oceno tveganja in študijami z več spremenljivkami, kjer je primerno), ki po potrebi dokazujejo, da je doseženo sistematično poznavanje lastnosti materiala in parametrov postopkov za pomembne kakovostne lastnosti zdravilne učinkovine.
2. Opis prostora za oblikovanje v obliki preglednice, vključno s spremenljivkami (lastnosti materiala in parametri postopka, če je primerno) in njihovim predlaganim razponom.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.I.e.2 Uvedba protokola za upravljanje sprememb po odobritvi v zvezi z zdravilno učinkovino	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	II

Dokumentacija

1. Podroben opis predlagane spremembe.
2. Protokol za upravljanje sprememb v zvezi z zdravilno učinkovino.

B.I.e.3 Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi z zdravilno učinkovino	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA _{IN}

Pogoji

1. Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi z zdravilno učinkovino ni posledica nepredvidenih dogodkov ali rezultatov zunaj specifikacije med uveljavitvijo sprememb, opisanih v protokolu.

Dokumentacija

1. Utemeljitev predlaganega črtanja.

B.II. KONČNO ZDRAVILO**B.II.a) Opis in sestava**

B.II.a.1 Sprememba ali dodatek natisov, izboklin ali drugih oznak, vključno z nadomestitvijo ali dodatkom črnih, uporabljenih za označevanje izdelka	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Spremembe natisov, izboklin ali drugih oznak	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
(b) Spremembe zarez/ločilnih črt za razdelitev v enake odmerke		1, 2, 3	IB

Pogoji

1. Specifikacije za sprostitev končnega zdravila in iztek roka uporabnosti se ne spremenijo (razen za videz).
2. Vsako črnilo mora biti v skladu z ustrežno farmacevtsko zakonodajo.
3. Zareze/ločilne črte niso namenjene za razdelitev v enake odmerke.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno s podrobnim načrtom ali pisnim opisom sedanjega in novega videza ter vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Vzorci končnega zdravila, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
3. Rezultati ustreznih preskusov Evropske farmakopeje, ki dokazujejo enakost značilnosti/pravilnega odmerjanja.

B.II.a.2 Sprememba oblike ali mer farmacevtske oblike	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Tablete, kapsule, svečke in globule s takojšnjim sproščanjem	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
(b) Gastrozistentne farmacevtske oblike s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem ter tablete z zarezo za razdelitev v enake odmerke		1, 2, 3, 4, 5	IB

Pogoji

- Po potrebi je profil raztapljanja za preoblikovane izdelke primerljiv s starim profilom raztapljanja. Pri zdravilih rastlinskega izvora, pri katerih preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, je čas razpadnosti novega zdravila primerljiv s starim.
- Specifikacije za sprostitvev izdelka in iztek roka uporabnosti se ne spremenijo (razen za mere).
- Kakovostna ali količinska sestava in povprečna masa ostanejo nespremenjeni.
- Sprememba se ne nanaša na tableto z zarezo, ki je namenjena razdelitvi v enake odmerke.

Dokumentacija

- Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno s podrobnim načrtom trenutnega in predlaganega stanja ter vključno z revidiranimi podatki o zdravilu, če je primerno.
- Primerjalni podatki o raztapljanju za vsaj eno pilotno serijo trenutnih in predlaganih mer (brez bistvenih razlik glede primerljivosti, glej ustrezne smernice o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine)). Za zdravilo rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
- Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z ustreznimi smernicami o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine).
- Vzorci končnega zdravila, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
- Rezultati ustreznih preskusov Evropske farmakopeje, ki dokazujejo enakost značilnosti/pravilnega odmerjanja.

B.II.a.3 Spremembe sestave (pomožnih snovi) končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Spremembe sestave sistema tvorbe okusa ali barvanja			
1. Dodajanje, črtanje ali nadomestitev	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Povečanje ali zmanjšanje	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini za peroralno uporabo, pri katerih je barvilo ali sredstvo za izboljšanje okusa pomembno, ker ga zaužijejo ciljne živalske vrste			II
(b) Druge pomožne snovi			
1. Vsaka manjša prilagoditev količinske sestave končnega izdelka, kar zadeva pomožne snovi	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kakovostne ali količinske spremembe ene ali več pomožnih snovi, ki lahko znatno vplivajo na varnost, kakovost ali učinkovitost zdravila			II
3. Sprememba, ki se nanaša na biološko/imunološko zdravilo			II
4. Vsaka nova pomožna snov, ki vključuje uporabo snovi človeškega in živalskega izvora, za katere je potrebna ocena podatkov o virusni varnosti ali tveganju za TSE			II

5. Sprememba, utemeljena z bioekvivalenčno študijo			II
6. Nadomestitev ene pomožne snovi s primerljivo pomožno snovjo z enakimi funkcionalnimi značilnostmi in na podobni stopnji		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Pogoji

1. Brez sprememb funkcionalnih značilnosti farmacevtske oblike, npr. čas razpadnosti, profil raztapljanja.
2. Vsaka manjša prilagoditev formulacije za ohranitev skupne mase mora biti izvedena s pomožno snovjo, ki trenutno predstavlja glavni del formulacije končnega zdravila.
3. Specifikacija končnega zdravila je posodobljena samo glede videza/vonja/okusa in, če je primerno, črtanja preskusa identifikacije.
4. Začele so se študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH (z navedbo številke serij), ustrezni parametri stabilnosti so ocenjeni pri najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelju so na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti (v času uveljavitve za tip IA in v času predložitve priglasitve za tip IB) ter stabilnostni profil je podoben trenutno registriranim okoliščinam. Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacije. Po potrebi je treba izvesti tudi preskus fotostabilnosti.
5. Vsaka nova, predlagana sestavina mora biti v skladu z ustreznimi direktivami (npr. direktivama 94/36/ES in 2008/128/ES v zvezi z barvili za uporabo v živilih in Direktivo 88/388/EGS o aromah).
6. Vsaka nova sestavina ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere je potrebna ocena podatkov o virusni varnosti ali skladnosti z veljavnimi *Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*.
7. Če je primerno, sprememba ne vpliva na razlikovanje med jakostmi in nima negativnega vpliva na sprejemljivost okusa za pediatrične formulacije.
8. Profil raztapljanja novega zdravila, ki se določi na najmanj dveh pilotnih serijah, je primerljiv s starim profilom raztapljanja (brez bistvenih razlik glede primerljivosti, glej ustrezne smernice o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine)). Pri zdravilih rastlinskega izvora, pri katerih preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, je čas razpadnosti novega zdravila primerljiv s starim.
9. Sprememba ni posledica pomislekov o stabilnosti in/ali ne sme povzročiti potencialnih skrbi glede varnosti, npr. razlikovanje med jakostmi.
10. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z metodo identifikacije za vsako novo barvilo, če je primerno, ter vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH (z navedbo zadevnih številke serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
3. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
4. Vzorec novega izdelka, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
5. Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji za vsako novo sestavino iz živali, dovzetne za TSE, ali, kjer je ustrezno, dokazilo, da je pristojni organ že ocenil posamezni vir snovi s tveganjem za TSE in je ta v skladu s področjem uporabe veljavnih *Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*. Za vsako tako snov je treba vključiti naslednje informacije: ime izdelovalca, vrste in tkiva, iz katerih je snov pridobljena, državo porekla živali ter njeno uporabo.

Za centralizirani postopek je treba te informacije vključiti v posodobljeno preglednico TSE A (in po potrebi B).

6. Podatki, ki dokazujejo, da nova pomožna snov ni v nasprotju s preskusnimi metodami specifikacije končnega zdravila, kjer je ustrezno.
7. Utemeljitev spremembe/izbire pomožnih snovi itd. mora biti navedena na podlagi farmacevtskega razvoja (vključno z vidiki stabilnosti in protimikrobnim ohranjanjem, če je ustrezno).
8. Za trdne farmacevtske oblike primerjalni podatki o profilu raztapljanja za najmanj dve pilotni seriji končnega zdravila v novi in stari sestavi. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
9. Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z veljavnimi *Navodili o preučevanju biološke uporabnosti in bioekvivalence*.
10. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena živalim za proizvodnjo hrane, dokazilo, da je pomožna snov razvrščena v skladu s členom 14(2)(c) Uredbe (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009 o določitvi postopkov Skupnosti za določitev mejnih vrednosti ostankov farmakološko aktivnih snovi v živilih živalskega izvora in razveljavitvi Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 in spremembi Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ter Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta, ali v nasprotnem primeru utemeljitev, da pomožna snov ni farmakološko dejavna pri odmerku, ki se da ciljnim živali.

B.II.a.4 Sprememba mase obloge peroralnih farmacevtskih oblik ali sprememba mase ovoja kapsule	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Trdne peroralne farmacevtske oblike	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Gastrozistentne farmacevtske oblike s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem, pri katerih je obloga ključni dejavnik za mehanizem sproščanja			II

Pogoji

1. Profil raztapljanja novega zdravila, ki se določi na najmanj dveh pilotnih serijah, je primerljiv s starim profilom raztapljanja. Pri zdravilih rastlinskega izvora, pri katerih preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, je čas razpadnosti novega zdravila primerljiv s starim.
2. Obloga ni ključni dejavnik za mehanizem sproščanja.
3. Specifikacija končnega zdravila je posodobljena samo glede mase in mer, če je primerno.
4. Začele so se študije stabilnosti v skladu z ustreznimi smernicami na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelju pa so v času uveljavitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti in zagotovilo, da bodo te študije končane. Če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij, bodo takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij. Po potrebi je treba izvesti tudi preskus fotostabilnosti.

