

II

(Meddelanden)

MEDDELANDEN FRÅN EUROPEISKA UNIONENS INSTITUTIONER,
BYRÅER OCH ORGAN

EUROPEISKA KOMMISSIONEN

Meddelande från kommissionen – detaljerade riktlinjer för de olika kategorierna av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel

(2010/C 17/01)

1. INLEDNING

Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel ⁽¹⁾, (nedan kallad *förordningen om ändringar*), offentliggjordes i *Europeiska unionens officiella tidning* den 12 december 2008. Syftet med förordningen om ändringar är att inrätta en enklare, tydligare och mer flexibel rättslig ram för hanteringen av ändringar av godkännande för försäljning av läkemedelsprodukter, samtidigt som ett högt skydd av människors och djurs hälsa garanteras.

I artiklarna 2 och 3 i förordningen om ändringar och i bilaga II till denna fastställs allmänna regler för typer och klassificering av ändringar. I enlighet med artikel 4.1 a har kommissionen dessutom fått uppgiften att utarbeta detaljerade riktlinjer för de olika ändringskategorierna.

Dessa riktlinjer innehåller följaktligen närmare uppgifter om klassificeringen av ändringar i följande kategorier som definieras i artikel 2 i förordningen om ändringar: mindre ändringar av typ IA, mindre ändringar av typ IB och större ändringar av typ II. Vid behov lämnas även ytterligare upplysningar om de vetenskapliga data som ska inlämnas för specifika ändringar och hur dessa uppgifter ska dokumenteras. Det bör noteras att den allmänna dokumentation som åtföljer alla ansökningar om ändringar av villkoren i ett godkännande för försäljning fastställs i bilaga IV till förordningen om ändringar och i kommissionens riktlinjer för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i kapitlen II, III och IV i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel.

(¹) EUT L 334, 12.12.2008, s. 7.

De definitioner som är relevanta för dessa riktlinjer anges i direktiv 2001/82/EG, direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 726/2004 samt i förordningen om ändringar. I dessa riktlinjer har dessutom *testförfarande* samma betydelse som *analysmetod*, och *gränsvärden* har samma betydelse som *acceptanskriterier*. *Specifikationsparameter* innebär det kvalitetsattribut som fastställs för testförfaranden och gränsvärden, t.ex. dosering, identitet eller vattenhalt. Tillägg eller borttagande av en specifikationsparameter omfattar därför den motsvarande testmetoden och gränsvärdena.

När det krävs en hänvisning till specifika ändringar i dessa riktlinjer ska ändringen i fråga anges enligt följande mönster: X.N.x.n.

- X avser versalen för det kapitel i bilagan till dessa riktlinjer där ändringen anges (t.ex. A, B, C eller D).
- N avser den romerska siffran för det avsnitt i kapitlet där ändringen anges (t.ex. I, II, III).
- x avser bokstaven för underavsnittet i det kapitel där ändringen anges (a, b, c osv.).
- n avser numret för en specifik ändring i bilagan till dessa riktlinjer (1, 2, 3 osv.).

Dessa riktlinjer kommer att uppdateras regelbundet med hänsyn till de rekommendationer som lämnas i enlighet med artikel 5 i förordningen om ändringar samt till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

2. VÄGLEDNING OM KLASSIFICERING AV MINDRE ÄNDRINGAR AV TYP IA, MINDRE ÄNDRINGAR AV TYP IB OCH STÖRRE ÄNDRINGAR AV TYP II

Bilagan till dessa riktlinjer består av fyra kapitel med klassificeringar av följande ändringar: A) administrativa ändringar, B) ändringar av kvaliteten, C) ändringar av ett läkemedels säkerhet och effekt samt säkerhetsövervakning av läkemedel och D) specifika ändringar av en *Plasma Master File* och *Vaccine Antigen Master File*.

I varje kapitel i bilagan ingår följande:

- En förteckning över ändringar som ska klassificeras som mindre ändringar av typ IA eller större ändringar av typ II i enlighet med definitionerna i artikel 2 i förordningen om ändringar och de klassificeringar som anges i bilaga II till förordningen om ändringar. Det anges även vilka mindre ändringar av typ IA som måste anmälas omedelbart i enlighet med artikel 8.1 i förordningen om ändringar.
- En förteckning med exempel på ändringar som ska anses utgöra mindre ändringar av typ IB, i vetskap om att denna kategori är tillämplig enligt artikel 3 i förordningen om ändringar om inget annat anges, och att bilagan till dessa riktlinjer följaktligen inte ska anses innehålla en fullständig förteckning över denna kategori av ändringar.

I bilagan behandlas inte klassificeringar av utvidgade godkännanden eftersom bilaga I till förordningen om ändringar innehåller en fullständig förteckning över sådana godkännanden. Alla ändringar som anges i bilaga I till förordningen om ändringar ska anses utgöra utvidgade godkännanden för försäljning, vilket innebär att inga andra ändringar kan klassificeras som sådana.

Om ett eller flera av de villkor som fastställs i bilagan till dessa riktlinjer för en mindre ändring av typ IA inte uppfylls, kan den berörda ändringen inlämnas som en ändring av typ IB om den inte uttryckligen klassificeras som en större ändring av typ II.

De särskilda uppgifter som ska inlämnas för att bestyrka ändringar av typ IB och typ II beror på den berörda ändringens karaktär. I vissa fall hänvisas till specifika vetenskapliga riktlinjer.

Om en ändring leder till en revidering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln (i dessa riktlinjer gemensamt benämnda som *produktinformation*) ska revideringen anses utgöra en del av den ändringen. I sådana fall måste uppdaterad produktinformation inlämnas som en del av ansökan. Modeller eller prover ska

lämnas i enlighet med *The rules governing medicinal products in the European Community, Volume 2A, Procedures for marketing authorisations; Chapter 7, General information of the Notice to applicants* (Läkemedelsregler inom Europeiska gemenskapen, volym 2A, Förfaranden för godkännanden för försäljning, kapitel 7, Anvisningar för sökande, allmän information) (nedan kallat *kapitel 7 i anvisningar för sökande*) eller efter överenskommelse med referensmedlemsstaten eller läkemedelsmyndigheten från fall till fall.

Uppdateringar av en monografi från Europeiska farmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé behöver inte anmälas till de behöriga myndigheterna om den uppdaterade monografien börjar tillämpas inom sex månader efter offentliggörandet och en hänvisning görs till "aktuell utgåva" i dokumentationen för ett godkänt läkemedel.

Alla ändringar av innehållet i dokumentationen för att bestyrka ett certifikat om tillämplighet för relevant monografi i Europeiska farmakopén (*Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia*) ska inlämnas till Europeiska direktoratet för läkemedelskvalitet och hälsovård (EDQM). Om intyget revideras efter EDQM:s bedömning av en ändring ska alla berörda godkännanden för försäljning uppdateras i enlighet med detta.

När det gäller punkt 1 i del III i bilaga I till direktiv 2001/83/EG ska man vid ändringar av en *Plasma Master File* (nedan kallad PMF) och en *Vaccine Antigen Master File* (nedan kallad VAMF) följa det utvärderingsförfarande för ändringar som anges i förordningen om ändringar. I kapitel D i dessa riktlinjer finns en förteckning över ändringar som är specifika för PMF eller VAMF. Efter slutförd granskning av sådana ändringar måste alla berörda godkännanden för försäljning uppdateras i enlighet med kapitel B.V i dessa riktlinjer. Om dokumentationen om plasma från människa som används som utgångsmaterial för ett läkemedel som framställts ur plasma inte inlämnas som en PMF ska ändringar av detta utgångsmaterial enligt beskrivningen i dokumentationen för godkännandet för försäljning också hanteras i enlighet med denna bilaga.

Hänvisningar i dessa riktlinjer till ändringar av dokumentationen för godkännanden för försäljning innebär att ändringarna utgör tillägg, utbyte eller borttagande om inget annat anges. Om ändringarna av dokumentationen endast rör redaktionella ändringar ska dessa ändringar i regel inte inlämnas som en separat ändring. De kan i stället ingå i den ändring som rör den aktuella delen av dokumentationen. I sådana fall bör en förklaring lämnas om att innehållet i den berörda delen av dokumentationen inte ändras till följd av den redaktionella ändringen.

BILAGA

	<i>Typ av ändring/ändringens tillämpningsområde</i>	<i>Ändring</i>	<i>Sida</i>
A.	ADMINISTRATIVA ÄNDRINGAR	1–7	4
B.	ÄNDRINGAR AV KVALITET		5
I.	Aktiv substans		5
	a) Tillverkning	1–5	5
	b) Kontroll av aktiv substans	1–2	9
	c) Förslutningssystem för behållare	1–3	11
	d) Stabilitet	1	13
	e) Kvalitetssäkrat område (<i>design space</i>)	1–3	13
II.	Slutprodukt		14
	a) Beskrivning och sammansättning	1–6	14
	b) Tillverkning	1–5	18
	c) Kontroll av hjälpämnen	1–4	23
	d) Kontroll av slutprodukten	1–3	25
	e) Förslutningssystem för behållare	1–7	26
	f) Stabilitet	1	30
	g) Kvalitetssäkrat område (<i>design space</i>)	1–3	31
III.	CEP-/TSE-monografier	1–2	32
IV.	Medicintekniska produkter	1–3	34
V.	Ändringar av ett godkännande för försäljning till följd av andra föreskrivande förfaranden		35
	a) PMF/VAMF	1–2	35
	b) Hänskjutande	1	36
	c) Protokoll för hantering av ändringar	1	37
C.	SÄKERHET, EFFEKTIVITET, ÄNDRINGAR AV SÄKERHETSÖVERVAKNING AV LÄKEMEDEL		37
I.	Humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel	1–9	37
II.	Veterinärmedicinska läkemedel – särskilda ändringar	1–6	40
D.	PMF/VAMF	1–23	41

A. ADMINISTRATIVA ÄNDRINGAR

A.1 Ändring av namn och/eller adress för innehavaren av godkännandet för försäljning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1, 2	IA _{IN}
Villkor			
1. Innehavaren av godkännandet ska fortfarande vara samma juridiska person.			
Dokumentation			
1. Ett formellt dokument från ett berört officiellt organ (t.ex. en handelskammare), där det nya namnet eller den nya adressen framgår.			
2. Reviderad produktinformation.			
A.2 Ändring av läkemedlets namn (fantasinamn)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) för produkter med centraliserade godkännanden	1	1, 2	IA _{IN}
b) för produkter med nationella godkännanden		2	IB
Villkor			
1. Emea måste kontrollera det nya namnet och godkänna det.			
Dokumentation			
1. Kopia av Emeas meddelande om godkännande av det nya namnet (fantasinamn).			
2. Reviderad produktinformation.			
A.3 Ändring av namnet på den aktiva substansen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Villkor			
1. Den aktiva substansen ska fortfarande vara densamma.			
2. För veterinärmedicinska läkemedel avsedda för livsmedelsproducerande djur: det nya namnet ska offentliggöras i förordning (EG) nr 470/2009 innan ändringen verkställs.			
Dokumentation			
1. Bevis på godkännande från WHO eller kopia av INN-förteckningen (<i>Internationellt generiskt namn</i>). För växtbaserade läkemedel krävs en förklaring om att namnet överensstämmer med vägledningen om kvalitet på växtbaserade läkemedel (<i>Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products</i>) och med vägledningen om angivelser av växtbaserade material och växtbaserade beredningar i (traditionella) växtbaserade läkemedel (<i>Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in (traditional) herbal medicinal products</i>).			
2. Reviderad produktinformation.			
A.4 Ändring av namn och/eller adress för en tillverkare (även anläggningar för kvalitetskontroll då detta är tillämpligt) eller för en leverantör av en aktiv substans eller utgångsmaterial, reagenser eller intermediärer som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen (där detta anges i produktdokumentationen), och när inget certifikat om Europafarmakopéns tillämplighet ingår i den godkända dokumentationen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1, 2, 3	IA
Villkor			
1. Tillverkningsstället och alla tillverkningsprocesser ska fortfarande vara desamma.			
Dokumentation			
1. Ett formellt dokument från ett berört officiellt organ (t.ex. en handelskammare), där det nya namnet och/eller den nya adressen framgår.			
2. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).			
3. Om ändringen rör namnet på en innehavare av en Active Substance Master File (ASMF), en uppdaterad fullmakt.			
A.5 Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren av det färdiga läkemedlet, inbegripet anläggningar för kvalitetskontroll	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningsatser	1	1, 2	IA _{IN}

b) Övriga tillverkare	1	1, 2	IA
------------------------------	----------	-------------	-----------

Villkor

1. Tillverkningsstället och alla tillverkningsprocesser ska fortfarande vara desamma.

Dokumentation

1. Kopia av ändrat tillverkningstillstånd om sådant finns, eller ett formellt dokument från ett berört officiellt organ (t.ex. en handelskammare eller om en sådan inte finns, en tillsynsmyndighet), där det nya namnet och/eller den nya adressen framgår.
2. I förekommande fall, ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet reviderad produktinformation vid behov.

A.6 Ändring av ATC-kod/ATC vet-kod	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1, 2	IA

Villkor

1. Ändringen är en följd av ett godkännande av eller tillägg till en ATC-kod från WHO/ATC vet-kod.

Dokumentation

1. Bevis på godkännande (från WHO) eller kopia av ATC (vet)-kodförteckningen.
2. Reviderad produktinformation.

A.7 Borttagande av tillverkningsställe (för aktiv substans, intermediär eller färdiga läkemedel, förpackningsställe, tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningsstans, kontrollanläggning för tillverkningsstans eller leverantör av utgångsmaterial, reagenser eller intermediärer [när dessa anges i dokumentationen])	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1, 2	1, 2	IA

Villkor

1. Minst ett tillverkningsställe/en tillverkare med tidigare godkännande måste finnas kvar och måste utföra samma funktion som det/de tillverkningsställe/n eller den/de tillverkare som berörs av borttagandet.
2. Borttagandet får inte bero på allvarliga brister i tillverkningen.

Dokumentation

1. I ansökan om ändring ska "godkända" och "föreslagna" tillverkare tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 (del IA) i ansökan.
2. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet reviderad produktinformation vid behov.