B.II.a.5 Sprememba koncentracije enoodmernega zdravila za parenteralno uporabo, ki se uporabi v celoti, če se količina zdravilne učinkovine na enoto odmerka (tj. jakost) ne spremeni	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
B.II.a.6 Črtanje vsebnika topila/redčila s pakiranjem	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Utemeljitev črtanja, vključno z izjavo o nadomestnih načinih za pridobitev topila/redčila, potrebnega za varno in učinkovito uporabo zdravila.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

B.II.b) *Izdelava*

B.II.b.1 Nadomestitev ali dodatek mesta izdelave za del postopka izdelave končnega zdravila ali za celoten takšen postopek	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Mesto sekundarnega pakiranja	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
(b) Mesto primarnega pakiranja	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
(c) Mesto, na katerem se izvaja kateri koli postopek izdelave, razen sproščanja serij, kontrole serij in sekundarnega pakiranja, za biološka/imunološka zdravila			II
(d) Mesto, na katerem je potreben začetni nadzor ali nadzor za posamezno zdravilo			II
(e) Mesto, na katerem se izvaja kateri koli postopek izdelave, razen sproščanja serij, kontrole serij, primarnega in sekundarnega pakiranja, za nesterilna zdravila		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
(f) Mesto, na katerem se izvaja kateri koli postopek izdelave, razen sproščanja serij, kontrole serij in sekundarnega pakiranja, za sterilna zdravila, izdelana po aseptični metodi, razen bioloških/imunoloških zdravil		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Pogoji

- Zadovoljiv inšpekcijski pregled v zadnjih treh letih, ki ga opravi inšpekcijska služba ene od držav članic EGP ali države, v kateri med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse.
- Mesto z ustreznim dovoljenjem (za izdelavo zadevne farmacevtske oblike ali zdravila).
- Zadevno zdravilo ni sterilno zdravilo.
- Po potrebi je na primer za suspenzije in emulzije na voljo program validacije ali je bila na novem mestu uspešno izvedena validacija izdelave vsaj treh proizvodnih serij v skladu z obstoječim protokolom.
- Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.

Dokumentacija

- Dokaz, da ima predlagano mesto ustrezno dovoljenje za farmacevtsko obliko ali zadevno zdravilo, tj.:

za mesto izdelave v EGP: izvod sedanjega dovoljenja za izdelavo. Ko bo na voljo javna različica zbirke podatkov EudraGMP, bo zadostoval sklic na to zbirko podatkov;

za mesto izdelave zunaj EGP, če med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdal ustrezen pristojni organ;

za mesto izdelave zunaj EGP, če takšen sporazum o medsebojnem priznavanju ne obstaja: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdala inšpekcijska služba ene od držav članic EGP. Ko bo na voljo javna različica zbirke podatkov EudraGMP, bo zadostoval sklic na to zbirko podatkov.

- Po potrebi je treba navesti številke serij, ustrezno velikost serije in datum izdelave serij (3), uporabljenih pri validacijski študiji, in predložiti podatke o validaciji ali predložiti validacijski protokol (program).
- V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ izdelovalci končnega zdravila, kot je navedeno v oddelku 2.5 (dela IA) obrazca vloge.
- Izvod odobrenih specifikacij o sproščanju in izteku roka uporabnosti, če je potrebno.
- Podatki o analizi serije za eno proizvodno serijo in dve pilotni seriji, ki simulirajo postopek proizvodnje (ali dve proizvodni seriji), in primerjalni podatki o zadnjih treh serijah s prejšnjega mesta; podatki o seriji za naslednji dve proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo ali jih je treba (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacij.

6. Za poltrdne in tekoče pripravke, v katerih je prisotna zdravilna učinkovina v neraztopljeni obliki, ustrezni podatki o validaciji, vključno z mikroskopsko sliko porazdelitve velikosti delcev in morfologijo.
7. (i) Če novo mesto izdelave uporablja zdravilno učinkovino kot vhodno snov – Izjava usposobljene osebe na mestu, ki je odgovorna za sproščanje serij, da je zdravilna učinkovina izdelana v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi, ki jih je sprejela Unija.
- (ii) Če je poleg tega novo mesto izdelave v EGP in uporablja zdravilno učinkovino kot vhodno snov – Izjava usposobljene osebe na novem mestu izdelave, da je uporabljena zdravilna učinkovina izdelana v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi, ki jih je sprejela Unija.
8. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
9. Če se mesto izdelave in mesto primarnega pakiranja razlikujeta, je treba opredeliti in validirati pogoje transporta in skladiščenja v razsutem stanju.

Opomba: V primeru spremembe ali novega mesta izdelave v državi zunaj EGP, ki nima operativnega sporazuma o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse z EU, je priporočljivo, da se imetniki dovoljenja za promet z zdravilom pred predložitvijo priglasitve najprej posvetujejo z ustreznimi pristojnimi organi in zagotovijo informacije o vseh prejšnjih inšpekcijskih pregledih EGP v zadnjih 2–3 letih in/ali vseh načrtovanih inšpekcijskih pregledih EGP, vključno z datumi inšpekcijskih pregledov, pregledano skupino zdravil, nadzornim organom in drugimi ustreznimi informacijami. To bo prispevalo k lažji ureditvi inšpekcijskega pregleda dobre proizvodne prakse s strani inšpekcijske službe ene od držav članic, če bo potrebno.

Izjave usposobljene osebe v zvezi z zdravilnimi učinkovinami

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo kot vhodne snovi uporabljati le zdravilne učinkovine, izdelane v skladu z dobro proizvodno prakso, zato mora vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki uporablja zdravilno učinkovino kot vhodno snov, predložiti izjavo. Ker je usposobljena oseba, odgovorna za certificiranje serij, v celoti odgovorna za vsako serijo, je treba predložiti tudi dodatno izjavo usposobljene osebe, odgovorne za certificiranje serij, če se mesto sproščanja serij razlikuje od zgoraj navedenega mesta.

Pogosto je vključen le en imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zato je potrebna samo ena izjava. Če pa je vključenih več imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, je sprejemljivo, da se namesto več izjav predloži ena izjava, ki jo podpiše ena usposobljena oseba. To je sprejemljivo, če je:

v izjavi jasno navedeno, da je podpisana v imenu vseh zadevnih usposobljenih oseb.

Ureditev temelji na tehničnem sporazumu, opisanem v poglavju 7 smernic o dobri proizvodni praksi, in usposobljena oseba, ki predloži izjavo, je v sporazumu opredeljena kot oseba, ki je posebej odgovorna za to, da izdelovalci zdravilne učinkovine ravnajo v skladu z dobro proizvodno prakso. Opomba: Pristojni organi opravljajo inšpekcijski nadzor nad to ureditvijo.

Vlagatelji so opozorjeni, da je usposobljena oseba na voljo imetniku dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 41 Direktive 2001/83/ES in členom 45 Direktive 2001/82/ES in je v EGP. Zato izjave osebja, zaposlenega pri izdelovalcih v tretjih državah, vključno z osebjem v partnerskih državah operativnega sporazuma o medsebojnem priznavanju, niso sprejemljive.

V skladu s členom 46a(1) Direktive 2001/83/ES in členom 50a(1) Direktive 2001/82/ES izdelava vključuje celotno ali delno izdelavo, uvoz, delitev na manjše enote, pakiranje ali opremljanje pred vključitvijo v zdravilo, vključno s ponovnim pakiranjem ali ponovnim označevanjem, ki ga opravlja distributer.

Izjava ni potrebna za kri ali komponente krvi, za katere veljajo zahteve iz Direktive 2002/98/ES.

B.II.b.2 Sprememba ureditve glede sproščanja serij in preskušanja končnega zdravila z namenom kontrole kakovosti	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nadomestitev ali dodatek mesta, na katerem se izvaja kontrola/preskušanje serij	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
(b) Nadomestitev ali dodatek izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij			
1. Brez kontrole/preskušanja serij	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Vključno s kontrolo/preskušanjem serij	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Vključno s kontrolo/preskušanjem serij za biološko/imunološko zdravilo, pri čemer je ena od preskusnih metod, izvedenih na navedenem mestu, biološka/imunološka/imunokemijska metoda			II

Pogoji

1. Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij, mora biti v EGP.
2. Mesto ima ustrezno dovoljenje.
3. Zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.
4. Prenos metode s starega na novo mesto ali v nov preskusni laboratorij je uspešno končan.

Dokumentacija

1. Za mesto v EGP: priložiti je treba izvod dovoljenj za promet z zdravili, če pa dovoljenje za promet z zdravilom ne obstaja, je treba priložiti certifikat o skladnosti z dobro proizvodno prakso, ki ga je v zadnjih treh letih izdal ustrezen pristojni organ.

Za mesto izdelave zunaj EGP, če med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdal ustrezen pristojni organ. Če tak sporazum ne obstaja, certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdal pristojni organ EU/EGP.

2. V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ izdelovalci končnega zdravila, kot je navedeno v oddelku 2.5 (dela IA) obrazca vloge.
3. Samo za centralizirani postopek: kontaktni podatki o novi kontaktni osebi v EGP za neustrezna zdravila in odpo-klice zdravil, kakor je primerno.
4. Izjava usposobljene osebe, odgovorne za certificiranje serij, da izdelovalci zdravilne učinkovine iz dovoljenja za promet z zdravilom, delajo v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi. V nekaterih okoliščinah je lahko sprejemljiva ena izjava – glej opombo pod spremembo št. B.II.b.1.
5. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.