B. ÄNDRINGAR AV KVALITET**B.I AKTIV SUBSTANS****B.I.a Tillverkning**

B.I.a.1 Ändring av tillverkaren av utgångsmaterial/reagens/intermediär som används i tillverkningsprocessen av den aktiva substansen eller ändring av tillverkaren (i tillämpliga fall även anläggningar för kvalitetskontroll) av den aktiva substansen, och när certifikat om Europafarmakopéns tillämplighet inte ingår i den godkända dokumentationen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Den föreslagna tillverkaren ingår i samma läkemedelskoncern som den godkända tillverkaren	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Införande av en ny tillverkare av den aktiva substansen som stöds av en ASMF			II

c) Den föreslagna tillverkaren tillämpar en väsentligt annorlunda syntesväg eller tillverkningsvillkor, som kan leda till betydande ändringar av kvalitetsegenskaperna hos den aktiva substansen, t.ex. kvalitativ och kvantitativ föroreningsprofil som kräver kvalifikation, eller fysikalisk-kemiska egenskaper som påverkar biotillgängligheten			II
d) Ny leverantör av material för vilken utredning krävs angående virussäkerhet och/eller TSE-risk			II
e) Ändringen rör en biologiskt aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediär som används i tillverkningen av ett biologiskt/immunologiskt läkemedel			II
f) Ändringar av förfaranden för kvalitetskontroll för utbyte eller tillägg av en aktiv substans eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningsatser	2, 4	1, 5	IA

Villkor

1. För utgångsmaterial och reagenser är specifikationerna (t.ex. kontroller under tillverkningsprocessen och analysmetoder för alla material) identiska med dem som redan är godkända. För intermediärer och aktiva substanser är specifikationerna (t.ex. kontroller under tillverkningsprocessen och analysmetoder för alla material), framställningsmetoden (t.ex. satsstorlek) och detaljerad syntesväg identiska med dem som redan är godkända.
2. Den aktiva substansen är inte en biologisk/immunologisk substans eller en steril produkt.
3. Om material av humant eller animaliskt ursprung används i tillverkningsprocessen använder inte tillverkaren någon ny leverantör för vilken utredning krävs angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av *Vägledningen om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur*.
4. Metodöverföringen från det gamla till det nya tillverkningsstället eller testlaboratoriet har slutförts.

Dokumentation

1. I förekommande fall, ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. En förklaring från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall om att syntesvägen (när det gäller växtbaserade läkemedel ska framställningsmetod, geografiskt ursprung, produktion av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocess anges) samt förfarandena och specifikationerna för kvalitetskontroll av aktiva substanser och utgångsmaterial/reagenser/intermediärer i tillverkningsprocessen av den aktiva substansen (i förekommande fall) är desamma som de som redan är godkända.
3. Antingen ett TSE-certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet för nya materialkällor eller i förekommande fall dokumenterade bevis för att den specifika källan till TSE-riskmaterialet har genomgått en tidigare bedömning av den behöriga myndigheten och befunnits uppfylla aktuell utgåva av *Vägledningen om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur*. Följande uppgifter ska lämnas: namn på tillverkaren, de djurslag och vävnader som materialet är ett derivat av, ursprungsland för de djur som använts, deras användning samt tidigare godkännande. Vid centraliserade förfaranden ska denna information föras in i en uppdaterad TSE-tabell A (och B i förekommande fall).
4. Analysuppgifter från tillverkningsatser (i jämförande tabellformat) av minst två tillverkningsatser (minsta pilotstorlek) av den aktiva substansen från redan godkända och föreslagna tillverkare/tillverkningsställen.
5. I ansökan om ändring ska redan "godkända" och "föreslagna" tillverkare tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 (del IA) i ansökan.
6. En försäkran som utfärdas av en kvalificerad person (Qualified Person, QP) för varje innehavare av ett godkännande som anges i ansökan när den aktiva substansen används som utgångsmaterial, och en försäkran som utfärdas av en kvalificerad person för varje innehavare av ett godkännande som anges som ansvarig för frisläppande av tillverkningsatser i ansökan. I försäkran ska det anges att den aktiva substans som tillverkaren/tillverkarna hänvisar till i ansökan behandlas i enlighet med de detaljerade riktlinjerna om god tillverkningssed för utgångsmaterial. En enda försäkran kan godtas under vissa omständigheter – se anmärkningen under ändring nr B.II.b.1.
7. I förekommande fall, ett åtagande från tillverkaren av den aktiva substansen om att informera innehavaren av godkännandet för försäljning om eventuella ändringar av tillverkningsprocessen, specifikationerna och testförfarandena för den aktiva substansen.

B.I.a.2 Ändringar i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Större ändring i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen som kan ha en väsentlig inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller verkan			II
c) Ändringen rör en biologisk/immunologisk substans eller användning av en annan substans med kemiskt ursprung i tillverkningen av ett biologiskt/immunologiskt läkemedel och har inte samband med ett protokoll			II
d) Ändringen rör ett växtbaserat läkemedel och något av följande ändras: geografisk källa, tillverkningsväg eller produktion			II
e) Mindre ändring av den "stängda" delen av en Active Substance Master File		1, 2, 3, 4	IB

Villkor

- Den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen och de fysikalisk-kemiska egenskaperna påverkas inte negativt.
- Syntesvägen är oförändrad, dvs. intermediärerna är desamma, och inga nya reagenser, katalysatorer eller medel används i processen. När det gäller växtbaserade läkemedel är det geografiska ursprunget, produktionen av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocessen desamma.
- Specifikationerna för den aktiva substansen eller intermediärerna är desamma.
- Ändringen beskrivs utförligt i den öppna delen ("sökandens del") av en Active Substance Master File i förekommande fall.
- Den aktiva substansen är inte en biologisk/immunologisk substans.
- Ändringen avser inte den geografiska källan, tillverkningsvägen eller produktionen av ett växtbaserat läkemedel.
- Ändringen rör inte den "stängda" delen av en Active Substance Master File.

Dokumentation

- Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel) och godkänd Active Substance Master File (i förekommande fall), som ska innehålla en direkt jämförelse av den redan godkända och den nya processen.
- Analysuppgifter från tillverkningsstater (i jämförande tabellformat) av minst två tillverkningsstater (minsta pilotstorlek) som tillverkats enligt den redan godkända och den föreslagna processen.
- Kopia av godkända specifikationer för den aktiva substansen.
- En försäkran från innehavaren av godkännandet för försäljning, eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, om att den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen eller de fysikalisk-kemiska egenskaperna inte har ändrats, att syntesvägen är oförändrad och att specifikationerna för den aktiva substansen och intermediärerna är desamma.

Anm.: När det gäller B.I.a.2.b för kemiska aktiva substanser innebär detta att det inte finns några väsentliga ändringar av syntesvägen eller tillverkningsvillkoren som kan leda till att viktiga kvalitetsegenskaper hos den aktiva substansen ändras, t.ex. kvalitativ och/eller kvantitativ föroreningsprofil som kräver kvalificering eller fysikalisk-kemiska egenskaper som påverkar biotillgängligheten.

B.I.a.3 Ändring i satsstorlek (inbegripet storleksintervall för sats) för en aktiv substans eller intermediär	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Upp till ett tiofaldigande av den nu godkända satsstorleken	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Minskning av satsstorlek	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Ändringen kräver en bedömning av jämförbarheten hos en biologisk/immunologisk aktiv substans			II
d) Upp till ett tiofaldigande av den nu godkända satsstorleken		1, 2, 3, 4	IB

e) Skalan för en biologisk/immunologisk aktiv substans ökas/minskas utan att processen ändras (t.ex. duplicering av linje)		1, 2, 3, 4	IB
--	--	------------	----

Villkor

1. Eventuella ändringar av tillverkningsmetoder är enbart sådana som är nödvändiga på grund av den ökade eller minskade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek.
2. Det ska finnas testresultat från minst två tillverkningssatser som följer specifikationerna för den föreslagna satsstorleken.
3. Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.
4. Ändringen påverkar inte processens reproducerbarhet negativt.
5. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.
6. Specifikationerna för den aktiva substansen/intermediärerna är desamma.
7. Den aktiva substansen är inte steril.
8. Den nu godkända satsstorleken godkändes inte via en ändring av typ IA.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Satsnumren för de testade satserna har den föreslagna satsstorleken.
3. Analysuppgifter från tillverkningsatser (i jämförande tabellformat) av minst en tillverkningsats av den aktiva substansen eller intermediärerna i förekommande fall, som tillverkats i både de redan godkända och i de föreslagna storlekarna. Analysuppgifter från nästföljande två fullständiga tillverkningsatser ska finnas tillgängliga på begäran och rapporteras av innehavaren av godkännandet för försäljning om specifikationerna ligger utanför de fastställda specifikationerna (med förslag till åtgärder).
4. Kopia av godkända specifikationer för den aktiva substansen (och intermediärer i förekommande fall).
5. En försäkran från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, om att ändringarna av tillverkningsmetoder enbart är sådana som är nödvändiga på grund av den ökade eller minskade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek, att ändringen inte påverkar processens reproducerbarhet negativt, att ändringen inte är en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller beror på problem med hållbarheten och att specifikationerna för den aktiva substansen/intermediärerna är desamma.

B.I.a.4 Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av den aktiva substansen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av de gränsvärden som gäller för tillverkningsprocessen	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Tillägg av nya processkontroller och gränsvärden	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Borttagande av processkontroller utan betydelse	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Utvidgande av godkända gränsvärden för processkontroller som kan ha en väsentlig inverkan på den övergripande kvaliteten på den aktiva substansen			II
e) Borttagande av en processkontroll som kan ha en väsentlig inverkan på den övergripande kvaliteten på den aktiva substansen			II
f) Tillägg eller utbyte av en processkontroll till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 6	IB

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.
3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna processkontroller.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder som inte nämns i farmakopén och valideringsdata i förekommande fall.
4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av den aktiva substansen för alla specifikationsparametrar.
5. Motivering/riskbedömning från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, som visar att parametern inte är av betydelse.
6. Motivering från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, beträffande den nya processkontrollen och de nya gränsvärdena.

B.I.a.5 Ändring av den aktiva substansen i ett säsongsvaccin, pre-pandemiskt vaccin eller pandemivaccin mot influensa hos människor	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ersättning av en stam/stammar i ett säsongsvaccin, pre-pandemiskt vaccin eller pandemivaccin mot influensa hos människor			II

B.I.b Kontroll av aktiv substans

B.I.b.1 Ändring av specifikationsparametrar och/eller gränsvärden för en aktiv substans/utgångsmaterial/intermediär/reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer för läkemedel som är underställda officiellt frisläppande av tillverkningssatser	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen med motsvarande testmetod	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Borttagande av en specifikationsparameter som kan ha en väsentlig inverkan på den övergripande kvaliteten på den aktiva substansen och/eller det färdiga läkemedlet			II
f) Ändring utanför de godkända gränsvärdena för specifikationen för den aktiva substansen			II
g) Utvidgande av de godkända gränsvärdena för specifikationen för utgångsmaterial/intermediärer, som kan ha en väsentlig inverkan på den övergripande kvaliteten på den aktiva substansen och/eller det färdiga läkemedlet			II
h) Tillägg eller utbyte (förutom biologiska eller immunologiska substanser) av en specifikationsparameter till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.
5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta gäller inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).
7. Ändringen berör inte en genotoxisk förorening.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.
4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av den aktiva substansen för alla specifikationsparametrar.
5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om det färdiga läkemedlets frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningssats av pilotstorlek som innehåller den aktiva substansen och uppfyller den redan godkända och den föreslagna specifikationen. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.
6. Motivering/riskbedömning från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, som visar att parametern inte är av betydelse.
7. Motivering från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, beträffande den nya specifikationsparametern och gränsvärdena.

B.I.b.2 Ändring av ett testförfarande för en aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediär som används i tillverkningsprocessen för en aktiv substans	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Borttagande av ett testförfarande för en aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediär, om ett alternativt testförfarande redan är godkänt	7	1	IA
c) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg) för en reagens, som inte har en väsentlig inverkan på den övergripande kvaliteten på den aktiva substansen	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Ändring (utbyte) av en biologisk/immunologisk/immunokemisk testmetod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans, t.ex. peptidmönster, glukosmönster osv.			II
e) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg) för en aktiv substans eller utgångsmaterial/intermediär		1, 2	IB

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.
2. Inga ändringar har gjorts av de totala gränsvärdena för föroreningar, och inga okvalificerade föroreningar upptäcks.
3. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).
4. Testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).
5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
6. Den aktiva substansen är inte en biologisk/immunologisk substans.
7. Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte tillagts genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden, en sammanfattning av valideringsuppgifterna samt reviderade specifikationer för föroreningar (om detta är tillämpligt) ska ingå.
2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.I.c Förslutningssystem för behållare

B.I.c.1 Ändring av den aktiva substansens primärförpackning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Kvalitativ och/eller kvantitativ sammansättning	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Kvalitativ och/eller kvantitativ sammansättning av sterila och/eller icke-frusna biologiska/immunologiska aktiva substanser			II
c) Flytande aktiva substanser (icke-sterila)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Villkor

1. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste vara minst likvärdigt med det godkända materialet med avseende på relevanta egenskaper.
2. Relevanta stabilitetsundersökningar enligt kraven från den internationella harmoniseringskonferensen om tekniska krav för registrering av humanläkemedel (nedan kallad ICH) har påbörjats. Relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek, och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata vid tidpunkten för genomförandet. Om det föreslagna förpackningsmaterialet är mer resistent än den befintliga förpackningen behöver sökanden emellertid inte förfoga över tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata ännu. Dessa undersökningar måste ha slutförts, och uppgifterna ska omedelbart lämnas till den behöriga myndigheten om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens/omtestningstidens utgång (med förslag till åtgärder).
3. Sterila, flytande och biologiska/immunologiska aktiva substanser är undantagna.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Lämpliga uppgifter om den nya förpackningen (t.ex. jämförande uppgifter om permeabilitet för syrgas, koldioxid, fukt) med en bekräftelse av att materialet uppfyller tillämpliga farmakopékrav eller krav i unionslagstiftningen om material och produkter av plast avsedda att komma i kontakt med livsmedel.
3. I förekommande fall måste bevis lämnas för att det inte förekommer någon ömsesidig påverkan mellan innehållet och förpackningsmaterialet (t.ex. att det inte förekommer migration av beståndsdelar i det föreslagna materialet till innehållet och att inga beståndsdelar i produkten kommer in i förpackningen), med en bekräftelse av att materialet uppfyller tillämpliga farmakopékrav eller krav i unionslagstiftningen om material och produkter av plast avsedda att komma i kontakt med livsmedel.
4. En försäkran från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer). I förekommande fall, att sökanden vid tidpunkten för verkställandet förfogade över minsta tillämpliga tillfredsställande hållbarhetsdata och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).
5. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH-riktlinjerna och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).
6. I förekommande fall, en jämförelse av alla godkända och föreslagna specifikationer för primärförpackningen.