B.II.b.3 Sprememba postopka izdelave končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba postopka izdelave trdne peroralne farmacevtske oblike ali peroralnih raztopin s takojšnjim sproščanjem	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
(b) Znatne spremembe postopka izdelave, ki lahko znatno vplivajo na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila			II
(c) Zdravilo je biološko/imunološko zdravilo in zaradi spremembe je potrebna ocena primerljivosti			II
(d) Uvedba nestandardne metode končne sterilizacije			II
(e) Uvedba ali povečanje presežka, ki se uporablja za zdravilno učinkovino			II
(f) Manjša sprememba postopka izdelave vodne peroralne suspenzije		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Pogoji

1. Brez spremembe kakovostnega in količinskega profila nečistot ali fizikalno-kemijskih lastnosti.
2. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo ali zdravilo rastlinskega izvora.
3. Načelo izdelave, vključno s posameznimi stopnjami izdelave, ostane enako, npr. intermediati, in topilo, ki se uporablja v postopku, se ne spremeni.
4. Trenutno registriran postopek je treba nadzorovati z ustrežno medprocesno kontrolo in spremembe (širitev ali črtanje omejitev) te kontrole niso potrebne.
5. Specifikacije končnega zdravila ali intermediatov so nespremenjene.
6. Novi postopek mora zagotavljati enako zdravilo glede vseh vidikov kakovosti, varnosti in učinkovitosti.
7. Začele so se ustrezne študije stabilnosti v skladu z ustreznimi smernicami na najmanj eni pilotni ali industrijski seriji in predlagatelju so na voljo podatki o najmanj trimesečni stabilnosti. Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z neposredno primerjavo sedanjega postopka in novega postopka.

2. Za poltrdna in tekoča zdravila, v katerih je prisotna zdravilna učinkovina v neraztopljeni obliki: ustrezna validacija spremembe, vključno z mikroskopsko sliko delcev, da se preverijo vidne spremembe morfologije; primerjalni podatki o porazdelitvi velikosti po ustrezni metodi.
3. Za trdne farmacevtske oblike: podatki o profilu raztapljanja za eno reprezentativno proizvodno serijo in primerjalni podatki za zadnje tri serije iz predhodnega postopka; podatki o naslednjih dveh celotnih proizvodnih serijah morajo biti na voljo na zahtevo ali jih je treba (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacije. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
4. Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z ustreznimi smernicami o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine).
5. V primeru spremembe postopka sterilizacije je treba predložiti podatke o validaciji.
6. Izvod odobrenih specifikacij o sproščanju in izteku roka uporabnosti.
7. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj eno serijo, izdelano po trenutno odobrenem in predlaganem postopku. Podatki o seriji za naslednji dve celotni proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo in jih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacije.
8. Izjava, da so se začele ustrezne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so ustrezni parametri stabilnosti ocenjeni pri najmanj eni pilotni ali industrijski seriji, da so predlagatelju v času priglasitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti in da je stabilnostni profil podoben trenutno registriranim okoliščinam. Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

B.II.b.4 Sprememba velikosti serije (vključno z razponom velikosti serije) končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Do 10-krat v primerjavi s trenutno odobreno velikostjo serije	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
(b) Zmanjšanje na 10-kratnik	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
(c) Zaradi spremembe je potrebna ocena primerljivosti biološkega/imunološkega zdravila			II
(d) Sprememba je povezana z vsemi drugimi farmacevtskimi oblikami, izdelanimi po zapletenih postopkih izdelave			II
(e) Več kot 10-kratno povečanje v primerjavi s trenutno odobreno velikostjo serije za takojšnje sproščanje		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(f) Povečanje/zmanjšanje velikosti serije za biološko/imunološko zdravilo brez spremembe postopka (npr. podvojitev linije)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ne vpliva na ponovljivost in/ali konsistentnost zdravila.
2. Sprememba je povezana s standardnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami s takojšnjim sproščanjem ali nesterilnimi tekočinskimi farmacevtskimi oblikami.
3. Kakršne koli spremembe metode izdelave in/ali medprocesne kontrole so potrebne le zaradi spremembe velikosti serije, npr. uporaba opreme drugačne velikosti.
4. Na voljo je program validacije ali je bila v skladu z obstoječim protokolom uspešno izvedena validacija izdelave na vsaj treh serijah pri predlagani novi velikosti serije v skladu z ustreznimi smernicami.
5. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.
6. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali pomislekov glede stabilnosti.
7. Trenutno odobrena velikost serije ni bila odobrena s spremembo tipa IA.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

2. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj eno proizvodno serijo, izdelano po trenutno odobreni in predlagani velikosti. Podatki o seriji za naslednji dve celotni proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo in jih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacij.
3. Izvod odobrenih specifikacij o sproščanju in izteku roka uporabnosti.
4. Po potrebi je treba navesti številke serij, ustrežno velikost serije in datum izdelave serij (≥ 3), uporabljenih pri validacijski študiji, ali predložiti validacijski protokol (program).
5. Zagotoviti je treba rezultate validacije.
6. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj eni pilotni ali industrijski seriji in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij. Za biološka/imunološka zdravila: izjava, da ocena primerljivosti ni potrebna.

B.II.b.5 Sprememba medprocesnih preskusov ali mej, ki se uporabljajo med izdelavo končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje medprocesnih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novih preskusov in mej	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(c) Črtanje nepomembnega medprocesnega preskusa	1, 2	1, 2, 6	IA
(d) Črtanje medprocesnega preskusa, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(e) Razširitev odobrenih mej medprocesne kontrole, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(f) Dodatek ali nadomestitev medprocesnega preskusa zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Nova preskusna metoda ni biološka/imunološka/immunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih medprocesnih preskusov in mej.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analiznih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) končnega zdravila za vse parametre specifikacije.
5. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo, izdelano v skladu s sedanjimi in novimi medprocesnimi preskusi, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
6. Utemeljitev/ocena tveganja, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
7. Utemeljitev novega medprocesnega preskusa in mej.

B.II.c) Kontrola pomožnih snovi

B.II.c.1 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej pomožne snovi	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
(c) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 7	IA
(d) Sprememba, ki se ne nanaša na odobrene specifikacijske meje			II
(e) Črtanje parametra specifikacije, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(f) Dodatek ali nadomestitev (razen biološkega ali imunološkega zdravila) parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
7. Sprememba ni povezana z genotoksično nečistoto.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analiznih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološke pomožne snovi) pomožne snovi za vse parametre specifikacije.
5. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo, ki vključuje pomožno snov, v skladu s sedanjo in predlagano specifikacijo, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
6. Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z ustreznimi smernicami o biološki uporabnosti (na področju humane medicine, veterinarske medicine), če je primerno.
7. Utemeljitev/ocena tveganja, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
8. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

B.II.c.2 Sprememba postopka preskušanja za pomožno snov	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	5	1	IA
(c) Nadomestitev biološke/imunološke/imunokemijske preskusne metode ali metode, pri kateri se uporablja biološki reagent			II

(d) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)		1, 2	IB
--	--	-------------	-----------

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Skupne meje nečistot so nespremenjene; nove neovrednotene nečistote niso odkrite.
3. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
4. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
5. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom analizne metodologije, povzetkom podatkov o validaciji, revidiranimi specifikacijami za nečistote (če je primerno).
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanj in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.II.c.3 Sprememba vira pomožne snovi ali reagenta s tveganjem za TSE	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) S snovi s tveganjem za TSE na snov rastlinskega ali sintetičnega izvora			
1. Za pomožne snovi ali reagente, ki se ne uporabljajo pri izdelavi biološke/imunološke zdravilne učinkovine ali biološkem/imunološkem zdravilu	1	1	IA
2. Za pomožne snovi ali reagente, ki se uporabljajo pri izdelavi biološke/imunološke zdravilne učinkovine ali biološkem/imunološkem zdravilu		1, 2	IB
(b) Sprememba ali uvedba snovi s tveganjem za TSE ali nadomestitev snovi s tveganjem za TSE iz druge snovi s tveganjem za TSE, ki ni zajeta s certifikatom o ustreznosti glede TSE			II

Pogoji

1. Specifikacije pomožne snovi in končnega zdravila o sproščanju in izteku roka uporabnosti se ne spremenijo.

Dokumentacija

1. Izjava izdelovalca ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je snov popolnoma rastlinskega ali sintetičnega izvora.
2. Študija enakovrednosti snovi in vpliva na proizvodnjo končne snovi in vpliva na obnašanje (npr. značilnosti raztapljanja) končnega zdravila.

B.II.c.4 Sprememba sinteze ali izkoristka nefarmakopejske pomožne snovi (če je opisana v dokumentaciji)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba sinteze ali izkoristka nefarmakopejske pomožne snovi	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
(b) Vpliv na specifikacije ali sprememba fizikalno-kemijskih lastnosti pomožne snovi, ki lahko vplivajo na kakovost končnega zdravila			II
(c) Pomožna snov je biološka/imunološka snov			II

Pogoji

1. Sintezna pot in specifikacije so enake ter kakovostni in količinski profil nečistot (razen ostankov topil, če so nadzorovani v skladu z mejami (V)ICH) ali fizikalno-kemijske lastnosti se ne spremenijo.
2. Dodatki so izključeni.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj dve seriji (vsaj pilotna serija) pomožne snovi, izdelane po starem in novem postopku.
3. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj dve seriji (vsaj pilotna serija), če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
4. Izvod odobrenih in novih (če je primerno) specifikacij pomožne snovi.

B.II.d) *Kontrola končnega zdravila*

B.II.d.1 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Zoženje specifikacijskih mej za zdravila, za katera velja uradna sprostitev serije	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
(c) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(d) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 6	IA
(e) Sprememba, ki se ne nanaša na odobrene specifikacijske meje			II
(f) Črtanje parametra specifikacije, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(g) Dodatek ali nadomestitev (razen biološkega ali imunološkega zdravila) parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino.
7. Sprememba ni povezana z genotoksično nečistoto.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analiznih metodah in podatki o validaciji.

4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) končnega zdravila za vse parametre specifikacije.
5. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo v skladu s sedanjo in predlagano specifikacijo, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
6. Utemeljitev/ocena tveganja, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
7. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

B.II.d.2 Sprememba postopka preskušanja za končno zdravilo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3, 4	1,2	IA
(b) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobrena nadomestna metoda	4	1	IA
(c) Nadomestitev biološke/imunološke/immunokemijske preskusne metode ali metode, pri kateri se uporablja biološki reagent			II
(d) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)		1, 2	IB

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Skupne meje nečistot so nespremenjene; nove neovrednotene nečistote niso odkrite.
3. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
4. Preskusna metoda ni biološka/immunološka/immunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom analizne metodologije, povzetkom podatkov o validaciji, revidiranimi specifikacijami za nečistote (če je primerno).
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanji in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.II.d.3 Spremembe v zvezi z uvedbo sproščanja v realnem času ali parametričnega sproščanja pri izdelavi končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

Dokumentacija

B.II.e) Sistem zapiranja vsebnika

B.II.e.1 Sprememba stične ovojnine končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Kakovostna in količinska sestava			
1. Trdne farmacevtske oblike	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Poltrdne in nesterilne tekoče farmacevtske oblike		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilna zdravila in biološka/immunološka zdravila			II
4. Sprememba je povezana z manj zaščitno embalažo, če so s tem povezane spremembe pogojev shranjevanja in/ali skrajšanje roka uporabnosti			II

(b) Vrsta vsebnika			
1. Trdne, poltrdne in nesterilne tekoče farmacevtske oblike		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilna zdravila in biološka/imunološka zdravila			II

Pogoji

1. Sprememba je povezana le z enako vrsto ovojnine/vsebnika (npr. pretisni omot).
2. Predlagani material za pakiranje mora biti glede ustreznih lastnosti najmanj enakovreden odobrenemu materialu.
3. Začele so se ustrezne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH in ocenjeni so ustrezni parametri stabilnosti pri najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in predlagatelju so v času uveljavitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti. Če pa je predlagana ovojna bolj odporna od obstoječe ovojnine, npr. debelejši pretisni omot, ni nujno, da so podatki o trimesečni stabilnosti že na voljo. Te študije je treba končati in podatki bodo takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Ustrezni podatki o novi obojnini (primerjalni podatki o prepustnosti, npr. za O₂, CO₂, vlago).
3. Če je primerno, je treba dokazati, da ni medsebojnega vpliva med vsebino in materialom za pakiranje (npr. brez prehajanja sestavin predlaganega materiala v vsebino in brez izgubljanja sestavin zdravila v obojino), vključno s potrditvijo, da je material v skladu z ustreznimi farmakopejskimi zahtevami ali zakonodajo Unije o polimernih materialih in izdelkih v stiku z živili.
4. Izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
5. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
6. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij stične ovojnine, če je primerno.
7. Vzorci novega vsebnika/zaporke, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah/Evropska agencija za zdravila).

Opomba: V zvezi z oddelkom B.II.e.1.b) so vlagatelji opozorjeni, da je treba za vsako spremembo, katere posledica je „nova farmacevtska oblika“, predložiti vlogo za razširitev.

B.II.e.2 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej stične ovojnine končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
(d) Dodatek ali nadomestitev parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.

5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analiznih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serij za dve seriji stične ovojnine za vse parametre specifikacije.
5. Utemeljitev/ocena tveganja, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
6. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

B.II.e.3 Sprememba postopka preskušanja za stično ovojnino končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)	1, 3, 4	1, 2	IA
(c) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	5	1	IA

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
3. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
4. Zdravilna učinkovina/končno zdravilo ni biološka/imunološka snov.
5. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom analizne metodologije in povzetkom podatkov o validaciji.
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanj in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.II.e.4 Sprememba oblike ali mer vsebnika ali zaporka (stična ovojnina)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nesterilna zdravila	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
(b) Sprememba oblike ali mer je povezana z bistvenim delom materiala za pakiranje, ki lahko znatno vpliva na dostavo, uporabo, varnost ali stabilnost končnega zdravila			II
(c) Sterilna zdravila		1, 2, 3, 4	IB

Pogoji

1. Kakovostna ali količinska sestava vsebnika se ne spremeni.
2. Sprememba ni povezana z bistvenim delom materiala za pakiranje, ki vpliva na dostavo, uporabo, varnost ali stabilnost končnega zdravila.
3. V primeru spremembe nadprostora ali spremembe razmerja površina/prostornina so se v skladu z ustreznimi smernicami začele študije stabilnosti in ocenjeni so ustrezni parametri stabilnosti pri najmanj dveh pilotnih (treh za biološka/imunološka zdravila) ali industrijskih serijah in predlagatelju so na voljo podatki o najmanj trimesečni stabilnosti (šestmesečni za biološka/imunološka zdravila). Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom, podrobnim načrtom in sestavo materiala vsebnika ali zaporke in po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Vzorci novega vsebnika/zaporka, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
3. V primeru končno steriliziranih sterilnih zdravil so opravljene študije ponovne validacije. Po potrebi je treba navesti številke serij, uporabljenih pri študijah ponovne validacije.
4. V primeru spremembe nadprostora ali spremembe razmerja površina/prostornina izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve za priglasitev tipa IA in v času predložitve priglasitve tipa IB na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

B.II.e.5 Sprememba velikosti embalaže končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba števila enot (npr. tablet, ampul itd.) v embalaži			
1. Sprememba v mejah trenutno odobrenih velikosti embalaže	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Sprememba zunaj meja trenutno odobrenih velikosti embalaže		1, 2, 3	IB
(b) Črtanje velikosti embalaže	3	1, 2	IA
(c) Sprememba mase polnjenja/prostornine polnjenja sterilnih večodmernih (ali enoodmernih, za delno uporabo) parenteralnih zdravil in bioloških/ imunoloških večodmernih parenteralnih zdravil			II
(d) Sprememba mase polnjenja/prostornine polnjenja neparenteralnih večodmernih (ali enoodmernih, za delno uporabo) zdravil		1, 2, 3	IB

Pogoji

1. Nova velikost embalaže mora biti v skladu z odmerjanjem in trajanjem zdravljenja, kot je odobreno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
2. Material za primarno pakiranje se ne spremeni.
3. Ostale oblike zdravil morajo ustrezati navodilom za odmerjanje in trajanju zdravljenja, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Utemeljitev nove/obstoječe velikosti embalaže, ki dokazuje, da je nova/obstoječa velikost v skladu s predpisanim odmerjanjem in trajanjem uporabe, kot je odobreno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
3. Izjava, da bodo študije stabilnosti izvedene v skladu z ustreznimi smernicami za zdravila, če bi lahko to vplivalo na parametre stabilnosti. Podatki, ki jih je treba (skupaj s predlaganimi ukrepi) predložiti le, če so zunaj specifikacij.

Opomba: V zvezi z oddelkom B.II.e.5.c) in d) so vlagatelji opozorjeni, da je treba za vsako spremembo „jakosti“ zdravila predložiti vlogo za razširitev.

B.II.e.6 Sprememba katerega koli dela materiala za (primarno) pakiranje, ki ni v stiku s formulacijo končnega zdravila (na primer barva dvižnih zapork, barvni označevalni obročki na ampulah, sprememba ščitnika na igli (uporabljena drugačna plastika))	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba, ki vpliva na podatke o zdravilu	1	1	IA _{IN}
(b) Sprememba, ki ne vpliva na podatke o zdravilu	1	1	IA

Pogoji

1. Sprememba ni povezana z delom materiala za pakiranje, ki vpliva na dostavo, uporabo, varnost ali stabilnost končnega zdravila.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.

B.II.e.7 Sprememba dobavitelja sestavin ovojnine ali pripomočkov (če je naveden v dokumentaciji)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Črtanje dobavitelja	1	1	IA
(b) Nadomestitev ali dodatek dobavitelja	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
(c) Sprememba dobaviteljev pripomočkov za razmik za odmerne inhalatorje			II

Pogoji

1. Sestavina ovojnine ali pripomoček ni črtan.
2. Kakovostna in količinska sestava sestavin ovojnine/pripomočka in specifikacije oblikovanja se ne spremenijo.
3. Specifikacije in metoda kontrole kakovosti so vsaj enakovredne.
4. Metoda in pogoji sterilizacije se ne spremenijo, če je primerno.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Za pripomočke za zdravila za uporabo v humani medicini dokaz o oznaki CE.
3. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij, če je primerno.

B.II.f) *Stabilnost*

B.II.f.1 Sprememba roka uporabnosti ali pogojev shranjevanja končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Skrajšanje roka uporabnosti končnega zdravila			
1. Pakirano za prodajo	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Po prvem odprtju	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Po redčenju ali rekonstituciji	1	1, 2, 3	IA _{IN}
(b) Podaljšanje roka uporabnosti končnega zdravila			
1. Pakirano za prodajo (na podlagi podatkov v realnem času)		1, 2, 3	IB
2. Po prvem odprtju (na podlagi podatkov v realnem času)		1, 2, 3	IB
3. Po redčenju ali rekonstituciji (na podlagi podatkov v realnem času)		1, 2, 3	IB
4. Podaljšanje roka uporabnosti na podlagi ekstrapolacije podatkov o stabilnosti v nasprotju s smernicami ICH (*)			II
5. Podaljšanje obdobja shranjevanja biološkega/ imunološkega zdravila v skladu z odobrenim protokolom o stabilnosti		1, 2, 3	IB
(c) Sprememba pogojev shranjevanja za biološka zdravila, če študije stabilnosti niso bile opravljene v skladu z odobrenim protokolom o stabilnosti			II
(d) Sprememba pogojev shranjevanja končnega zdravila ali razredčenega/rekonstituiranega zdravila		1, 2, 3	IB

Pogoji

1. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali pomislekov glede stabilnosti.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno). To mora vključevati rezultate ustreznih študij stabilnosti v realnem času (ki zajemajo celoten rok uporabnosti), izvedenih v skladu z ustreznimi smernicami o stabilnosti na najmanj dveh pilotnih serijah ¹ končnega zdravila v odobrenem materialu za pakiranje in/ali po prvem odprtju ali rekonstituciji, če je potrebno; če je primerno, je treba vključiti rezultate ustreznega mikrobiološkega preskušanja.