B.I.c.2 Ändring av specifikationsparametrar och/eller gränsvärden för den aktiva substansens primärförpackning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen med motsvarande testmetod	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föräldrad parameter)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Tillägg eller utbyte av en specifikationsparameter till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 6	IB

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring), om detta inte har bedömts tidigare och beslutats som en del av en uppföljningsåtgärd.
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen av förpackningsmaterialet eller under lagringen av den aktiva substansen.
3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.
5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.
4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser av primärförpackningen för alla specifikationsparametrar.
5. Motivering/riskbedömning från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, som visar att parametern inte är av betydelse.
6. Motivering från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, beträffande den nya specifikationsparametern och de nya gränsvärdena.

B.I.c.3 Ändring i testförfarandet för den aktiva substansens primärförpackning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Borttagande av ett testförfarande om ett alternativt testförfarande redan är godkänt	5	1	IA

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.
2. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).
3. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
4. Den aktiva substansen/slutprodukten är inte en biologisk/immunologisk substans eller produkt.
5. Det finns fortfarande ett testförfarande registrerat för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte tillagts genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden och en sammanfattning av valideringsuppgifterna ska ingå.
2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.I.d Stabilitet

B.I.d.1 Ändring av den tid efter vilken en reanalys av den aktiva substansen ska genomföras/ändring av lagringstid eller lagringsföreskrifter för den aktiva substansen när inget certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet som omfattar reanalystiden ingår i den godkända dokumentationen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Reanalystid/lagringstid			
1. Förkortning av reanalystiden	1	1, 2, 3	IA
2. Förlängning av reanalystiden som görs på grundval av extrapolering av stabilitetsuppgifter som inte överensstämmer med ICH-riktlinjerna (*)			II
3. Förlängning av lagringstiden för en biologisk/immunologisk aktiv substans som inte överensstämmer med ett godkänt stabilitetsprotokoll			II
4. Förlängning eller införande av en reanalystid/lagringstid som understöds av realtidsuppgifter		1, 2, 3	IB
b) Lagringsföreskrifter			
1. Ändring till strängare lagringsföreskrifter för den aktiva substansen	1	1, 2, 3	IA
2. Ändring av lagringsföreskrifterna för biologiska/immunologiska aktiva substanser, när stabilitetsundersökningar inte har utförts i enlighet med ett godkänt stabilitetsprotokoll			II
3. Ändring av lagringsföreskrifterna för den aktiva substansen		1, 2, 3	IB

Villkor

1. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på problem med hållbarheten.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). Följande ska också ingå: resultat av lämpliga stabilitetsundersökningar i realtid som har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer om stabilitet på minst två tillverkningsstanser (tre tillverkningsstanser för biologiska substanser) av pilotstorlek eller industriell storlek av den aktiva substansen i det godkända förpackningsmaterialet, och som omfattar varaktigheten för tillämplig reanalystid eller tillämpliga lagringsföreskrifter.
2. Bekräftelse av att stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna ska visa att redan godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls.
3. Kopia av godkända specifikationer för den aktiva substansen.

(*) Anm.: Reanalystid är inte tillämpligt på biologiska/immunologiska aktiva substanser.

B.I.e Kvalitetssäkrat område (design space)

B.I.e.1 Införande av ett nytt kvalitetssäkrat område (design space) eller utvidgande av ett godkänt sådant för den aktiva substansen, som rör följande:	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) En enhetsoperation i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen, inbegripet resulterande processkontroller och/eller testförfaranden.		1, 2, 3	II
b) Testförfaranden för utgångsmaterial/reagenser/intermediärer och/eller den aktiva substansen.		1, 2, 3	II

Dokumentation

1. Det kvalitetssäkrade området har utvecklats i enlighet med tillämpliga vetenskapliga riktlinjer i EU och internationellt. Resultat från undersökningar om produkt-, process och analysutveckling (t.ex. måste den ömsesidiga påverkan mellan de olika parametrar som bildar det kvalitetssäkrade området undersökas, inbegripet riskbedömning och multivariata analyser i förekommande fall). Undersökningarna ska i tillämpliga fall visa att en systematisk mekanistisk förståelse av materialattributen och processparametrarna när det gäller den aktiva substansens centrala kvalitetsattribut har nåtts.
2. Beskrivning av det kvalitetssäkrade området i tabellform, inbegripet variabler (materialattribut och processparametrar i förekommande fall) samt föreslagna intervaller.
3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.I.e.2 Införande av ett protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet beträffande den aktiva substansen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2	II

Dokumentation

1. Detaljerad beskrivning av den föreslagna ändringen.
2. Protokoll för hantering av ändringar beträffande den aktiva substansen.

B.I.e.3 Borttagande av ett protokoll för hantering av godkända ändringar beträffande den aktiva substansen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA _{IN}

Villkor

1. Borttagandet av protokollet för hantering av godkända ändringar beträffande den aktiva substansen får inte vara en följd av oförutsedda händelser eller specifikationsresultat under genomförandet av den/de ändring(ar) som beskrivs i protokollet.

Dokumentation

1. Motivering av det föreslagna borttagandet.

B.II SLUTPRODUKT**B.II.a Beskrivning och sammansättning**

B.II.a.1 Ändring eller tillägg av prägling som avtryck, relief eller annan märkning, inbegripet utbyte eller tillsats av bläck för produktmärkning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ändring av prägling som avtryck, relief eller annan märkning	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Ändring av tablett med skåra som är avsedd att delas i lika stora doser		1, 2, 3	IB

Villkor

1. Specifikationerna vid frisläppandet och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (förutom utseendet).
2. Nya bläcksorter för märkning måste följa tillämplig läkemedelslagstiftning.
3. Skårorna är inte ämnade för uppdelning i lika stora doser.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En detaljerad ritning eller skriftlig beskrivning av det redan godkända och det nya utseendet, inbegripet reviderad produktinformation i förekommande fall, ska ingå.
2. Prover på slutprodukten i tillämpliga fall (se anvisningar för sökande, krav på produktprover i medlemsstaterna).
3. Resultat av lämpliga tester inom ramen för Europeiska farmakopén som visar att egenskaper/korrekt dosering är likvärdiga.

B.II.a.2 Ändring av behållarens utseende eller dimensioner eller av läkemedelsformen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Tabletter, kapslar, suppositorier och vagitorier med omedelbar frisättning	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Magsaftresistenta läkemedel, läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning samt tabletter med skåra som är avsedda att delas i lika stora doser		1, 2, 3, 4, 5	IB

Villkor

1. I förekommande fall ska frisättningsprofilen för den ändrade produkten vara jämförbar med den tidigare profilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sonderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten.
2. Specifikationerna vid frisläppandet och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (förutom dimensionerna).
3. Den kvalitativa eller kvantitativa sammansättningen och den genomsnittliga vikten är desamma.
4. Ändringen rör inte en tablett med skåra som är avsedd att delas i lika stora doser.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet en detaljerad ritning av den godkända och den föreslagna situationen, samt reviderad produktinformation vid behov.
2. Jämförande uppgifter om det färdiga läkemedlets frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverknings-sats av pilotstorlek med det godkända och föreslagna utseendet (inga väsentliga skillnader beträffande jämförbarheten, se relevanta riktlinjer [humanläkemedel eller veterinärmedicinska läkemedel] för biotillgänglighet). Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sonderfallstiden godtas.
3. Motivering för att inte inlämna en ny bioekvivalensundersökning enligt relevanta riktlinjer (humanläkemedel eller veterinärmedicinska läkemedel) för biotillgänglighet.
4. Prover på slutprodukten i tillämpliga fall (se anvisningar för sökande, krav på produktprover i medlemsstaterna).
5. Resultat av lämpliga tester inom ramen för Europeiska farmakopén som visar att egenskaper/korrekt dosering är likvärdiga.

B.II.a.3 Ändringar av sammansättningen (hjälpämne) i det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ändring av systemet för färg- eller smakämnen			
1. Tillägg, borttagande eller utbyte	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Ökning eller minskning	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Biologiska veterinärmedicinska läkemedel för oral användning, för vilka färg- eller smakämnet är av betydelse för upptaget hos den djurart som medlet är avsett för			II
b) Övriga hjälpämnen			
1. Eventuella mindre justeringar av det färdiga läkemedlets kvantitativa sammansättning med avseende på hjälpämnen	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kvalitativa eller kvantitativa ändringar av ett eller flera hjälpämnen som kan ha en väsentlig inverkan på läkemedlets säkerhet, kvalitet eller verkan			II
3. Ändring som berör ett biologiskt/immunologiskt läkemedel			II
4. Eventuella nya hjälpämnen som innebär användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virus-säkerhet eller TSE-risk			II

5. Ändring som stöds av en bioekvivalensundersökning			II
6. Utbyte av ett enda hjälpämne mot ett jämförbart hjälpämne med samma funktionsegenskaper och på en liknande nivå		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Villkor

1. Ingen ändring av läkemedelsformens funktionella egenskaper, t.ex. sönderfallstid eller frisättningsprofil.
2. Eventuella mindre justeringar av sammansättningen för att den totala vikten ska vara densamma ska göras med användning av ett hjälpämne som redan utgör en huvudkomponent i det färdiga läkemedlets sammansättning.
3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande utseende/luft/smak, och då detta är tillämpligt, genom borttagande eller tillägg av ett identifikationstest.
4. Stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer) och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts på minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek eller industriell storlek. Sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata (vid tiden för genomförandet för ändringar av typ IA och vid tidpunkten för anmälan för ändringar av typ IB) och stabilitetsprofilen liknar den redan godkända situationen. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). Dessutom ska stabiliteten vid ljusexponering testas då detta är tillämpligt.
5. Eventuella nya komponenter ska följa tillämpliga direktiv (t.ex. direktiv 94/36/EG och direktiv 2008/128/EG för färgämnen som används i livsmedel och direktiv 88/388/EEG för smakämnen).
6. Eventuella nya komponenter innehåller inte material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av *Vägledningen om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur*.
7. I förekommande fall, ändringen ska inte påverka differentieringen mellan läkemedlets olika styrkor och har inte en negativ inverkan på acceptansen av smaken hos läkemedel avsedda för små barn.
8. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare profilen (inga väsentliga skillnader beträffande jämförbarheten, se relevanta riktlinjer [humanläkemedel eller veterinärnärprodukter] för biotillgänglighet). Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten.
9. Ändringen beror inte på stabilitetsproblem och/eller får inte leda till eventuella säkerhetsproblem, dvs. differentiering mellan olika styrkor.
10. Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet identifieringsmetod för eventuella nya färgämnen i förekommande fall, samt reviderad produktinformation vid behov.
2. En försäkran om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer). I förekommande fall, att sökande vid tidpunkten för genomförandet förfogade över minsta tillämpliga tillfredsställande hållbarhetsdata och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).
3. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH-riktlinjerna och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).
4. Prover på det färdiga läkemedlet i förekommande fall (se anvisningar för sökande, krav på produktprover i medlemsstaterna).
5. Antingen ett TSE-certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet för eventuella nya komponenter av animaliskt ursprung som är mottagliga för TSE eller, i förekommande fall, dokumenterade bevis för att den specifika källan till TSE-riskmaterialet har genomgått en tidigare bedömning av den behöriga myndigheten och befunnits uppfylla aktuell utgåva av *Vägledningen om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur*. Följande uppgifter ska lämnas för varje sådant material: namn på tillverkaren, de djurslag och vävnader som materialet är ett derivat av, ursprungsland för de djur som använts och deras användning.

Vid centraliserade förfaranden ska denna information föras in i en uppdaterad TSE-tabell A (och B i förekommande fall).

6. I förekommande fall, uppgifter som visar att det nya hjälpämnet inte inverkar på testmetoderna i specifikationerna för det färdiga läkemedlet.
7. En motivering av ändringen/valet av hjälpämnen osv. ska ges, som stöds av lämpligt farmaceutiskt utvecklingsarbete (inklusive stabilitetsaspekter och antimikrobiellt konserverande i förekommande fall).
8. För fasta dosformer ska jämförande uppgifter om frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek av det färdiga läkemedlet i den nya och gamla sammansättningen, lämnas. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.
9. Förklaring om varför inte en ny bioekvivalensundersökning inlämnas enligt aktuell utgåva av vägledningen om forskning om biotillgänglighet och bioekvivalens (*Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*).
10. För veterinärmedicinska läkemedel avsedda för användning hos livsmedelsproducerande djur ska bevis inlämnas för att hjälpämnet har klassificerats i enlighet med artikel 14.2 c i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 av den 6 maj 2009 om gemenskapsförfaranden för att fastställa gränsvärden för farmakologiskt verk samma ämnen i animaliska livsmedel samt om upphävande av rådets förordning (EEG) nr 2377/90 och ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004. Om inga sådana bevis inlämnas ska sökande lämna en förklaring om att hjälpämnet inte har farmakologisk aktivitet vid den dos som administreras till det djurslag som medlet är avsett för.

B.II.a.4 Ändrad drageringsvikt för orala tabletter eller ändrad vikt för kapselhöljen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Orala läkemedel i fast form	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Magsaftresistenta läkemedelsformer och läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning där dragering är en avgörande faktor för frisättningsmekanismen			II

Villkor

1. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare produktprofilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten.
2. Dragering är inte en avgörande faktor för frisättningsmekanismen.
3. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet har endast uppdaterats beträffande vikt och dimensioner, i förekommande fall.
4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningsstanser av pilotstorlek eller industriell storlek, och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata vid tiden för genomförandet. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. En försäkran om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer). I förekommande fall, att den sökande vid tidpunkten för verkställandet förfogade över minsta tillämpliga tillfredsställande hållbarhetsdata och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). I tillämpliga fall ska även ett fotostabilitetstest göras.