¹ Pilotne serije so sprejemljive na podlagi zaveze, da bo rok uporabnosti preverjen na proizvodnih serijah.

2. Revidirani podatki o zdravilu.
3. Izvod odobrene specifikacije končnega zdravila o izteku roka uporabnosti in po potrebi specifikacij po redčenju/rekonstituciji ali prvem odpiranju.

(*) Opomba: ekstrapolacija se ne uporablja za biološko/imunološko zdravilo.

B.II.g) *Prostor za oblikovanje*

B.II.g.1 Uvedba novega prostora za oblikovanje ali razširitev odobrenega prostora za oblikovanje za končno zdravilo, razen bioloških zdravil, v zvezi z naslednjim	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) En ali več osnovnih postopkov v postopku izdelave končnega zdravila, vključno s posledično medprocesno kontrolo in/ali postopki preskušanja		1, 2, 3	II
(b) Postopki preskušanja za pomožne snovi/intermediate in/ali končno zdravilo		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Rezultati študij o razvoju izdelka in postopka (vključno z oceno tveganja in študijami z več spremenljivkami, če je primerno), ki dokazujejo, da je doseženo sistematično poznavanje lastnosti materiala in parametrov postopkov za pomembne kakovostne lastnosti končnega zdravila.
2. Opis prostora za oblikovanje v obliki preglednice, vključno s spremenljivkami (lastnosti materiala in parametri postopka, če je primerno) in njihovim predlaganim razponom.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.II.g.2 Uvedba protokola za upravljanje sprememb po odobritvi v zvezi s končnim zdravilom	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	II

Dokumentacija

1. Podroben opis predlagane spremembe.
2. Protokol za upravljanje sprememb v zvezi s končnim zdravilom.

B.II.g.3 Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi s končnim zdravilom	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA _{IN}

Pogoji

1. Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi s končnim zdravilom ni posledica nepredvidenih dogodkov ali rezultatov zunaj specifikacije med uveljavitvijo sprememb, opisanih v protokolu.

Dokumentacija

1. Utemeljitev predlaganega črtanja.

B.III CEP/TSE/MONOGRAFIJE

B.III.1 Predložitev novega ali posodobljenega certifikata o ustreznosti Evropski farmakopeji:	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
Za zdravilno učinkovino Za vhodno snov/reagent/intermediat, uporabljen v postopku izdelave zdravilne učinkovine Za pomožno snov			
(a) Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji z ustrežno monografijo Evropske farmakopeje			
1. Nov certifikat že odobrenega izdelovalca	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Posodobljen certifikat že odobrenega izdelovalca	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nov certifikat novega izdelovalca (nadomestitev ali dodatek)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
(b) Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji glede TSE za zdravilno učinkovino/vhodno snov/reagent/intermediat/pomožno snov			
1. Nov certifikat novega ali že odobrenega izdelovalca za zdravilno učinkovino	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nov certifikat novega ali že odobrenega izdelovalca za vhodno snov/reagent/intermediat/pomožno snov	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Posodobljen certifikat že odobrenega izdelovalca	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Pogoji

1. Specifikacije končnega zdravila za sprostitvev in iztek roka uporabnosti se ne spremenijo.
2. Če je primerno, se dodatne specifikacije (Evropske farmakopeje) za nečistote (razen ostankov topil, če so v skladu s programom ICH/VICH) in zahteve, značilne za zdravilo (npr. profili velikosti delcev in polimorfna oblika), ne spremenijo (razen poopravitev).
3. Postopek izdelave zdravilne učinkovine, vhodne snovi/reagenta/intermediata ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere je potrebna ocena podatkov o virusni varnosti.
4. Le za zdravilno učinkovino velja, da se preskuša neposredno pred uporabo, če v certifikatu o ustreznosti Evropski farmakopeji ni vključeno obdobje za ponovno preskušanje ali če podatki, ki utemeljujejo obdobje ponovnega preskušanja, niso navedeni v dokumentaciji.
5. Zdravilna učinkovina/vhodna snov/reagent/intermediat/pomožna snov ni sterilna.
6. Snov ni vključena v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporablja pri živalskih vrstah, dovzetnih za TSE.
7. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini: vir snovi je nespremenjen.
8. Za zdravilne učinkovine rastlinskega izvora: pot izdelave, fizikalna oblika, ekstrakcijsko topilo in razmerje droga: ekstrakt (DER) se ne smejo spremeniti.

Dokumentacija

1. Izvod sedanjega (posodobljenega) certifikata o ustreznosti Evropski farmakopeji.
2. Če se doda mesto izdelave, morajo biti v obrazcu vloge za spremembo jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ izdelovalci, kot je navedeno v oddelku 2.5 (dela IA) obrazca vloge.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD).

4. Če je primerno, dokument, v katerem so navedene informacije o vseh snoveh, za katere veljajo *Navodila o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*, vključno s snovmi, ki se uporabljajo pri izdelavi zdravilne učinkovine/pomožne snovi. Za vsako tako snov je treba vključiti naslednje informacije: ime izdelovalca, vrste in tkiva, iz katerih je snov pridobljena, državo porekla živali ter njeno uporabo.

Za centralizirani postopek je treba te informacije vključiti v posodobljeno preglednico TSE A (in po potrebi B).

5. Za zdravilno učinkovino – izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za izdelavo zdravila, navedene v vlogi, če se zdravilna učinkovina uporablja kot vhodna snov, in izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za izdelavo zdravila, navedene v vlogi kot odgovorne za sproščanje serij. V teh izjavah mora biti navedeno, da izdelovalci zdravilne učinkovine iz vloge delajo v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi. V nekaterih okoliščinah je lahko sprejemljiva ena izjava – glej opombo pod spremembo št. B.II.b.1. Izjava usposobljene osebe je potrebna tudi za izdelavo intermediatov, pri čemer je izjava usposobljene osebe v zvezi z vsemi posodobitvami certifikatov za zdravilne učinkovine in intermediate potrebna le, če so v primerjavi z že registrirano različico certifikata spremenjena dejanska navedena mesta izdelave.

B.III.2 Sprememba zaradi uskladitve z Evropsko farmakopejo ali nacionalno farmakopejo države članice	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba specifikacij predhodne nefarmakopejske snovi zaradi uskladitve z Evropsko farmakopejo ali nacionalno farmakopejo države članice			
1. Zdravilna učinkovina	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Pomožna snov/vhodna snov zdravilne učinkovine	1, 2,4	1, 2, 3, 4, 5	IA
(b) Sprememba zaradi uskladitve s posodobitvijo ustrezne monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
(c) Sprememba specifikacij nacionalne farmakopeje države članice, ki so dodatek k Evropski farmakopeji	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Pogoji

1. Sprememba izključno zaradi uskladitve s farmakopejo.
2. Dodatne specifikacije k farmakopeji v zvezi z lastnostmi, značilnimi za zdravilo, se ne spremenijo (npr. profili velikosti delcev, polimorfna oblika ali npr. biološki preskusi, agregati).
3. Ni znatnih sprememb kakovostnega in količinskega profila nečistot, razen če se specifikacije zaostrijo.
4. Dodatna validacija nove ali spremenjene farmakopejske metode ni potrebna.
5. Za zdravilne učinkovine rastlinskega izvora: pot izdelave, fizikalna oblika, ekstrakcijsko topilo in razmerje droga: ekstrakt (DER) se ne smejo spremeniti.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji ustrezne snovi za vse preskuse v novi specifikaciji.
4. Podatki za dokazovanje ustreznosti monografije za nadzor snovi, npr. primerjava morebitnih nečistot s sporočilom o preglednosti, ki je del monografije.
5. Če je primerno, podatki o analizi serij (v obliki primerjalne preglednice) za dve proizvodni seriji končnega zdravila, ki vsebuje snov, skladno s sedanjo in predlagano specifikacijo ter, če je primerno, tudi primerjalni podatki o profilu raztapljanja končnega zdravila za vsaj eno pilotno serijo. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.

Opomba: Posodobljene monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice ni treba priglasiti pristojnim organom, če se uskladijev s posodobljeno monografijo izvede v šestih mesecih po njeni objavi, v dokumentaciji odobrenega zdravila pa je navedena „sedanja izdaja“.