B.II.a.5 Ändring av koncentrationen hos ett parenteralt läkemedel med engångsdos (engångsanvändning), där mängden aktiv substans per enhetsdos (dvs. styrkan) är densamma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
B.II.a.6 Borttagande av den lösliga/förtunnande behållaren från förpackningen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2	IB

Dokumentation

1. Motivering av borttagandet, inbegripet en redogörelse för alternativa metoder för att få fram den lösliga/förtunnande substans som krävs för en säker och effektiv användning av läkemedlet.
2. Reviderad produktinformation.

B.II.b Tillverkning

B.II.b.1 Utbyte eller tillägg av tillverkningsställe för en del av eller hela tillverkningsprocessen för det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Sekundärt förpackningsställe	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) Primärt förpackningsställe	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Anläggning där någon/några tillverkningsprocess/er sker, förutom frisläppande av tillverknings-satser, kontroll av tillverknings-satser samt sekundära förpackningar för biologiska/immunologiska läkemedel			II
d) Anläggning som kräver en inledande eller en produkt-specifik inspektion			II
e) Anläggning där någon/några tillverkningsprocess/er sker, förutom frisläppande av tillverknings-satser, kontroll av tillverknings-satser samt primära och sekundära förpackningar för icke-sterila läkemedel		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Anläggning där någon/några tillverkningsprocess/er sker, förutom frisläppande av tillverknings-satser, kontroll av tillverknings-satser samt sekundära förpackningar för sterila läkemedel som tillverkats med en aspektisk metod, förutom biologiska/immunologiska läkemedel		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Villkor

- En tillfredsställande kontroll ska ha utförts under de senaste tre åren av ett kontrollorgan i en av EES-medlemsstaterna eller i ett land som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverknings-sed (GMP) med EU.
- Tillverkningsstället har vederbörligt tillstånd (att tillverka den läkemedelsform eller det läkemedel som berörs).
- Läkemedlet är inte en steril produkt.
- I förekommande fall, t.ex. för suspensioner och emulsioner, att det finns en valideringsplan, eller att det har gjorts en validering enligt gällande protokoll av tillverkningen vid det nya tillverkningsstället omfattande minst tre tillverknings-satser av produktionsstorlek.
- Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.

Dokumentation

- Bevis för att det föreslagna tillverkningsstället har vederbörligt tillstånd att tillverka den läkemedelsform eller det läkemedel som berörs, dvs. följande:

För ett tillverkningsställe inom EES – en kopia på det gällande tillverkningsstillståndet. En hänvisning till EudraGMP-databasen är tillräcklig när den offentliga versionen har lagts ut.

För ett tillverkningsställe i ett land utanför EES som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverknings-sed (GMP) med EU – ett GMP-certifikat som utfärdats inom de tre senaste åren av berörd myndighet.

För ett tillverkningsställe i ett land utanför EES som inte har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverknings-sed (GMP) med EU – ett GMP-certifikat som utfärdats inom de tre senaste åren av berörd myndighet i en av EES-medlemsstaterna. En hänvisning till EudraGMP-databasen är tillräcklig när den offentliga versionen har lagts ut.

- I förekommande fall ska satsnummer, motsvarande satsstorlek och tillverkningsdatum för de satser (≥ 3) som används i valideringen samt valideringsuppgifter anges eller valideringsprotokoll (system) inlämnas.
- I ansökan om ändring ska "godkända" och "föreslagna" tillverkare av det färdiga läkemedlet tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 (del IA) i ansökan.
- Kopia av godkända specifikationer vid frisläppandet av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden.
- Analysuppgifter från en tillverknings-sats och två satser av pilotstorlek som simulerar tillverkningsprocessen (eller två tillverknings-satser) samt jämförande uppgifter om de tre senaste satserna från det tidigare tillverkningsstället. Analysuppgifter från nästföljande två fullständiga tillverknings-satser ska finnas tillgängliga på begäran eller rapporteras om specifikationerna ligger utanför (med förslag till åtgärder).

6. För halvfasta och flytande sammansättningar där den aktiva substansen förekommer i en icke-upplöst form krävs lämpliga valideringsuppgifter, inbegripet mikroskopbilder av partikelstorleksprofiler och morfologi.
7. i) Om det nya tillverkningsstället använder den aktiva substansen som utgångsmaterial krävs en förklaring från en kvalificerad person (Qualified Person, QP) vid tillverkningsstället som ansvarar för frisläppandet av satser om att den aktiva substansen har tillverkats i enlighet med unionens detaljerade riktlinjer om god tillverkningsssed för utgångsmaterial.
- ii) Om det nya tillverkningsstället är beläget inom EES och använder den aktiva substansen som utgångsmaterial krävs också en förklaring från en kvalificerad person vid tillverkningsstället som ansvarar för frisläppandet av satser om att den aktiva substansen har tillverkats i enlighet med unionens detaljerade riktlinjer om god tillverkningsssed för utgångsmaterial.
8. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
9. Om tillverkningsstället och det primära förpackningsstället inte är desamma ska förhållandena vid transport och bulk-lagring anges och valideras.

Anmärkning: Vid ändringar av tillverkningsställen eller nya tillverkningsställen i ett land utanför EES som inte har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningsssed med EU, tillråds innehavare av godkännande för försäljning att rådfråga de behöriga myndigheterna innan anmälan inges och lämna uppgifter om eventuella tidigare EES-inspektioner under de senaste 2–3 åren och/eller eventuella planerade EES-inspektioner, inbegripet inspektionsdatum, inspekterad produktkategori, tillsynsmyndighet och annan relevant information. Detta underlättar för tillsynsmyndigheten i en av medlemsstaterna att anordna en GMP-inspektion om detta blir nödvändigt.

QP-förklaringar om aktiva substanser

Innehavare av godkännande för försäljning får endast använda aktiva substanser som har tillverkats i enlighet med avtalet om ömsesidigt erkännande av god tillverkningsssed för utgångsmaterial. Samtliga innehavare som använder den berörda aktiva substansen som utgångsmaterial förväntas därför inlämna en förklaring. Eftersom den kvalificerade personen har det övergripande ansvaret för certifieringen av varje tillverkningsssats krävs dessutom en ytterligare förklaring från denna person när anläggningen för frisläppande av tillverkningsssatser är en annan plats än ovannämnda tillverkningsställe.

I många fall berörs endast en innehavare av godkännande för försäljning, och då krävs endast en förklaring. När fler än en innehavare berörs kan en enda förklaring som undertecknats av en kvalificerad person godtas i stället för flera olika förklaringar. Detta godtas på följande villkor:

Det måste framgå tydligt att förklaringen har undertecknats av alla berörda kvalificerade personer.

Parterna måste ingå ett tekniskt avtal enligt kapitel 7 i GMP-vägledningen, och den kvalificerade person som inlämnar förklaringen måste vara den person som anges som särskilt ansvarig för att se till att tillverkaren/tillverkarna av den aktiva substansen uppfyller GMP-kraven. Observera att sådana arrangemang är underställda inspektion av behöriga myndigheter.

Sökande påminns om att innehavare av godkännande för försäljning bland sina anställda måste ha en kvalificerad person som uppfyller behörighetskraven i enlighet med artikel 41 i direktiv 2001/83/EG och artikel 45 i direktiv 2001/82/EG och som har sitt säte inom EES. Förklaringar från anställda hos tillverkare i tredjeländer, inbegripet dem som har sitt säte i MRA-partnerländer, godtas därför inte.

I enlighet med artikel 46a.1 i direktiv 2001/83/EG och artikel 50a.1 i direktiv 2001/82/EG omfattar *tillverkning* hela eller delar av tillverkning, import, uppdelning, förpackning eller emballering innan substansen blandas i ett läkemedel, inbegripet omförpackning eller ommärkning om detta görs av en distributör.

När det gäller blod eller blodkomponenter krävs ingen förklaring eftersom dessa är underställda kraven i direktiv 2002/98/EG.

B.II.b.2 Ändring av frisläppningsförfarande för tillverkningsssatser och kvalitetskontroll av det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Utbyte eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningsssatser	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Utbyte eller tillägg av ansvarig tillverkare för frisläppande av tillverkningsssatser			
1. Exklusive kontroll/testning av tillverkningsssatser	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Inklusive kontroll/testning av tillverkningsssatser	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Inklusive kontroll/testning av tillverkningsssatser för ett biologiskt/immunologiskt läkemedel, när en av de testmetoder som utförs vid den anläggningen är en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod			II

Villkor

1. Den tillverkare som är ansvarig för frisläppandet av tillverkningsssatser ska ha sitt säte inom EES.
2. Tillverkningsstället ska vara godkänt.
3. Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.
4. Metodöverföringen från det gamla till det nya tillverkningsstället eller testlaboratoriet har slutförts.

Dokumentation

1. För ett tillverkningsställe inom EES: en kopia av tillverkningstillståndet ska bifogas. Om inget tillverkningstillstånd finns ska ett intyg om överensstämmelse med GMP bifogas som utfärdats inom de senaste tre åren av behörig myndighet.

För ett tillverkningsställe utanför EES i ett land som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed med EU: ett GMP-intyg som utfärdats inom de senaste tre åren av behörig myndighet. Om inget sådant avtal finns: ett GMP-intyg som utfärdats inom de senaste tre åren av en behörig EU/EES-myndighet.

2. I ansökan om ändring ska "godkända" och "föreslagna" tillverkare av det färdiga läkemedlet tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 (del IA) i ansökan.
3. Endast för centraliserat förfarande: i förekommande fall, kontaktuppgifter för ny kontaktperson inom EES för defekter och återkallande av produkter.
4. En förklaring från en kvalificerad person vid tillverkningsstället som ansvarar för godkännandet av satser om att den/de tillverkare av den aktiva substansen som avses i godkännandet för försäljning tillverkar den aktiva substansen i enlighet med de detaljerade riktlinjerna om god tillverkningssed för utgångsmaterial. En enda försäkran kan godtas under vissa omständigheter – se anmärkningen under ändring nr B.II.b.1.
5. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.II.b.3 Ändring av tillverkningsprocessen för det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av tillverkningsprocessen för läkemedelsformer i fast form för oralt intag med omedelbar frisättning eller orala lösningar	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Större ändringar av en tillverkningsprocess som kan inverka väsentligt på läkemedlets kvalitet, säkerhet och verkan			II
c) Läkemedlet är ett biologiskt/immunologiskt läkemedel, och ändringen kräver en bedömning av jämförbarhet			II
d) Införande av en slutsteriliseringsmetod som inte är en standardmetod			II
e) Införande av översatsning eller ökande av den översatsning som används för den aktiva substansen			II
f) Mindre ändring av tillverkningsprocessen för en vattenbaserad oral suspension		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Villkor

1. Ingen ändring av den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen eller de fysikalisk-kemiska egenskaperna.
2. Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt eller växtbaserat läkemedel.
3. Tillverkningsprincipen, inbegripet de enskilda tillverkningsstegen, är desamma, t.ex. processintermediärer. Inga ändringar av de lösningsmedel som används i tillverkningsprocessen.
4. Den registrerade processen måste kontrolleras genom relevanta processkontroller. Inga ändringar (utvidgande eller borttagande av gränsvärden) krävs för dessa kontroller.
5. Specifikationerna för det färdiga läkemedlet eller intermediärerna är desamma.
6. Den nya processen ska ge en produkt som beträffande kvalitet, säkerhet och verkan i alla avseenden är identisk med den tidigare.
7. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningsplats av pilotstorlek eller industriell storlek, och den sökande har minst tre månaders hållbarhetsdata. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet en direkt jämförelse mellan den godkända processen och den nya processen.

2. Halvfasta eller flytande läkemedelsformer där den aktiva substansen förekommer i icke-upplöst form: lämplig validering av ändringen, inbegripet mikroskopiska bilder av partiklar för att kontrollera synliga ändringar i morfologi, samt jämförbara uppgifter om storleksfördelning som tagits fram genom en lämplig metod.
3. För läkemedel i fast dosform: uppgifter om frisättningsprofilen för en representativ tillverkningsats och jämförande uppgifter om de tre senaste satserna från den tidigare processen. Uppgifter om nästföljande två fullständiga tillverkningssatser ska finnas tillgängliga på begäran eller rapporteras om specifikationerna ligger utanför (med förslag till åtgärder). Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.
4. Motivering för att inte inlämna en ny bioekvivalensundersökning enligt relevanta riktlinjer (humanläkemedel eller veterinärnärprodukter) för biotillgänglighet.
5. Valideringsuppgifter ska lämnas om steriliseringsprocessen har ändrats.
6. Kopia av godkända specifikationer vid frisläppandet av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden.
7. Analysuppgifter från tillverkningsatser (i jämförande tabellformat) för minst en tillverkningsats (minsta pilotstorlek) som tillverkats enligt den redan godkända och den föreslagna processen. Analysuppgifter från tillverkningsatser för nästföljande två fullständiga tillverkningsatser ska finnas tillgängliga på begäran och rapporteras av innehavaren av godkännandet för försäljning om specifikationerna ligger utanför (med förslag till åtgärder).
8. Förklaring om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer) och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts på minst en tillverkningsats av pilotstorlek eller industriell storlek. Den sökande ska ha minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata vid tidpunkten för anmälan, och stabilitetsprofilen ska likna den redan godkända situationen. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

B.II.b.4 Ändring i satsstorlek (inklusive storleksintervall) för det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Upp till ett tiofaldigande jämfört med godkänd satsstorlek	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Minskning till tiofaldigande	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Ändringen kräver en bedömning av jämförbarheten hos ett biologiskt/immunologiskt läkemedel			II
d) Ändringen rör alla andra läkemedelsformer som tillverkas med komplexa tillverkningsprocesser			II
e) Mer än ett tiofaldigande av satsstorleken jämfört med den godkända satsstorleken för omedelbar frisättning		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Skalan för ett biologiskt/immunologiskt läkemedel ökas/minskas utan att processen ändras (t.ex. duplicering av linje)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Villkor

1. Ändringen påverkar inte läkemedlets reproducerbarhet eller enhetlighet.
2. Ändringen avser enbart läkemedelsformer av standardtyp för oralt intag med omedelbar frisättning och icke-sterila flytande läkemedelsformer.
3. Eventuella ändringar av tillverkningsmetod och/eller processkontroller är enbart sådana som varit nödvändiga på grund av förändringar av satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av annan storlek.
4. Det finns en valideringsplan eller det har gjorts en validering av tillverkningen enligt gällande protokoll, omfattande minst tre tillverkningssatser av den föreslagna nya storleken i enlighet med tillämpliga riktlinjer.
5. Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.
6. Ändringen får inte vara ett resultat av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på stabilitetsproblem.
7. Den godkända satsstorleken godkändes inte via en typ IA-ändring.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

2. Analysuppgifter från tillverkningsseter (i jämförande tabellformat) för minst en tillverkningsset som tillverkats i både de redan godkända och de föreslagna storlekarna. Analysuppgifter från nästföljande två fullständiga tillverkningsseter ska finnas tillgängliga på begäran och rapporteras av innehavaren av godkännandet för försäljning om specifikationerna ligger utanför (med förslag till åtgärder).
3. Kopia av godkända specifikationer vid frisläppandet av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden.
4. I tillämpliga fall ska satsnummer, motsvarande satsstorlek och tillverkningsdatum för de seter (≥ 3) som används i valideringen anges eller valideringsprotokoll (system) inlämnas.
5. Valideringsresultaten ska lämnas.
6. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH-riktlinjerna och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst en tillverkningsset av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). För biologiska/immunologiska läkemedel: en förklaring om att en bedömning av jämförbarheten inte krävs.