B.IV Medicinski pripomočki

B.IV.1 Sprememba odmernega pripomočka ali pripomočka za aplikacijo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Dodatek ali nadomestitev pripomočka, ki ni sestavni del primarne ovojnine			
1. Pripomoček z oznako CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Pripomoček brez oznake CE, namenjen le za zdravila za uporabo v veterinarski medicini		1, 3, 4	IB
3. Pripomoček za razmik za odmerne inhalatorje			II
(b) Črtanje pripomočka	4, 5	1, 5	IA _{IN}
(c) Dodatek ali nadomestitev pripomočka, ki je sestavni del primarne ovojnine			II

Pogoji

1. Predlagani odmerni pripomoček mora točno odmeriti potreben odmerek zadevnega zdravila v skladu z odobrenim odmerjanjem, pri čemer morajo biti na voljo rezultati takšnih študij.
2. Novi pripomoček je združljiv z zdravilom.
3. Zaradi spremembe se podatki o zdravilu ne smejo znatno spremeniti.
4. Zdravilo je še vedno mogoče točno odmeriti.
5. Pripomoček za zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni bistven za varnost osebe, ki daje zdravilo.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom, podrobnim načrtom in sestavo snovi ter dobaviteljem pripomočka, če je primerno, in po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Dokaz za oznako CE.
3. Podatki za dokaz točnosti, natančnosti in združljivosti pripomočka.
4. Vzorci novega pripomočka, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
5. Utemeljitev črtanja pripomočka.

Opomba: V zvezi z oddelkom B.IV.1.c) so vlagatelji opozorjeni, da je treba za vsako spremembo, katere posledica je „nova farmacevtska oblika“, predložiti vlogo za razširitev.

B.IV.2 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej v zvezi z odmernim pripomočkom ali pripomočkom za aplikacijo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Razširitev odobrenih specifikacijskih mej, ki znatno vpliva na splošno kakovost pripomočka			II
(d) Črtanje parametra specifikacije, ki znatno vpliva na splošno kakovost pripomočka			II
(e) Dodatek parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB
(f) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)		1, 2, 5	IA

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo.

3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Podatki o vseh novih analiznih metodah in povzetek podatkov o validaciji.
4. Podatki o analizi serij za dve proizvodni seriji za vse preskuse v novi specifikaciji.
5. Utemeljitev/ocena tveganja, ki dokazuje, da je parameter nepomemben.
6. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

B.IV.3 Sprememba postopka preskušanja v zvezi z odmernim pripomočkom ali pripomočkom za aplikacijo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba odobrenega postopka preskušanja	1, 2	1, 2	IA
(b) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)	1, 3	1, 2	IA
(c) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	4	1	IA

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Analizna metoda mora ostati enaka.
3. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
4. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom analizne metodologije in povzetkom podatkov o validaciji.
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanji in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.V. SPREMEMBE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM ZARADI DRUGIH REGULATIVNIH POSTOPKOV

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Vključitev nove, posodobljene ali spremenjene glavne dokumentacije o plazmi v dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (2. korak postopka v zvezi s PMF)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Prva vključitev nove glavne dokumentacije o plazmi, ki vpliva na lastnosti končnega zdravila			II
(b) Prva vključitev nove glavne dokumentacije o plazmi, ki ne vpliva na lastnosti končnega zdravila		1, 2, 3, 4	IB
(c) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o plazmi, če spremembe vplivajo na lastnosti končnega zdravila		1, 2, 3, 4	IB
(d) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o plazmi, če spremembe ne vplivajo na lastnosti končnega zdravila	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Pogoji

1. Posodobljeni ali spremenjeni glavni dokumentaciji o plazmi je bil dodeljen certifikat o skladnosti z zakonodajo Unije v skladu s Prilogo I k Direktivi 2001/83/ES.

Dokumentacija

1. Izjava, da se certifikat PMF in poročilo o oceni v celoti uporabljata za odobreno zdravilo, da je imetnik PMF predložil certifikat PMF, poročilo o oceni in dokumentacijo PMF imetniku dovoljenja za promet z zdravilom (če imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni imetnik PMF) ter da certifikat PMF in poročilo o oceni nadomeščata nekdanjo dokumentacijo PMF za to dovoljenje za promet z zdravilom.
2. Certifikat PMF in poročilo o oceni.
3. Strokovna izjava, v kateri so navedene vse spremembe, uvedene s certificiranim PMF, in je ocenjen njihov morebitni učinek na končna zdravila, vključno z oceno tveganja, značilno za zdravilo.
4. V obrazcu vloge za spremembo mora biti jasno naveden „sedanji“ in „predlagani“ certifikat Evropske agencije za zdravila za PMF (oznaka) v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če je primerno, morajo biti v obrazcu vloge za spremembo jasno navedeni vsi drugi PMF, ki zadevajo zdravilo, čeprav se vloga ne nanaša nanje.

B.V.a.2 Vključitev nove, posodobljene ali spremenjene glavne dokumentacije o antigenu cepiva v dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (2. korak postopka v zvezi z VAMF)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Prva vključitev nove glavne dokumentacije o antigenu cepiva			II
(b) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o antigenu cepiva, če spremembe vplivajo na lastnosti končnega zdravila		1, 2, 3, 4	IB
(c) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o antigenu cepiva, če spremembe ne vplivajo na lastnosti končnega zdravila	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Pogoji

1. Posodobljeni ali spremenjeni glavni dokumentaciji o antigenu cepiva je bil dodeljen certifikat o skladnosti z zakonodajo Unije v skladu s Prilogo I k Direktivi 2001/83/ES.

Dokumentacija

1. Izjava, da se certifikat VAMF in poročilo o oceni v celoti uporabljata za odobreno zdravilo, da je imetnik VAMF predložil certifikat VAMF, poročilo o oceni in dokumentacijo VAMF imetniku dovoljenja za promet z zdravilom (če imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni imetnik VAMF) ter da certifikat VAMF in poročilo o oceni nadomeščata nekdanjo dokumentacijo VAMF za to dovoljenje za promet z zdravilom.
2. Certifikat VAMF in poročilo o oceni.
3. Strokovna izjava, v kateri so navedene vse spremembe, uvedene s certificiranim VAMF, in je ocenjen njihov morebitni učinek na končna zdravila, vključno z oceno tveganja, značilno za zdravilo.
4. V obrazcu vloge za spremembo mora biti jasno naveden „sedanji“ in „predlagani“ certifikat Evropske agencije za zdravila za VAMF (oznaka) v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če je primerno, morajo biti v obrazcu vloge za spremembo jasno navedene tudi vse druge VAMF, ki zadevajo zdravilo, čeprav se vloga ne nanaša nanje.

B.V.b) *Napotitev zadeve*

B.V.b.1 Posodobitev dokumentacije o kakovosti na podlagi odločbe Komisije v skladu s postopkom iz člena 30 ali 31 Direktive 2001/83/ES ali člena 34 ali 35 Direktive 2001/82/ES (postopek napotitve zadeve)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) S spremembo se izvede izid napotitve zadeve (*)		1	IA _{IN}
(b) Uskladitev dokumentacije o kakovosti ni bila del napotitve zadeve, pri čemer je posodobitev namenjena njeni uskladitvi			II

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na zadevno odločbo Komisije.

(*) *Opomba:* Velja, če morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom sprejeti ukrepe, s katerimi državam članicam omogočijo uskladitev z odločbo Komisije v 30 dneh po uradnem obvestilu v skladu s členom 34(3) Direktive 2001/83/ES in členom 38(3) Direktive 2001/82/ES.

B.V.c) *Protokol za upravljanje sprememb*

B.V.c.1 Posodobitev dokumentacije o kakovosti za uveljavitev sprememb na zahtevo Evropske agencije za zdravila/pristojnega nacionalnega organa v skladu z oceno protokola za upravljanje sprememb	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Za uveljavitev spremembe niso potrebni dodatni podporni podatki	1	1, 2, 4	IA _{IN}
(b) Za uveljavitev spremembe so potrebni dodatni podporni podatki		1, 2, 3, 4	IB
(c) Uveljavitev spremembe v zvezi z biološkim/imunološkim zdravilom		1, 2, 3, 4, 5	IB

Pogoji

1. Predlagana sprememba je bila v celoti izvedena v skladu z odobrenim protokolom za upravljanje sprememb, ki zahteva njeno priglasitev takoj po uveljavitvi.

Dokumentacija

- Sklic na odobreni protokol za upravljanje sprememb.
- Izjava, da je sprememba v skladu z odobrenim upravljanjem sprememb in da rezultati študije izpolnjujejo merila sprejemljivosti, določena v protokolu. Poleg tega izjava, da ocena primerljivosti za biološka/imunološka zdravila ni potrebna.
- Rezultati študij, izvedenih v skladu z odobrenim protokolom za upravljanje sprememb.
- Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
- Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine ali končnega zdravila.

C. SPREMEMBE V ZVEZI Z VARNOSTJO, UČINKOVITOSTJO, FARMAKOVIGILANCO

C.I ZDRAVILA ZA UPORABO V HUMANI IN VETERINARSKI MEDICINI

C.I.1 Sprememba povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo po postopku v skladu s členom 30 ali 31 Direktive 2001/83/ES ali členom 34 ali 35 Direktive 2001/82/ES (postopek napotitve zadeve)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zdravilo je zajeto v opredeljenem področju uporabe napotitve zadeve (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
(b) Zdravilo ni zajeto v opredeljenem področju uporabe napotitve zadeve, vendar se s spremembo izvede izid napotitve zadeve, pri čemer imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ne predloži novih dodatnih podatkov		1, 2, 3	IB
(c) Zdravilo ni zajeto v opredeljenem področju uporabe napotitve zadeve, vendar se s spremembo izvede izid napotitve zadeve z novimi dodatnimi podatki, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom		1, 3	II

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na odločbo Komisije v zvezi s priloženim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem ali navodili za uporabo.

2. Izjava, da so predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo v zvezi z zadevnimi oddelki enaki priloženim k odločbi Komisije o postopku napotitve za referenčno zdravilo.
3. Revidirani podatki o zdravilu.

(*) *Opomba:* Velja, če morajo imetniki dovoljenja za promet z zdravilom sprejeti ukrepe, s katerimi državam članicam omogočijo uskladitev z odločbo Komisije v 30 dneh po uradnem obvestilu v skladu s členom 34(3) Direktive 2001/83/ES in členom 38(3) Direktive 2001/82/ES.