B.II.b.5 Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av de gränsvärden som gäller för processkontroller	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Tillägg av nya tester och gränsvärden	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Borttagande av ett processtest utan betydelse	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Borttagande av ett processtest som kan ha en väsentlig inverkan på den övergripande kvaliteten på det färdiga läkemedlet			II
e) Utökande av de godkända IPC-gränsvärdena, som kan ha en väsentlig inverkan på den övergripande kvaliteten på det färdiga läkemedlet			II
f) Tillägg eller utbyte av ett processtest till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.
3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.
5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta gäller inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna processtester och gränsvärden.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.
4. Analysuppgifter från två tillverkningsseter (tre tillverkningsseter för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av det färdiga läkemedlet för alla specifikationsparametrar.
5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om det färdiga läkemedlets frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningsset av pilotstorlek som tillverkats genom användning av de godkända och nya processtesterna. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.
6. Motivering/riskbedömning som visar att parametern inte är av betydelse.
7. Förklaring av det nya processtestet samt gränsvärden.

B.II.c Kontroll av hjälpämnen

B.II.c.1 Ändring av specifikationsparametrarna och/eller gränsvärdena för ett hjälpämne	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen med motsvarande testmetod	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Ändring utanför de godkända specifikationsgränserna			II
e) Borttagande av en specifikationsparameter som kan ha en väsentlig inverkan på det färdiga läkemedlets övergripande kvalitet			II
f) Tillägg eller utbyte (förutom biologiska eller immunologiska läkemedel) av en specifikationsparameter till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.
3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.
5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).
7. Ändringen berör inte en genotoxisk förorening.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.
4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska hjälpämnen) av hjälpämnet för alla specifikationsparametrar.
5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om det färdiga läkemedlets frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningssats av pilotstorlek som innehåller hjälpämnet och uppfyller den godkända och den föreslagna specifikationen. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.
6. Motivering för att inte inlämna en ny bioekivalensundersökning enligt relevanta riktlinjer (humanläkemedel eller veterinärnärprodukter) för biotillgänglighet om detta är tillämpligt.
7. Motivering/riskbedömning som visar att parametern inte är av betydelse.
8. Motivering beträffande den nya specifikationsparametern samt gränsvärden.

B.II.c.2 Ändring av testförfarandet för ett hjälpämne	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändringar av ett godkänt testförfarande	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Borttagande av ett testförfarande om ett alternativt testförfarande redan har godkänts	5	1	IA
c) Ersättning av en biologisk/immunologisk/immunokemisk testmetod eller en metod där en biologisk reagens används			II

d) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg)		1, 2	IB
--	--	-------------	-----------

Villkor

- Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.
- Inga ändringar har gjorts av de totala gränsvärdena för föroreningar, och inga okvalificerade föroreningar upptäcks.
- Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonnyp eller metod).
- Testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).
- Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte tillagts genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

- Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden, en sammanfattning av valideringsuppgifterna och reviderade specifikationer för föroreningar (om detta är tillämpligt) ska ingå.
- Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.II.c.3 Ändring av ursprunget för hjälpämne eller reagens med TSE-risk	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Från ett material med TSE-risk till ett vegetabiliskt eller syntetiskt material			
1. Hjälpämne eller reagens som inte används vid tillverkningen av en biologisk/immunologisk aktiv substans eller ett färdigt biologiskt/immunologiskt läkemedel	1	1	IA
2. Hjälpämne eller reagens som används vid tillverkningen av en biologisk/immunologisk aktiv substans eller ett färdigt biologiskt/immunologiskt läkemedel		1, 2	IB
b) Ändring eller införande av ett material med TSE-risk eller utbyte av ett material med TSE-risk från ett annat material med TSE-risk som inte omfattas av ett TSE-intyg om lämplighet			II

Villkor

- Specifikationerna rörande frisläppandet av hjälpämnet och det färdiga läkemedlet samt under hållbarhetstiden ska vara desamma.

Dokumentation

- Förklaring från tillverkaren eller innehavaren av godkännandet för försäljning om att materialet endast är av vegetabiliskt eller syntetiskt ursprung.
- Ekvivalensundersökning av materialen och inverkan på tillverkningen av slutmaterialet samt på det färdiga läkemedlets reaktioner (t.ex. frisättningsegenskaper).

B.II.c.4 Ändring av syntes eller återvinning av hjälpämne som inte ingår i en farmakopé (och som beskrivs i dokumentationen)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av syntes eller återvinning av hjälpämne som inte ingår i en farmakopé	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Inverkan på specifikationerna eller ändring av hjälpämnets fysikalisk-kemiska egenskaper som kan påverka det färdiga läkemedlets kvalitet			II
c) Hjälpämnet är en biologisk/immunologisk substans			II

Villkor

1. Syntesvägen och specifikationerna är identiska. Ingen ändring av den kvalitativa eller kvantitativa föroreningsprofilen (förutom lösningsmedelsrester, på villkor att de är kontrollerade i enlighet med (V)ICH-gränsvärdena), eller av de fysikalisk-kemiska egenskaperna.
2. Adjuvanser är undantagna.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Analysuppgifter från tillverkningsatser (i jämförande tabellformat) för minst två tillverkningsatser (av pilotstorlek) av hjälpämnet som tillverkats enligt både den gamla och den nya processen.
3. I förekommande fall ska jämförande uppgifter om frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningsatser (av pilotstorlek) av den färdiga produkten i den nya och gamla sammansättningen lämnas. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.
4. Kopia av godkända och nya (i förekommande fall) specifikationer för hjälpämnet.

B.II.d *Kontroll av slutprodukten*

B.II.d.1 Ändring av specifikationsparametrar och/eller gränsvärden för det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Skärpning av gränsvärden för specifikationer för läkemedel som är underställda officiellt frisläppande av tillverkningsatser	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen med motsvarande testmetod	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Ändring utanför de godkända gränsvärdena för specifikationen			II
f) Borttagande av en specifikationsparameter som kan ha en väsentlig inverkan på det färdiga läkemedlets övergripande kvalitet			II
g) Tillägg eller utbyte (förutom biologiska eller immunologiska läkemedel) till en specifikationsparameter till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.
3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.
5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans.
7. Ändringen berör inte en genotoxisk förorening.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av det färdiga läkemedlet för alla specifikationsparametrar.
5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om det färdiga läkemedlets frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverknings-sats av pilotstorlek som innehåller den aktiva substansen och uppfyller den godkända och den föreslagna specifikationen. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.
6. Motivering/riskbedömning som visar att parametern inte är av betydelse.
7. Motivering/riskbedömning beträffande den nya specifikationsparametern samt gränsvärdena.

B.II.d.2 Ändring av testförfarandet för det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Borttagande av ett testförfarande om en alternativ testmetod redan är godkänd	4	1	IA
c) Utbyte av en immunologisk/immunokemisk testmetod eller en metod där en biologisk reagens används			II
d) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet ersättning eller tillägg)		1, 2	IB

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.
2. Inga ändringar har gjorts av de totala gränsvärdena för föroreningar, och inga okvalificerade föroreningar upptäcks.
3. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).
4. Testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden, en sammanfattning av valideringsuppgifterna och reviderade specifikationer för föroreningar (om detta är tillämpligt) ska ingå.
2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.II.d.3 Ändringar beträffande införande av frisläppande i realtid eller parametriskt frisläppande i tillverkningen av det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II

Dokumentation

B.II.e Förslutningssystem för behållare

B.II.e.1 Ändring av det färdiga läkemedlets primärförpackning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Kvalitativ och kvantitativ sammansättning			
1. Fasta läkemedelsformer	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Halvfasta och icke-sterila flytande läkemedelsformer		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterila läkemedel och biologiska/immunologiska läkemedel			II
4. Ändringen rör en mindre skyddande förpackning och har samband med ändringar av lagringsförhållanden och/eller minskad hållbarhet			II

b) Typ av behållare			
1. Fasta, halvfasta och icke-sterila läkemedelsformer		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterila läkemedelsformer och biologiska/immunologiska läkemedel			II

Villkor

1. Ändringen avser endast samma typ av förpackning/typ av behållare (t.ex. byte från en blisterförpackning till en annan).
2. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste, beträffande relevanta egenskaper, vara minst likvärdigt med det tidigare.
3. Relevanta stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats, och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek. Den sökande ska ha minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata vid tidpunkten för genomförandet. Om det föreslagna förpackningsmaterialet är mer resistent än den befintliga förpackningen, t.ex. en tjockare blisterförpackning, behöver sökanden emellertid inte förfoga över tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata ännu. Dessa undersökningar måste ha slutförts, och uppgifterna ska omedelbart lämnas till den behöriga myndigheten om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Lämpliga uppgifter om den nya förpackningen (t.ex. jämförande uppgifter om permeabilitet för syrgas, koldioxid, fukt).
3. I förekommande fall måste bevis lämnas för att det inte förekommer någon ömsesidig påverkan mellan innehållet och förpackningsmaterialet (t.ex. att det inte förekommer migration av beståndsdelar i det föreslagna materialet till innehållet och att inga beståndsdelar i produkten kommer in i förpackningen), med en bekräftelse av att materialet uppfyller tillämpliga farmakopékrav eller krav i unionsslagstiftningen om material och produkter av plast avsedda att komma i kontakt med livsmedel.
4. En försäkran om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer). I förekommande fall, att den sökande vid tidpunkten för genomförandet förfogade över minst tre månaders tillfredsställande hållbarhetsdata och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).
5. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH-riktlinjerna och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).
6. I förekommande fall, en jämförande tabell över alla godkända och föreslagna specifikationer för primärförpackningen.
7. Prov på den nya behållaren/förlutningen om detta är tillämpligt (se anvisningar för sökande, krav på produktprover i medlemsstaterna/Emea).

Ann.: När det gäller B.II.e.1.b påminns sökande om att en ansökan om förlängning måste inlämnas för alla ändringar som leder till en ny läkemedelsform.

B.II.e.2 Ändring av specifikationsparametrar och/eller gränsvärden för det färdiga läkemedlets primärförpackning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen med motsvarande testmetod	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Tillägg eller utbyte av en specifikationsparameter till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 6	IB

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.
3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.
4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser av primärförpackningen för alla specifikationsparametrar.
5. Motivering/riskbedömning som visar att parametern inte är av betydelse.
6. Motivering beträffande den nya specifikationsparametern samt gränsvärdena.

B.II.e.3 Ändring av testförandet för det färdiga läkemedlets primärförpackning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Borttagande av ett testförfarande om ett alternativt testförfarande redan är godkänt	5	1	IA

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.
2. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).
3. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
4. Den aktiva substansen/slutprodukten är inte biologisk/immunologisk.
5. Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte tillagts genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden och en sammanfattning av valideringsuppgifterna ska ingå.
2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.II.e.4 Ändring av behållarens eller förslutningens utseende eller dimensioner (primärförpackning)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Icke-sterila läkemedel	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Ändringen av utseende eller dimensioner avser en väsentlig del av förpackningsmaterialet som avsevärt kan påverka det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller stabilitet			II
c) Sterila läkemedel		1, 2, 3, 4	IB

Villkor

1. Ingen ändring av behållarens kvalitativa eller kvantitativa materialsammansättning.
2. Ändringen avser inte en väsentlig del av förpackningsmaterialet som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.
3. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym ska stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer ha påbörjats och tillämpliga stabilitetsparametrar ha bedömts på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek (tre för biologiska/immunologiska läkemedel) eller industriell storlek. Den sökande ska ha minst tre månaders hållbarhetsdata (sex månader för biologiska/immunologiska läkemedel). Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och att berörda myndigheter omedelbart kommer att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet en beskrivning, en detaljerad ritning och materialsammansättning för behållaren eller förslutningen, samt reviderad produktinformation vid behov.
2. Prover på den nya behållaren/förslutningen i tillämpliga fall (se anvisningar för sökande, krav på produktprover i medlemsstaterna).
3. Revalideringsundersökningar har gjorts för sterila produkter som slutsteriliserats. Numren på de satser som används i revalideringsundersökningarna ska anges i förekommande fall.
4. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym ska en förklaring lämnas om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH-riktlinjerna har påbörjats med (angivelse av satsnummer). I förekommande fall, att den sökande förfogade över minsta tillämpliga tillfredsställande hållbarhetsdata vid tidpunkten för verkställandet för ändringar av typ IA och vid tidpunkten för anmälan för ändringar av typ IB, och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Berörda myndigheter kommer omedelbart att informeras om specifikationerna ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

B.II.e.5 Ändring av förpackningsstorlek för det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ändring av antalet enheter (t.ex. tabletter eller ampuller) per förpackning			
1. Ändring som ligger inom ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Ändring som ligger utanför ramen för tidigare godkända förpackningsstorlekar		1, 2, 3	IB
b) Borttagande av förpackningsstorlek/ar	3	1, 2	IA
c) Ändring av fyllnadsvikt/fyllnadsvolym för sterila parenterala flerdosläkemedel (eller parenterala läkemedel med engångsdos/engångsanvändning) och biologiska/immunologiska parenterala flerdosläkemedel			II
d) Ändring av fyllnadsvikt/fyllnadsvolym för icke-parenterala flerdosläkemedel (eller parenterala läkemedel med engångsdos/engångsanvändning)		1, 2, 3	IB

Villkor

1. Nya förpackningsstorlekar ska följa de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén.
2. Materialet i primärförpackningen ska vara detsamma.
3. Den eller de återstående produktpresentationerna måste överensstämma med de anvisningar om dosering och behandlingstid som anges i produktresumén.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), samt reviderad produktinformation vid behov.
2. Motivering för den nya/återstående förpackningsstorleken, som visar att den nya/återstående storleken överensstämmer med de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén.
3. Förklaring om att stabilitetsundersökningar kommer att utföras enligt tillämpliga riktlinjer för produkter där stabilitetsparametrarna kan påverkas. Uppgifterna ska endast rapporteras om specifikationerna ligger utanför (med förslag till åtgärder).

Anm.: För B.II.e.5.c och d påminns sökande om att en ansökan om förlängning måste inlämnas för eventuella ändringar av läkemedlets "styrka".

B.II.e.6 Ändring av någon del av det (primära) förpackningsmaterial som inte kommer i kontakt med det färdiga läkemedlet (t.ex. färgen på en flip off-förslutning, färgkodade ringar på ampuller, ändring av nålskydd [byte av plastmaterial])	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ändring som påverkar produktinformationen	1	1	IA _{IN}
b) Ändring som inte påverkar produktinformationen	1	1	IA

Villkor

1. Ändringen avser inte en väsentlig del av förpackningsmaterialet som påverkar det färdiga läkemedlets administrering, användning, säkerhet eller hållbarhet.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), samt reviderad produktinformation vid behov.

B.II.e.7 Ändring av leverantör av förpackningskomponenter eller hjälpmedel (om dessa nämns i dokumentationen)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Borttagande av leverantör	1	1	IA
b) Utbyte eller tillägg av leverantör	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Alla ändringar av leverantörer av spacer för inhalation via dosaerosol			II

Villkor

1. Inga förpackningskomponenter eller hjälpmedel tas bort.
2. Den kvalitativa och kvantitativa sammansättningen av förpackningskomponenter/hjälpmedel är densamma, och specifikationerna för utformning är desamma.
3. Specifikationerna och kvalitetskontrollmetoden är minst likvärdiga med de tidigare.
4. I förekommande fall är steriliseringsmetod och steriliseringsförhållanden oförändrade.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. För hjälpmedel för humanläkemedel krävs bevis på CE-märkning.
3. I förekommande fall, en jämförande tabell över godkända och föreslagna specifikationer.

B.II.f *Stabilitet*

B.II.f.1 Ändring av hållbarhetstid eller lagringsförhållanden för det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Förkortning av det färdiga läkemedlets hållbarhetstid			
1. I obruten förpackning	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Efter öppnande	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Efter spädning eller blandning	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Förlängning av det färdiga läkemedlets hållbarhetstid			
1. I obruten förpackning (stött av realtidsuppgifter)		1, 2, 3	IB
2. Efter öppnande (stött av realtidsuppgifter)		1, 2, 3	IB
3. Efter spädning eller blandning (stött av realtidsuppgifter)		1, 2, 3	IB
4. Förlängning av hållbarhetstiden grundad på extrapolering av stabilitetsuppgifter som inte överensstämmer med ICH-riktlinjerna (*)			II
5. Förlängning av lagringstiden för ett biologiskt/immunologiskt läkemedel enligt ett godkänt stabilitetsprotokoll		1, 2, 3	IB
c) Ändring av lagringsförhållandena för biologiska läkemedel när stabilitetsundersökningar inte har utförts enligt ett godkänt stabilitetsprotokoll			II
d) Ändring av lagringsförhållandena för det färdiga läkemedlet eller den spädda/blandade produkten		1, 2, 3	IB

Villkor

1. Ändringen får inte vara ett resultat av oförutsedda händelser under tillverkningen eller bero på stabilitetsproblem.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). Följande upplysningar ska ingå: resultat av lämpliga stabilitetsundersökningar i realtid (som omfattar hela hållbarhetstiden), som har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer om stabilitet på minst två tillverkningsstapser av pilotstorlek¹ av det färdiga läkemedlet i det godkända förpackningsmaterialet och/eller efter första öppnandet eller blandningen om detta är tillämpligt. I förekommande fall ska resultat från lämpliga mikrobiologiska tester inbegripas.

¹ Tillverkningsstapser av pilotstorlek kan godtas med ett åtagande att kontrollera hållbarhetstiden för tillverkningsstapser av produktionsstorlek.

2. Reviderad produktinformation.
3. Kopia av godkända specifikationer för hållbarhetstidens utgång för det färdiga läkemedlet. I förekommande fall, specifikationer efter spädning/blandning eller första öppnande.

(*) Anm.: Extrapolering är inte tillämplig på biologiska/immunologiska läkemedel.

B.II.g Kvalitetssäkrat område (*design space*)

B.II.g.1 Införande av ett nytt kvalitetssäkrat område (<i>design space</i>) eller utvidgande av ett godkänt sådant för det färdiga läkemedlet, förutom biologiska läkemedel, som rör följande	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) En eller flera enhetsoperationer i tillverkningsprocessen för det färdiga läkemedlet, inbegripet resulterande processkontroller och/eller testförfaranden		1, 2, 3	II
b) Testförfaranden för hjälpämnen/intermediärer och/eller det färdiga läkemedlet		1, 2, 3	II

Dokumentation

1. Resultat från undersökningar om produkt- och processutveckling (inbegripet riskbedömning och multivariata analyser i förekommande fall), som visar att en systematisk mekanistisk förståelse av materialattributen och processparametrarna när det gäller det färdiga läkemedlets centrala kvalitetsattribut har nåtts.
2. Beskrivning av det kvalitetssäkrade området i tabellform, inbegripet variabler (materialattribut och processparametrar i förekommande fall) samt föreslagna intervaller.
3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.II.g.2 Införande av ett protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet beträffande det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2	II

Dokumentation

1. Detaljerad beskrivning av den föreslagna ändringen.
2. Protokoll för hantering av ändringar beträffande det färdiga läkemedlet.

B.II.g.3 Borttagande av ett protokoll för hantering av godkända ändringar beträffande det färdiga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA _{IN}

Villkor

1. Borttagandet av protokollet för hantering av godkända ändringar beträffande det färdiga läkemedlet får inte vara en följd av oförutsedda händelser eller specifikationsresultat under genomförandet av den/de ändring(ar) som beskrivs i protokollet.

Dokumentation

1. Motivering av det föreslagna borttagandet.

B.III CEP-/TSE-MONOGRAFIER

B.III.1 Inlämnande av nytt eller uppdaterat certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet för	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
en aktiv substans, ett utgångsmaterial/en reagens/en intermediär som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen, ett hjälpämne.			
a) Certifikat över tillämplighet för relevanta monografier i Europeiska farmakopén			
1. Nytt certifikat från en redan godkänd tillverkare	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Uppdaterat certifikat från en redan godkänd tillverkare	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nytt certifikat från en ny tillverkare (utbyte eller tillägg)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) TSE-certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet för aktiv substans/utgångsmaterial/reagens/intermediär eller hjälpämne			
1. Nytt certifikat för en aktiv substans från en ny eller redan godkänd tillverkare	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nytt certifikat för utgångsmaterial/reagens/intermediär eller hjälpämne från en ny eller redan godkänd tillverkare	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Uppdaterat certifikat från en redan godkänd tillverkare	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Villkor

1. Specifikationerna vid frisläppandet av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden är desamma.
2. Oförändrade, förutom skärpning, tilläggs-specifikationer (till Europeiska farmakopén) avseende föroreningar (förutom lösningsmedelsrester, på villkor att de överensstämmer med ICH/VICH) och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt.
3. Tillverkningsprocessen för aktiva substanser eller utgångsmaterial/reagenser/intermediärer innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet.
4. Endast den aktiva substansen kommer att analyseras omedelbart innan den tas i bruk om inte någon tid för reanalys har angetts i certifikatet angående Europeiska farmakopéns tillämplighet eller informationsunderlag som stöder en viss tidpunkt för reanalys har lämnats i dokumentationen.
5. Aktiva substanser/utgångsmaterial/reagenser/intermediärer/hjälpämnena är inte sterila.
6. Substansen ingår inte i en veterinärmedicinsk produkt avsedd för djurslag som är mottagliga för TSE.
7. För veterinärmedicinska produkter: ingen ändring har gjorts av utgångsmaterialet.
8. För växtbaserade aktiva substanser: tillverkningsväg, fysisk form, extraktionsmedel och spädningsgraden är desamma.

Dokumentation

1. Kopia av godkänt (uppdaterat) certifikat angående Europeiska farmakopéns tillämplighet.
2. Beträffande tillägg av ett tillverkningsställe: i ansökan om ändring ska "godkända" och "föreslagna" tillverkare av det färdiga läkemedlet tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 (del IA) i ansökan.
3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format).

4. I förekommande fall ska ett dokument med information om eventuella material som omfattas av tillämpningsområdet för *Vägledningen om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur* inlämnas, inbegripet material som används i tillverkningen av den aktiva substansen/hjälpämnet. Följande uppgifter ska lämnas för varje sådant material: namn på tillverkaren, de djurslag och vävnader som materialet är ett derivat av, ursprungsland för de djur som använts och deras användning.

Vid centraliserade förfaranden ska denna information föras in i en uppdaterad TSE-tabell A (och B i förekommande fall).

5. För en aktiv substans – en försäkran som utfärdas av en kvalificerad person för varje innehavare av tillverkningstillstånd som anges i ansökan när den aktiva substansen används som utgångsmaterial, och en försäkran som utfärdas av en kvalificerad person för varje innehavare av tillverkningstillstånd som anges i ansökan som ansvarig för frisläppandet av tillverkningssatser. I försäkran ska det anges att den aktiva substans som tillverkaren/tillverkarna hänvisar till i ansökan behandlas i enlighet med de detaljerade riktlinjerna om god tillverkningssed för utgångsmaterial. En enda försäkran kan godtas under vissa omständigheter – se anmärkningen under ändring nr B.II.b.1. Tillverkning av intermediärer kräver också en försäkran från en kvalificerad person. När det gäller eventuella uppdateringar av certifikat för aktiva substanser och intermediärer krävs endast en försäkran från en kvalificerad person om förteckningen över tillverkningsställen ändras jämfört med de tillverkningsställen som anges i den tidigare registrerade versionen av certifikatet.

B.III.2 Ändring för att följa Europeiska farmakopén eller en nationell farmakopé i en medlemsstat	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ändring av specifikation/er för en substans som tidigare inte ingått i Europeiska farmakopén för att den ska följa denna eller en medlemsstats nationella farmakopé			
1. Aktiv substans	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Hjälppämne/aktiv substans/utgångsmaterial	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Ändring som görs för att följa en uppdatering av relevant monografi från Europeiska farmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Ändring av specifikationer från en medlemsstats nationella farmakopé till Europeiska farmakopén	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Villkor

- Ändringen görs uteslutande för att följa farmakopén.
- Oförändrade specifikationer (förutom de som rör farmakopén) för produktspecifika egenskaper (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form eller biologiskt test eller aggregat).
- Inga väsentliga ändringar av den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen, om inte specifikationerna skärps.
- Ytterligare validering av en ny eller ändrad farmaceutisk metod krävs inte.
- För växtbaserade aktiva substanser: tillverkningsväg, fysisk form, extraktionsmedel och spädningsgraden är desamma.

Dokumentation

- Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
- Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.
- Analysuppgifter från två tillverkningssatser av den relevanta substansen för tester i den nya specifikationen.
- Uppgifter som visar att monografin är lämplig för att kontrollera substansen, t.ex. en jämförelse av de potentiella föroreningarna med uppgifterna om transparens i monografin.
- I förekommande fall, analysuppgifter (i jämförande tabellformat) från två tillverkningssatser av det färdiga läkemedlet, som innehåller den substans som följer den godkända och den föreslagna specifikationen. I tillämpliga fall även jämförande uppgifter om frisättningsprofilen för det färdiga läkemedlet på minst en tillverkningssats av pilotstorlek. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

Anm.: Man behöver inte anmäla en uppdaterad monografi från Europeiska farmakopén eller från en medlemsstats nationella farmakopé till de behöriga myndigheterna om den uppdaterade monografin börjar följas inom sex månader efter offentliggörandet och en hänvisning till "aktuell utgåva" görs i dokumentationen för ett godkänt läkemedel.

B.IV MEDICINTEKNISKA PRODUKTER

B.IV.1 Ändring av doserings- eller administreringshjälpmedel	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Tillsats eller utbyte av hjälpmedel som inte utgör en del av primärförpackningen			
1. Hjälpmedel med CE-märkning	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Hjälpmedel utan CE-märkning som endast är avsett för veterinärmedicinska läkemedel		1, 3, 4	IB
3. Spacerhjälpmedel för inhalation via dosaerosol			II
b) Borttagande av ett hjälpmedel	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Tillsats eller utbyte av hjälpmedel som utgör en del av primärförpackningen			II

Villkor

1. Det föreslagna doseringshjälpmedlet ska ge erforderlig dos av läkemedlet med korrekt noggrannhet, i enlighet med godkänd doseringsanvisning, och uppgifter som styrker detta ska finnas tillgängliga.
2. Det nya hjälpmedlet ska fungera tillsammans med läkemedlet.
3. Ändringen får inte leda till väsentliga ändringar av produktinformationen.
4. Läkemedlet kan fortfarande administreras med korrekt noggrannhet.
5. För veterinärmedicinska läkemedel: hjälpmedlet är inte avgörande för säkerheten för den person som administrerar produkten.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning, en detaljerad ritning, uppgifter om sammansättningen av materialet i hjälpmedlet samt information om leverantör i förekommande fall ska ingå. Reviderad produktinformation ska ingå.
2. Bevis på CE-märkning.
3. Uppgifter som visar hjälpmedlets noggrannhet, exakthet och kompatibilitet.
4. Prover på det nya hjälpmedlet i förekommande fall (se anvisningar för sökande, krav på produktprover i medlemsstaterna).
5. Motivering av borttagande av hjälpmedlet.