C.I.2 Sprememba povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo generičnih/hibridnih/biološko podobnih zdravil po oceni enake spremembe referenčnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Uveljavitev sprememb, za katere imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ne predloži novih dodatnih podatkov		1, 2	IB
(b) Uveljavitev sprememb, ki jih je treba dodatno utemeljiti z novimi dodatnimi podatki, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (npr. primerljivost)			II

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: zahteva Evropske agencije za zdravila/pristojnega nacionalnega organa, če je primerno.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

C.I.3 Uveljavitev sprememb, ki jih je zahtevala Evropska agencija za zdravila/nacionalni pristojni organ po oceni nujnega varnostnega ukrepa, skupine zdravil, redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila, načrta o obvladovanju tveganja, nadaljnega ukrepa/posebne obveznosti, podatkov, predloženih v skladu s členom 45/46 Uredbe (ES) št. 1901/2006, ali sprememb, ki izražajo osrednji povzetek glavnih značilnosti zdravila pristojnega organa	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Uveljavitev dogovorjenih sprememb besedila, za katere imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ne predloži novih dodatnih podatkov		1, 2	IB
(b) Uveljavitev sprememb, ki jih je treba dodatno utemeljiti z novimi dodatnimi podatki, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom			II

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: zahteva Evropske agencije za zdravila/nacionalnega pristojnega organa s priloženim ustreznim poročilom o oceni, če je na voljo.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

Opomba: Imetniki dovoljenj za promet z zdravili morajo takoj, ko so na voljo novi podatki, ki lahko vsebujejo spremembo dovoljenja za promet z zdravilom, te podatke predložiti pristojnim organom kot spremembo in ne smejo čakati na oceno navedenih podatkov na podlagi enega od zgoraj navedenih postopkov.

C.I.4 Spremembe, ki so povezane z znatnimi spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila, zlasti zaradi novih kakovostnih, predkliničnih, kliničnih podatkov ali podatkov o farmakovigilanci	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
C.I.5 Sprememba pravnega statusa zdravila za zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Za generična/hibridna/biološko podobna zdravila po odobreni spremembi pravnega statusa referenčnega zdravila		1, 2	IB
(b) Vse druge spremembe pravnega statusa			II

Dokumentacija			
1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: dokazilo o dovoljenju za spremembo pravnega statusa (npr. sklic na zadevno odločbo Komisije).			
2. Revidirani podatki o zdravilu.			
<i>Opomba:</i> Za nacionalno dovoljena zdravila, odobrena po postopku vzajemnega priznavanja/decentraliziranem postopku, je treba spremembo pravnega statusa obravnavati na nacionalni ravni (in ne prek spremembe po postopku vzajemnega priznavanja).			
C.I.6 Spremembe terapevtskih indikacij	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Dodatek nove ali sprememba odobrene terapevtske indikacije			II
(b) Črtanje terapevtske indikacije			IB
<i>Opomba:</i> Kadar dodatek ali sprememba terapevtske indikacije poteka pri izvedbi izida postopka napotitve zadeve ali sprememb podatkov o generičnem/hibridnem/biološko podobnem zdravilu po oceni enake spremembe referenčnega zdravila, veljata spremembi C.I.1 in C.I.2.			
C.I.7 Črtanje:	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) farmacevtske oblike		1, 2	IB
(b) jakosti		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Izjava, da ostale oblike zdravil ustrezajo navodilom za odmerjanje in trajanju zdravljenja, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.			
2. Revidirani podatki o zdravilu.			
<i>Opomba:</i> Kadar se za posamezno farmacevtsko obliko ali jakost odobri dovoljenje za promet z zdravilom, ki je ločeno od dovoljenja za promet z zdravilom za druge farmacevtske oblike ali jakosti, črtanje farmacevtske oblike ali jakosti ne bo sprememba, ampak preklic dovoljenja za promet z zdravilom.			
C.I.8 Uvedba novega sistema farmakovigilance	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) ki ga ustrezni nacionalni pristojni organ/Evropska agencija za zdravila ni ocenila za drugo zdravilo istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom			II
(b) ki ga je ustrezni nacionalni pristojni organ/Evropska agencija za zdravila ocenila za drugo zdravilo istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (*)		1	IB
Dokumentacija			
1. Nov podroben opis sistema farmakovigilance.			
(*) <i>Opomba:</i> Ta sprememba zajema okoliščine, v katerih je treba uporabnost že ocenjenega sistema farmakovigilance oceniti za nova zadevna dovoljenja za promet z zdravili (npr. ob prenosu dovoljenja za promet z zdravilom).			
C.I.9 Spremembe obstoječega sistema farmakovigilance, kot je opisano v podrobnem opisu sistema farmakovigilance	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba usposobljene osebe za farmakovigilanco	1	1	IA _{IN}
(b) Sprememba kontaktnih podatkov o usposobljeni osebi za farmakovigilanco	1	2	IA _{IN}
(c) Sprememba nadomestnega postopka usposobljene osebe za farmakovigilanco	1	2	IA _{IN}
(d) Sprememba varnostne podatkovne zbirke (npr. uvedba nove varnostne podatkovne zbirke, vključno s prenosom zbirke varnostnih podatkov in/ali analizo in poročanjem v novi sistem)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
(e) Spremembe glavnih pogodbenih dogovorov z drugimi osebami ali organizacijami, ki so vključene v izpolnjevanje obveznosti v zvezi s farmakovigilanco in opisane v podrobnem opisu sistema farmakovigilance, zlasti v primeru podizvajanja elektronskega poročanja za varnostna poročila o posameznih primerih, glavnih podatkovnih zbirk, zaznavanja signalov ali priprave dopolnjenih rednih poročil o varnosti zdravila	1	2	IA _{IN}

(f) Črtanje tem, zajetih v pisnih postopkih, ki opisujejo dejavnosti farmakovigilance	1	2	IA _{IN}
(g) Sprememba mesta, na katerem potekajo dejavnosti farmakovigilance	1	2	IA _{IN}
(h) Druge spremembe podrobnega opisa sistema farmakovigilance, ki ne vplivajo na delovanje sistema farmakovigilance (npr. sprememba glavne lokacije za shranjevanje/arhiviranje, administrativne spremembe, posodobitev kratic, spremembe poimenovanj funkcij/postopkov)	1	2	IA
(i) Spremembe podrobnega opisa sistema farmakovigilance po oceni istega podrobnega opisa sistema farmakovigilance v zvezi z drugim zdravilom istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom	4	2, 3	IA _{IN}

Pogoji

1. Sistem farmakovigilance ostane nespremenjen.
2. Sistem podatkovne zbirke je bil validiran.
3. Prenos podatkov iz drugih sistemov podatkovnih zbirk je bil validiran.
4. Enake spremembe podrobnega opisa sistema farmakovigilance so uvedene za vsa zdravila istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (ista končna različica podrobnega opisa sistema farmakovigilance).

Dokumentacija

1. Najnovejša različica podrobnega opisa sistema farmakovigilance, vključno z (a) povzetkom življenjepisa nove usposobljene osebe za farmakovigilanco, (b) dokazilom o registraciji usposobljene osebe za farmakovigilanco v sistemu EudraVigilance ter (c) novo izjavo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in usposobljene osebe za farmakovigilanco v zvezi z njuno razpoložljivostjo in načinom obveščanja o neželenih učinkih, ki jo podpišeta nova usposobljena oseba za farmakovigilanco in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter ki vključuje kakršne koli druge posledične spremembe, kot je sprememba organizacijske sheme.
2. Najnovejša različica podrobnega opisa sistema farmakovigilance in/ali najnovejša različica dodatkov k posameznemu zdravilu, kjer je primerno. V zvezi s točko (b) predložitev revidirane različice podrobnega opisa sistema farmakovigilance ni potrebna, če kontaktni podatki o usposobljeni osebi za farmakovigilanco prvotno niso bili vključeni v podrobni opis sistema farmakovigilance, pri čemer je treba zagotoviti le obrazec vloge/priglasitev.
3. Sklic na vlogo/postopek in zdravilo, v katerem so bile sprejete spremembe.

Opomba v zvezi s točko (i):

Zaradi ocene podrobnega opisa sistema farmakovigilance, predloženega kot del nove vloge za dovoljenje za promet z zdravilom/razširitve/spremembe, lahko v tem podrobnem opisu sistema farmakovigilance pride do sprememb na zahtevo pristojnega nacionalnega organa/Evropske agencije za zdravila. V tem primeru je mogoče iste spremembe v podrobnem opisu sistema farmakovigilance uvesti v drugih dovoljenjih za promet z zdravili istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom s predložitvijo (združene) spremembe tipa IA_{IN}.

C.II ZDRAVILO ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI – POSEBNE SPREMEMBE

C.II.1 Spremembe, ki se nanašajo na spremembo ali dodatek ciljnih vrst, ki niso namenjene za proizvodnjo hrane	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
C.II.2 Črtanje ciljnih vrst, ki so ali niso namenjene za proizvodnjo hrane	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Črtanje zaradi varnosti			II
(b) Črtanje, ki ni posledica varnosti		1, 2	IB
Dokumentacija			
1. Utemeljitev črtanja ciljnih vrst.			
2. Revidirani podatki o zdravilu.			
C.II.3 Spremembe karence za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
C.II.4 Spremembe, ki se nanašajo na nadomestitev ali dodatek serotipa, seva, antigena ali kombinacije serotipov, sevov ali antigenov za veterinarsko cepivo proti aviarni influenci, slinavki in parkljevki ali boleznim modrikastega jezika	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

C.II.5 Spremembe, ki se nanašajo na nadomestitev seva za veterinarsko cepivo proti influenci konj	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
C.II.6 Spremembe označevanja ali navodil za uporabo, ki niso povezane s povzetkom glavnih značilnosti zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			IB

Opomba: Ta priloga ne obravnava sprememb označevanja ali navodil za uporabo, ki niso povezane s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za zdravila za uporabo v humani medicini, ker člen 63(1) Direktive 2001/83/ES določa poseben postopek priglasitve za takšne spremembe. Ker Direktiva 2001/82/ES ne vsebuje ustrezne določbe za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, so takšne spremembe zajete s to spremembo.