Anm.: När det gäller B.IV.1.c påminns sökande om att en ansökan om förlängning måste inlämnas för alla ändringar som leder till en ny läkemedelsform.

B.IV.2 Ändringar av specifikationsparametrar och/eller gränsvärden för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen med motsvarande testmetod	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Utvidgande av godkända gränsvärden för specifikationer som har en väsentlig inverkan på hjälpmedlets övergripande kvalitet			II
d) Borttagande av en specifikationsparameter som har en väsentlig inverkan på hjälpmedlets övergripande kvalitet			II
e) Tillägg av en specifikationsparameter till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter)		1, 2, 5	IA

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att se över gränsvärden för specifikationer, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).
2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.
4. Testförfarandet är detsamma.
5. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.
3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata.
4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser för alla tester i den nya specifikationen.
5. Motivering/riskbedömning som visar att parametern inte är av betydelse.
6. Motivering för den nya specifikationsparametern och gränsvärdena.

B.IV.3 Ändring av ett testförfarande för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	1, 2	1, 2	IA
b) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg)	1, 3	1, 2	IA
c) Borttagande av ett testförfarande om ett alternativt testförfarande redan är godkänt	4	1	IA

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.
2. Analysmetoden ska vara densamma.
3. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik använd på ett nytt sätt.
4. Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte tillagts genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden och en sammanfattning av valideringsuppgifterna ska ingå.
2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.V ÄNDRINGAR AV ETT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING TILL FÖLJD AV ANDRA FÖRESKRIVANDE FÖRFARANDE

B.V.a PMF/VAMF

B.V.a.1 Införande av en ny, uppdaterad eller ändrad Plasma Master File (PMF) i dokumentationen för godkännandet för försäljning för ett läkemedel (andra steget i PMF-förfarandet)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Införande för första gången av en ny PMF som påverkar det färdiga läkemedlets egenskaper			II
b) Införande för första gången av en ny PMF som inte påverkar det färdiga läkemedlets egenskaper		1, 2, 3, 4	IB
c) Införande av en uppdaterad/ändrad PMF när ändringarna påverkar det färdiga läkemedlets egenskaper		1, 2, 3, 4	IB
d) Införande av en uppdaterad/ändrad PMF när ändringarna inte påverkar det färdiga läkemedlets egenskaper	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Villkor

- Den ändrade eller uppdaterade PMF har beviljats ett intyg om överensstämmelse med unionens lagstiftning i enlighet med bilaga I till direktiv 2001/83/EG.

Dokumentation

- Förklaring om att PMF-intyget och utvärderingsrapporten är fullständigt tillämpliga på det godkända läkemedlet. PMF-innehavaren ska lämna PMF-intyg, utvärderingsrapport och PMF-dokumentation till innehavaren av godkännandet för försäljning (när innehavaren är en annan person än PMF-innehavaren). PMF-intyget och utvärderingsrapporten ersätter den tidigare PMF-dokumentationen för detta godkännande för försäljning.
- PMF-intyg och utvärderingsrapport.
- Ett expertutlåtande där alla ändringar som införts i och med den certifierade PMF anges samt en bedömning av ändringarnas eventuella inverkan på det färdiga läkemedlet, inbegripet produktspecifika utvärderingar.
- I ansökan om ändring ska det "godkända" och det "föreslagna" Emea-intyget för PMF tydligt anges (kodnummer) i MA-dokumentationen. I förekommande fall ska även alla andra PMF som läkemedlet avser tydligt anges, även om de inte är föremål för ansökan.

B.V.a.2 Införande av en ny, uppdaterad eller ändrad Vaccine Antigen Master File (VAMF) i dokumentationen för godkännandet för försäljning för ett läkemedel (andra steget i VAMF-förfarandet)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Införande för första gången av en ny VAMF			II
b) Införande av en uppdaterad/ändrad VAMF när ändringarna påverkar det färdiga läkemedlets egenskaper		1, 2, 3, 4	IB
c) Införande av en uppdaterad/ändrad VAMF när ändringarna inte påverkar det färdiga läkemedlets egenskaper	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Villkor

- Den ändrade eller uppdaterade VAMF har beviljats ett intyg om överensstämmelse med unionens lagstiftning i enlighet med bilaga I till direktiv 2001/83/EG.

Dokumentation

- Förklaring om att VAMF-intyget och utvärderingsrapporten är fullständigt tillämpliga på det godkända läkemedlet. VAMF-innehavaren ska lämna VAMF-intyg, utvärderingsrapport och VAMF-dokumentation till innehavaren av godkännandet för försäljning (när innehavaren är en annan person än VAMF-innehavaren). VAMF-intyget och utvärderingsrapporten ersätter den tidigare VAMF-dokumentationen för detta godkännande för försäljning.
- VAMF-intyg och utvärderingsrapport.
- Ett expertutlåtande där alla ändringar som införts i och med den certifierade VAMF anges samt en bedömning av ändringarnas eventuella inverkan på det färdiga läkemedlet, inbegripet produktspecifika utvärderingar.
- I ansökan om ändring ska det "godkända" och det "föreslagna" Emea-intyget för VAMF tydligt anges (kodnummer) i MA-dokumentationen. I förekommande fall ska även alla andra VAMF som läkemedlet avser tydligt anges, även om de inte är föremål för ansökan.

B.V.b Hänskjutande

B.V.b.1 Uppdatering av kvalitetsdokumentation till följd av ett kommissionsbeslut i enlighet med förfarandena i artikel 30 eller 31 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 34 eller 35 i direktiv 2001/82/EG (förfarande för hänskjutande)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ändringen innebär att resultatet av hänskjutandet genomförs (*)		1	IA _{IN}
b) Harmoniseringen av kvalitetsdokumentationen ingick inte i hänskjutandet, och syftet med uppdateringen är att harmonisera det			II

Dokumentation

1. En hänvisning till berört kommissionsbeslut ska anges i följbrevet till ansökan om ändring.

- (*) Anm.: Gäller i fall där innehavaren/innehavarna av ett godkännande för försäljning måste vidta åtgärder för att medlemsstaterna ska kunna följa kommissionens beslut inom 30 dagar efter delgivningen av beslutet i enlighet med artikel 34.3 i direktiv 2001/83/EG och artikel 38.3 i direktiv 2001/82/EG.

B.V.c Protokoll för hantering av ändringar

B.V.c.1 Uppdatering av kvalitetsdokumentation för att verkställa ändringar som begärts av Emea/en nationell behörig myndighet efter utvärdering av ett protokoll för hantering av ändringar	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Inga ytterligare bestyrkande uppgifter krävs för verkställandet av ändringen	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Ytterligare bestyrkande uppgifter krävs för verkställandet av ändringen		1, 2, 3, 4	IB
c) Verkställande av en ändring av ett biologiskt/immunologiskt läkemedel		1, 2, 3, 4, 5	IB

Villkor

1. Den föreslagna ändringen måste verkställas i enlighet med protokollet för hantering av godkända ändringar, där ett av kraven är att ändringen ska anmälas omedelbart efter verkställandet.

Dokumentation

- Hänvisning till protokollet för hantering av godkända ändringar.
- Förklaring om att ändringen överensstämmer med protokollet för hantering av godkända ändringar och att undersökningsresultaten uppfyller de kriterier för godtagande som anges i protokollet. Dessutom ska en förklaring om att det inte krävs en utvärdering av jämförbarhet för biologiska/immunologiska läkemedel bifogas.
- Resultat av de undersökningar som gjorts enligt protokollet för hantering av godkända ändringar.
- Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i anvisningarna för sökande i volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
- Kopia av godkända specifikationer för den aktiva substansen eller det färdiga läkemedlet.

C. SÄKERHET, EFFEKTIVITET, ÄNDRINGAR AV SÄKERHETSÖVERVAKNING AV LÄKEMEDEL

C.I HUMANLÄKEMEDEL OCH VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

C.I.1 Ändring av produktresumé, märkning eller bipacksedel i enlighet med ett förfarande i artikel 30 eller 31 i direktiv 2001/83/EG eller artikel 34 eller 35 i direktiv 2001/82/EG (förfarande för hänskjutande)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Läkemedlet omfattas av det fastställda tillämpningsområdet för hänskjutandet (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Läkemedlet omfattas inte av det fastställda tillämpningsområdet för hänskjutandet, men syftet med ändringen är att genomföra resultatet av hänskjutandet och inga ytterligare uppgifter inlämnas av innehavaren av godkännandet för försäljning		1, 2, 3	IB
c) Läkemedlet omfattas inte av det fastställda tillämpningsområdet för hänskjutandet, men syftet med ändringen är att genomföra resultatet av hänskjutandet och ytterligare uppgifter inlämnas av innehavaren av godkännandet för försäljning		1, 3	II

Dokumentation

1. En hänvisning till berört kommissionsbeslut ska anges i följbrevet till ansökan om ändring. Ändringen av produktresumé, märkning eller bipacksedel ska bifogas.

2. En förklaring om att de berörda avsnitten i den föreslagna produktresumén, märkningen och bipacksedeln exakt motsvarar texten i bilagan till kommissionens beslut om hänskjutningsförfarande för det ursprungliga läkemedlet.
3. Reviderad produktinformation.

(*) *Anm.:* Gäller i fall där innehavaren/innehavarna av ett godkännande för försäljning måste vidta åtgärder för att medlemsstaterna ska kunna följa kommissionens beslut inom 30 dagar efter delgivningen av beslutet i enlighet med artikel 34.3 i direktiv 2001/83/EG och artikel 38.3 i direktiv 2001/82/EG.

C.I.2 Ändring av produktresumé, märkning eller bipacksedel för ett generiskt läkemedel/hybridläkemedel/liknande biologiskt läkemedel efter utvärdering av samma ändring för det ursprungliga läkemedlet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Verkställande av ändring/ar för vilka inga ytterligare uppgifter inlämnas av innehavaren av godkännandet för försäljning		1, 2	IB
b) Verkställande av ändring/ar som måste styrkas ytterligare genom nya kompletterande uppgifter från innehavaren av godkännandet för försäljning (t.ex. jämförbarhet)			II

Dokumentation

1. I tillämpliga fall ska en begäran från Emea/en nationell behörig myndighet bifogas följebrevet till ansökan om ändringar.
2. Reviderad produktinformation.

C.I.3 Verkställande av ändring/ar som begärts av Emea/en nationell behörig myndighet till följd av en utvärdering av brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl, klassificeringsmärkning, periodiska säkerhetsrapporter, riskhanteringsplaner, uppföljningsåtgärder/åtgärdsspecifik skyldighet, uppgifter som inlämnats i enlighet med artiklarna 45–46 i förordning (EG) nr 1901/2006 eller ändringar som avspeglar en central produktresumé som fastställts av behörig myndighet	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Verkställande av överenskomna ändringar av ordalydelse för vilka inga nya ytterligare uppgifter inlämnas av innehavaren av godkännandet för försäljning		1, 2	IB
b) Verkställande av ändringar som måste styrkas ytterligare genom nya kompletterande uppgifter från innehavaren av godkännandet för försäljning			II

Dokumentation

1. I förekommande fall ska en begäran från Emea/en nationell behörig myndighet samt relevant utvärderingsrapport om en sådan finns tillgänglig bifogas följebrevet till ansökan om ändringar.
2. Reviderad produktinformation.

Anm.: Innehavare av godkännanden för försäljning påminns om att ny information som kan medföra en ändring av godkännandet för försäljning ska anmälas som en ändring omedelbart till de behöriga myndigheterna, i stället för att invänta utvärderingen av dessa uppgifter genom ett av de förfaranden som anges ovan.

C.I.4 Ändringar beträffande väsentliga ändringar av produktresumén, särskilt till följd av uppgifter om ny kvalitet, prekliniska och kliniska uppgifter eller uppgifter om biverkningsbevakning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
C.I.5 Ändring av ett läkemedels juridiska status för centralt godkända produkter	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) För generiska läkemedel/hybridläkemedel/liknande biologiska läkemedel till följd av en godkänd ändring av det ursprungliga läkemedlets juridiska status		1, 2	IB
b) Alla övriga ändringar av juridisk status			II

Dokumentation

1. Bevis på godkännande av ändring av juridisk status (t.ex. hänvisning till berört kommissionsbeslut) ska bifogas följebrevet till ansökan om ändringar.
2. Reviderad produktinformation.

Ann.: För produkter som godkänts nationellt via MRP/DCP ska ändringen av juridisk status behandlas på nationell nivå (inte via en MRP-ändring).

C.I.6 Ändring/ar av terapeutisk/a indikation/er	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Tillägg av en ny terapeutisk indikation eller ändring av en godkänd terapeutisk indikation			II
b) Borttagande av en terapeutisk indikation			IB

Ann.: Om ett tillägg eller en ändring av en terapeutisk indikation görs i samband med verkställandet av resultaten från hänskjutningsförfarandet gäller ändring C.I.1. För ändringar av produktinformationen för ett generiskt läkemedel/hybridläkemedel/liknande biologiskt läkemedel efter utvärdering av samma ändring för det ursprungliga läkemedlet gäller ändring C.I.2.

C.I.7 Borttagande av	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) en läkemedelsform		1, 2	IB
b) en styrka		1, 2	IB

Dokumentation

1. Förklaring om att den/de återstående produktspecifikationerna är lämpliga för de doseringsinstruktioner och den behandlingslängd som anges i produktresumén.
2. Reviderad produktinformation.

Ann.: När en viss läkemedelsform eller styrka har beviljats ett godkännande för försäljning som är separat från godkännandet för försäljning för andra läkemedelsformer eller styrkor utgör borttagandet inte en ändring, utan ett tillbakadragande av godkännandet för försäljning.

C.I.8 Införande av ett nytt system för biverkningsbevakning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) som inte har utvärderats av berörd nationell myndighet/Emea för en annan produkt som omfattas av samma godkännande för försäljning			II
b) som har utvärderats av berörd nationell myndighet/Emea för en annan produkt som omfattas av samma godkännande för försäljning (*)		1	IB

Dokumentation

1. Ny detaljerad beskrivning av systemet för biverkningsbevakning (DDPS).

(*) Ann.: Denna ändring gäller när tillämpligheten för ett redan utvärderat system för biverkningsbevakning måste utvärderas för ett nytt godkännande för försäljning (t.ex. vid tidpunkten för överförandet av försäljningstillståndet).

C.I.9 Ändringar av ett befintligt system för biverkningsbevakning enligt beskrivningen i DDPS	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Ändring av kvalificerad person för biverkningsbevakning (QPPV)	1	1	IA _{IN}
b) Ändring av kontaktuppgifterna för QPPV	1	2	IA _{IN}
c) Ändringar av reserv/stödförfarandet för QPPV	1	2	IA _{IN}
d) Ändringar i säkerhetsdatabasen (t.ex. införande av en ny säkerhetsdatabas som omfattar överföring av insamling av säkerhetsuppgifter och/eller analys och rapportering till det nya systemet)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
e) Ändringar av de viktigaste avtalsvillkoren med andra personer eller organisationer som omfattas av villkoren för biverkningsbevakning och som beskrivs i DDPS, särskilt när elektronisk rapportering av ICSR, de största databaserna, signaldetektion eller sammanställning av PSUR läggs ut på entreprenad	1	2	IA _{IN}

f) Borttagande av punkter som omfattas av skriftligt/a förfarande/n för beskrivning av biverkningsbevakningen	1	2	IA _{IN}
g) Ändring av anläggning där biverkningsbevakning genomförs	1	2	IA _{IN}
h) Övriga ändringar av DDPS som inte påverkar driften av systemet för biverkningsbevakning (t.ex. ändring av den huvudsakliga lagrings-/arkiveringsplatsen, administrativa ändringar, uppdatering av akronymer eller angivelser av ändringar av funktioner/förfaranden)	1	2	IA
i) Ändring/ar av DDPS till följd av en utvärdering av samma DDPS i samband med ett annat läkemedel som omfattas av samma innehavare av godkännande för försäljning	4	2, 3	IA _{IN}

Villkor

1. Systemet för biverkningsbevakning ska vara detsamma.
2. Databasens system har validerats.
3. Överföringen av uppgifter från andra databassystem har validerats.
4. Samma ändringar av DDPS införs för samtliga läkemedel som innehavaren av godkännandet av försäljning har (samma slutliga DDPS-version).

Dokumentation

1. Senaste versionen av DDPS, som ska innehålla a) en sammanfattning av meritförteckningen för den nya QPPV, b) bevis på att den kvalificerade personen är registrerad i EudraVigilance och c) en ny förklaring från innehavaren av godkännandet för försäljning och QPPV om deras tillgänglighet samt förfaranden för anmälan av negativa reaktioner som undertecknats av den nya QPPV och innehavaren av godkännandet för försäljning. Även övriga ändringar till följd av detta ska anges, t.ex. ändringar av organisationsschemat.
2. Senaste versionen av DDPS och/eller senaste versionen av produktspecifika tillägg i förekommande fall. För b): om kontaktuppgifterna för QPPV inte har förts in i DDPS från början behöver man inte lämna in en reviderad DDPS-version. Endast ansökan/anmälan ska inlämnas.
3. Hänvisning till ansökan/förfarande och produkt som ändringen/ändringarna har godkänts för.

Anm. till i): En utvärdering av en DDPS som ingår i en ny MAA/utvidgande/ändring kan ge upphov till ändringar i denna DDPS på begäran av en nationell behörig myndighet/Emea. I sådana fall kan samma ändring/ar införas i DDPS för andra godkännanden för försäljning som innehavaren har genom att inlämna en (grupperad) typ IA_{IN}-ändring.

C.II VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL – SÄRSKILDA ÄNDRINGAR

C.II.1 Ändringar som rör ändring eller tillägg av djurslag som inte är livsmedelsproducerande	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
C.II.2 Borttagande av livsmedelsproducerande eller icke livsmedelsproducerande djurslag	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Borttagande till följd av ett säkerhetsproblem			II
b) Borttagande som inte är en följd av ett säkerhetsproblem		1, 2	IB

Dokumentation

1. Motivering för borttagande av djurslag.
2. Reviderad produktinformation.

C.II.3 Ändringar av karenstider för ett veterinärmedicinskt läkemedel	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
C.II.4 Ändringar beträffande utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin mot aviär influensa, mul- och klövsjuka eller blåtunga	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II

C.II.5 Ändringar beträffande ersättning av en stam för ett veterinärvaccin mot hästinfluensa	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
C.II.6 Ändringar av märkningen eller bipacksedeln som inte har samband med produktresumén	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			IB

Anm.: Ändringar av märkningen eller bipacksedeln som inte har samband med produktresuméer för humanläkemedel behandlas inte i denna bilaga, eftersom ett särskilt anmälningsförfarande för sådana ändringar föreskrivs i artikel 61.3 i direktiv 2001/83/EG. Eftersom direktiv 2001/82/EG inte innehåller en motsvarande bestämmelse för veterinärmedicinska läkemedel omfattas sådana ändringar av den här ändringen.

D. PMF/VAMF

D.1 Ändring av namn och/eller adress för innehavare av VAMF-certifikat	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA _{IN}

Villkor

- Innehavaren av VAMF-certifikatet ska fortfarande vara samma juridiska person.

Dokumentation

- Ett formellt dokument från ett berört officiellt organ (t.ex. en handelskammare), där det nya namnet eller den nya adressen framgår.

D.2 Ändring av namn och/eller adress för innehavare av PMF-certifikat	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA _{IN}

Villkor

- Innehavaren av PMF-certifikatet ska fortfarande vara samma juridiska person.

Dokumentation

- Ett formellt dokument från ett berört officiellt organ (t.ex. en handelskammare), där det nya namnet eller den nya adressen framgår.

D.3 Ändring eller överföring av en godkänd innehavare av ett PMF-certifikat till en ny innehavare av ett PMF-certifikat – dvs. en annan juridisk person	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Dokumentation

- Ett dokument med uppgifter (namn och adress) om den godkända PMF-innehavaren (överlåtaren) och uppgifter (namn och adress) om den person som beviljats överföringen (mottagaren) samt förslaget datum för ikraftträdande – undertecknat av båda företagen.
- Kopia av det senaste PMF-certifikatet, av sidan "EMA Plasma Master File (PMF) – Intyg om överensstämmelse med gemenskapslagstiftningen".
- Bevis för att den nya innehavaren är etablerad (utdrag från handelsregistret och översättning av utdraget till engelska) – undertecknat av båda företagen.
- Bekräftelse av att hela PMF-dokumentationen överförs till mottagaren sedan den ursprungliga PMF-certifieringen – undertecknad av båda företagen.
- Fullmakt, med kontaktuppgifter för den person som är ansvarig för kommunikationen mellan den behöriga myndigheten och PMF-innehavaren – undertecknad av mottagaren.
- Skriftligt åtagande att fullfölja alla pågående och återstående åtaganden (i förekommande fall) – undertecknat av mottagaren.

D.4 Ändring av namn och/eller adress för en blodcentral, inbegripet tappningscentraler för blod/plasma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1, 2	1, 2, 3	IA

Villkor

1. Blodcentralen ska fortfarande vara samma juridiska person.
2. Ändringen ska vara administrativ (t.ex. sammanslagning, övertagande). Ändring av blodcentral/tappningscentral kan göras på villkor att "blodcentralen" är densamma.

Dokumentation

1. Undertecknad förklaring om att ändringen inte innebär en ändring av blodcentralens kvalitetssäkringssystem.
2. Undertecknad förklaring om att inga ändringar görs av förteckningen över blodtappningscentraler.
3. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen.

D.5 Utbyte eller tillägg av en tappningscentral för blod/plasma inom en blodcentral som redan är upptagen i en PMF	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2, 3	IB

Dokumentation

1. Epidemiologiska uppgifter om virusmarkörer för tappningscentralen för blod/plasma som omfattar de senaste tre åren. För nyöppnade centraler eller om inga uppgifter finns tillgängliga ännu, en förklaring om att epidemiologiska uppgifter kommer att inlämnas vid tidpunkten för nästa årliga uppdatering/ar.
2. Förklaring om att centralen tillämpar samma arbetsmetoder som andra centraler som tillhör blodcentralen enligt villkoren i standardavtalet mellan blodcentralen och PMF-innehavaren.
3. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen.

D.6 Borttagande eller ändring av status (operativ/ej operativ) för företag/centraler som används för tappning av blod/plasma eller för testning av donationer och plasmapooler	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1, 2	1	IA

Villkor

1. Anledningen till borttagandet eller ändringen av status får inte ha samband med ett GMP-problem.
2. Företagen/centralerna ska följa lagstiftningen om inspektioner vid ändring av status från ej operativ till operativ.

Dokumentation

1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen.

D.7 Tillägg av en ny blodcentral för tappning av blod/plasma som inte är upptagen i en PMF	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
D.8 Utbyte eller tillägg av en blodcentral för testning av donationer och/eller plasmapooler inom ett företag som redan är upptaget i en PMF	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2	IB

Dokumentation

1. Förklaring om att testningen utförs enligt samma operationella standardförfaranden och/eller enligt redan godkända testmetoder.
2. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen.

D.9 Tillägg av en ny blodcentral för testning av donationer och/eller plasmapooler som inte är upptagna i en PMF	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
D.10 Utbyte eller tillägg av en ny blodcentral eller lagringscentral för plasma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2	IB

Dokumentation

1. Förklaring om att lagringscentralen tillämpar samma operationella standardförfaranden som den redan godkända centralen.
2. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen.

D.11 Borttagande av en blodcentral eller en lagringscentral för plasma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA
Villkor			
1. Anledningen till borttagandet får inte ha samband med GMP-problem.			
Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen.			
D.12 Utbyte eller tillägg av ett företag som transporterar plasma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1	IB
Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet en förteckning över alla blodcentraler som anlitar transportföretaget, en sammanfattning av de system som har inrättats för att se till att transportererna sker under lämpliga förhållanden (tid, temperatur och uppfyllande av GMP) samt en bekräftelse av att transportförhållandena är validerade.			
D.13 Borttagande av ett företag som transporterar plasma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA
Villkor			
1. Anledningen till borttagandet får inte ha samband med ett GMP-problem.			
Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen.			
D.14 Tillägg av ett CE-märkt testkit för testning av enskilda donationer som ett nytt testkit eller som ett utbyte av ett befintligt testkit	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1, 2	IA
Villkor			
1. Nya testkit måste vara CE-märkta.			
Dokumentation			
1. Förteckning över testningsanläggning/ar där testkit används.			
2. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet uppdaterad information om testning enligt <i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i> ("vägledning om vetenskapliga datakrav för en PMF").			
D.15 Tillägg av ett icke CE-märkt testkit för testning av enskilda donationer som ett nytt testkit eller som ett utbyte av ett befintligt testkit	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Nytt testkit har inte godkänts tidigare i PMF för blodcentraler för testning av donationer			II
b) Nytt testkit har godkänts tidigare i PMF för andra blodcentraler för testning av donationer		1, 2	IA
Dokumentation			
1. En förteckning över testningscentral/er som använder berört testkit och en förteckning över testningscentral/er där det kommer att användas.			
2. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet uppdaterad information om testning enligt <i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i> ("vägledning om vetenskapliga datakrav för en PMF").			
D.16 Ändring av ett testkit/en metod som används för att testa pooler (antikroppar eller antigener eller NAT-test)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
D.17 Införande eller utvidgande av uppehållstid i lager	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA
Villkor			
1. Förfarandet för uppehållstid i lager är strängare (t.ex. frisläppande först efter omtestning av donatorer).			

Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt av PMF-dokumentationen, inbegripet en förklaring av skälen till införandet eller utvidgandet av uppehållstiden i lager och de anläggningar där detta förfarande sker. För ändringar av förfarandet krävs ett trädidiagram för beslutet där nya villkor anges.			
D.18 Borttagande av en inventeringstid eller förkortning av inventeringstid	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1	IB
Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt av PMF-dokumentationen.			
D.19 Utbyte eller tillägg av blodbehållare (t.ex. påsar, flaskor)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) De nya blodbehållarna är CE-märkta	1, 2	1	IA
b) De nya blodbehållarna är inte CE-märkta			II
Villkor			
1. Behållarna måste vara CE-märkta.			
2. Kvalitetskriterierna för det blod som behållaren innehåller är desamma.			
Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet namn på behållare, tillverkare, specifikation för antikoaguleringslösning, bekräftelse av CE-märke och namn på de blodcentraler som använder behållaren.			
D.20 Ändring av lagring/transport	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Lagrings- och/eller transportförhållanden	1	1	IA
b) Längsta lagringstid för plasma	1, 2	1	IA
Villkor			
1. Syftet med ändringen ska vara att skärpa villkoren, och den ska överensstämma med Europeiska farmakopéns krav på plasma från människa för fraktionering.			
2. Den längsta lagringstiden är kortare än tidigare.			
Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet en detaljerad beskrivning av nya villkor, bekräftelse av att lagrings-/transportförhållandena har validerats och namn på blodcentral/er där ändringen görs (i förekommande fall).			
D.21 Införande av test för virusmarkörer när detta kommer att ha en väsentlig inverkan på virusriskbedömningen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II
D.22 Ändring av beredande av plasmapooler (t.ex. tillverkningsmetod, storlek och lagring av prover från plasmapooler)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1	IB
Dokumentation			
1. Uppdaterade relevanta avsnitt av PMF-dokumentationen.			
D.23 Ändring av de åtgärder som vidtas om man i efterhand upptäcker att donation/er skulle ha uteslutits från behandling ("look back"-förfarande)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
			II