D. PMF/VAMF

D.1 Sprememba imena in/ali naslova imetnika certifikata VAMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA _{IN}

Pogoji

1. Imetnik certifikata VAMF ostane ista pravna oseba.

Dokumentacija

1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime ali naslov.

D.2 Sprememba imena in/ali naslova imetnika certifikata PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA _{IN}

Pogoji

1. Imetnik certifikata PMF ostane ista pravna oseba.

Dokumentacija

1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime ali naslov.

D.3 Sprememba ali prenos trenutnega imetnika certifikata PMF na novega imetnika certifikata PMF, tj. na drugo pravno osebo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Dokumentacija

1. Dokument, ki vključuje identifikacijo (ime in naslov) trenutnega imetnika PMF (prenosnika) in identifikacijo (ime in naslov) osebe, ki se ji prenos odobri (prevzemnik), skupaj s predlaganim datumom izvedbe, ki ga podpišeta obe družbi.
2. Izvod strani najnovejšega certifikata PMF „Certifikat skladnosti glavne dokumentacije o plazmi (PMF) Evropske agencije za zdravila z zakonodajo Skupnosti“.
3. Dokazilo o ustanovitvi novega imetnika (izvleček iz trgovinskega registra in njegov angleški prevod), ki ga podpišeta obe družbi.
4. Potrditev prenosa celotne dokumentacije PMF od prvotnega certificiranja PMF na prevzemnika, ki jo podpišeta obe družbi.
5. Pisno pooblastilo, ki vključuje kontaktne podatke o osebi, odgovorni za sporočanje med pristojnim organom in imetnikom PMF, ki ga podpiše prevzemnik.
6. Pisna zaveza k izpolnitvi vseh (morebitnih) odprtih in preostalih obveznosti, ki jo podpiše prevzemnik.

D.4 Sprememba imena in/ali naslova transfuzijske ustanove, vključno s centri za zbiranje krvi/plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1, 2, 3	IA

Pogoji

1. Transfuzijska ustanova ostane ista pravna oseba.
2. Sprememba je administrativna (npr. združitev, prevzem); sprememba imena transfuzijske ustanove/centra za zbiranje, ob upoštevanju, da transfuzijska ustanova ostane ista.

Dokumentacija

1. Podpisana izjava, da sprememba ne vključuje spremembe sistema kakovosti znotraj transfuzijske ustanove.
2. Podpisana izjava, da se seznam centrov za zbiranje ne spremeni.
3. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.5 Nadomestitev ali dodatek centra za zbiranje krvi/plazme znotraj transfuzijske ustanove, ki je že vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2, 3	IB

Dokumentacija

1. Epidemiološki podatki za virusne označevalce, ki se nanašajo na center za zbiranje krvi/plazme za zadnja tri leta. Izjava, da bodo epidemiološki podatki zagotovljeni ob naslednjih letnih posodobitvah, če gre za nove centre ali če podatki še niso na voljo.
2. Izjava, da center deluje v enakih pogojih kot drugi centri znotraj transfuzijske ustanove, kot je določeno v standardni pogodbi med transfuzijsko ustanovo in imetnikom PMF.
3. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.6 Črtanje ali sprememba statusa (delovanja/nedelovanja) ustanov/centrov za zbiranje krvi/plazme ali preskušanje darovane krvi in zbirov plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1	IA

Pogoji

1. Razlog za črtanje ali spremembo statusa ne sme biti povezan z vprašanjem dobre proizvodne prakse.
2. Ustanove/centri morajo biti v skladu z zakonodajo v zvezi z inšpekcijskimi pregledi v primeru spremembe statusa nedelovanja v status delovanja.

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.7 Dodatek nove transfuzijske ustanove za zbiranje krvi/plazme, ki ni vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.8 Nadomestitev ali dodatek transfuzijskega centra za preskušanje darovane krvi in/ali zbirov plazme znotraj ustanove, ki je že vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Izjava, da se preskušanje izvaja v skladu z enakimi standardnimi postopki delovanja in/ali metodami preskušanja, kot so že bili sprejeti.
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.9 Dodatek nove transfuzijske ustanove za preskušanje darovane krvi in/ali zbirov plazme, ki ni vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.10 Nadomestitev ali dodatek nove transfuzijske ustanove ali centrov za shranjevanje plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Izjava, da center za shranjevanje deluje v skladu z istimi standardnimi postopki delovanja kot že sprejete ustanove.
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.11 Črtanje transfuzijske ustanove ali centrov za shranjevanje plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA
Pogoji			
1. Razlog za črtanje ne sme biti povezan z vprašanjem dobre proizvodne prakse.			
Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.			
D.12 Nadomestitev ali dodatek organizacije, ki se ukvarja s prevozom plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1	IB
Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s seznamom vseh transfuzijskih ustanov, ki uporabljajo to organizacijo za prevoz, povzetkom sistema za zagotavljanje, da se prevoz izvaja pod ustreznimi pogoji (čas, temperatura in skladnost z dobro proizvodno prakso), in potrditvijo, da so pogoji prevoza validirani.			
D.13 Črtanje organizacije, ki se ukvarja s prevozom plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA
Pogoji			
1. Razlog za črtanje ne sme biti povezan z vprašanji dobre proizvodne prakse.			
Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.			
D.14 Dodatek opreme z oznako CE za preskušanje posamezne darovane krvi kot nove opreme za preskušanje ali kot nadomestila za obstoječo opremo za preskušanje	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA
Pogoji			
1. Nova oprema za preskušanje ima oznako CE.			
Dokumentacija			
1. Seznam mest preskušanja, na katerih se oprema uporablja.			
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s posodobljenimi podatki o preskušanju, kot je določeno v „Smernicah o zahtevah v zvezi z znanstvenimi podatki za PMF“.			
D.15 Dodatek opreme brez oznake CE za preskušanje posamezne darovane krvi kot nove opreme za preskušanje ali kot nadomestila za obstoječo opremo za preskušanje	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nova oprema za preskušanje še ni bila odobrena v PMF za noben transfuzijski center za preskušanje darovane krvi			II
(b) Nova oprema za preskušanje je bila odobrena v PMF za druge transfuzijske centre za preskušanje darovane krvi		1, 2	IA
Dokumentacija			
1. Seznam centrov za preskušanje, v katerih se oprema trenutno uporablja, in seznam centrov za preskušanje, v katerih se bo oprema uporabljala.			
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s posodobljenimi podatki o preskušanju, kot je določeno v „Smernicah o zahtevah v zvezi z znanstvenimi podatki za PMF“.			
D.16 Sprememba opreme/metode za preskušanje zbirov plazme (preskušanje protiteles, antigenov ali nukleinskih kislin)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.17 Uvedba ali razširitev postopka zadrževanja plazme pred sproščanjem	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA
Pogoji			
1. Postopek zadrževanja plazme pred sproščanjem je strožji postopek (npr. sproščanje je mogoče le po ponovnem preskušanju darovalcev).			

Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF, vključno z utemeljitvijo uvedbe ali razširitve obdobja zadrževanja plazme pred sproščanjem, seznamom mest, na katerih se izvaja zadrževanje plazme pred sproščanjem, in drevesom odločanja z novimi pogoji v primeru sprememb postopka.			
D.18 Ukinitve ali skrajšanje obdobja zadrževanja plazme pred sproščanjem	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1	IB
Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF.			
D.19 Nadomestitev ali dodatek vsebnikov za kri (npr. vrečk, stekleničk)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Novi vsebniki za kri imajo oznako CE	1, 2	1	IA
(b) Novi vsebniki za kri nimajo oznake CE			II
Pogoji			
1. Vsebnik ima oznako CE.			
2. Merila kakovosti za kri v vsebniku ostanejo nespremenjena.			
Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno z imenom vsebnika, proizvajalcem, specifikacijo antikoagulantne raztopine, potrditvijo oznake CE in imeni transfuzijskih ustanov, v katerih se vsebnik uporablja.			
D.20 Sprememba shranjevanja/prevoza	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) pogoji shranjevanja in/ali prevoza	1	1	IA
(b) najdaljši čas shranjevanja plazme	1, 2	1	IA
Pogoji			
1. Sprememba mora prispevati k strožjim pogojem in biti v skladu z zahtevami Evropske farmakopeje v zvezi s frakcioniranjem človeške plazme.			
2. Najdaljši čas shranjevanja je krajši kot prej.			
Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s podrobnim opisom novih pogojev, potrditvijo validacije pogojev shranjevanja/prevoza in imeni transfuzijskih ustanov, v katerih pride do spremembe (če je potrebno).			
D.21 Uvedba preskušanja virusnih označevalcev, kadar bo ta uvedba znatno vplivala na oceno tveganja za virusno okužbo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.22 Sprememba priprave zbirov plazme (npr. metoda izdelave, velikost zbirov plazme, shranjevanje vzorcev zbirov plazme)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1	IB
Dokumentacija			
1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF.			
D.23 Sprememba ukrepov, ki se sprejmejo, če se naknadno ugotovi, da bi bilo treba darovano kri izključiti iz obdelave (postopek naknadnega pregleda)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II