



Republika e Kosovës
Republika Kosova-Republic of Kosova
Qeveria – Vlada – Government

UDHËZIM ADMINISTRATIV (SHËNDETËSI) NR. 01/2024
VARIACIONET E PRODUKTEVE MEDICINALE

Ministri i Ministrisë së Shëndetësisë,

Në bazë të nenit 16, paragrafi 3 dhe 9 të Ligjit Nr. 04/I -190 Për produkte dhe pajisje medicinale, (GZ nr.27 / 25 prill 2014), Neni 11, paragrafi 1, nenparagrafi 1.5 të Ligjit Nr.08/I-117 Për Qeverinë e Republikës së Kosovës (GZ. 34 / 18 nëntor 2022), neni 38, paragrafit 6 të Rregullores Nr. 09/2011 të Punës së Qeverisë së Republikës së Kosovës, (GZ/ Nr. 15 / 12 Shtator 2011), nxjerr:

UDHËZIM ADMINISTRATIV Nr. 01/2024 - VARIACIONET E PRODUKTEVE MEDICINALE

Neni 1

Qëllimi

1. Ky Udhëzim Administrativ përcakton procedurën dhe kushtet për dhënien e aprovimit, pranimin dhe refuzimin të variacionit për të gjitha produktet medicinale të cilat posedojnë autorizim marketing.
2. Ky Udhëzim Administrativ përmban dispozita të cilat janë pjesërisht me Rregulloren e BE Nr 1234/2008 i 24 Nëntori 2008.

Neni 2

Fushëveprimi

Dispozitat e këtij Udhëzimi Administrativ zbatohen nga bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij i autorizuar për aplikimin e variacioneve të produkteve medicinale.

Neni 3

Përkufizimet

- 1.Shprehjet, termat dhe shkurtesat e përdorura në këtë udhëzim administrativ, kanë kuptimin si në vijim:

- 1.1. Variacion - do të thotë ndryshim në përmbajtjen e të dhënave dhe dokumenteve të produkteve medicinale të cilat posedojnë autorizim marketing.
- 1.2. Variacion minor i tipit IA - ndryshim që ka ndikim minimal, ose nuk ka ndikim në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal në fjalë dhe kërkon njoftim nga bartësi i autorizim marketingut.
- 1.3. Variacioni IA_{IN} - ndryshim i cili kërkon njoftim brenda 30 ditëve nga data e zbatimit nga bartësi i autorizim marketingut.
- 1.4. Ekstension - do të thotë ndryshim i cili i përmbush kushtet e përcaktuara në Shtojcën II.
- 1.5. Variacion madhor i tipit II - ndryshim i cili nuk është ekstension dhe i cili ka ndikim të theksuar në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal në fjalë.
- 1.6. Variacion Minore tipit IB - ndryshimi i cili nuk është variacion minor i tipit IA dhe variacion madhor i tipit II dhe nuk është ekstension dhe kërkon njoftim nga bartësi i autorizim marketingut.
- 1.7. Njoftimet-pranimet e njoftimeve të variacioneve të tipit IA, IA_{IN} dhe IB nga vendet e origjinës dhe vendet e tjera, përjashtimisht prodhuesve vendor.

2.Shprehjet, termat dhe shkurtesat tjera të përdorura në këtë udhëzim administrativ, kanë kuptimin ashtu siç janë të përcaktuara me legjislacionin në fuqi në fushën e shëndetësisë.

Neni 4 **Autoriteti Kompetent dhe** **Përgjegjësitë**

Agjencia e Kosovës për produkte dhe pajisje medicinale është Autoriteti Kompetent për zbatimin e këtij Udhëzimi Administrativ në pajtim me legjislacionin në fuqi për Produkte dhe Pajisje Medicinale.

Neni 5 **Klasifikimi i variacioneve**

1. Çdo variacion që nuk është ekstension, do të zbatohet klasifikimi i përcaktuar në Shtojcën III.
2. Në rastet kur variacioni nuk është ekstension dhe klasifikimi i të cilit nuk është i përcaktuar sipas Shtojcës III të këtij udhëzimi, bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij i autorizuar parashtron kërkesë në departamentin përkatës për vlerësim në AKPPM.
3. Departamenti përkatës, në rast nevojë mund të kërkojë rekomandim për paragrafin 2 të këtij neni nga Komisioni për Vlerësim për Produkte dhe Pajisje Medicinale.
4. AKPPM i përgjigjet kërkesës në afat prej 45 ditëve për paragrafin 3 të këtij neni parashtruesit të kërkesës.

Neni 6 **Kërkesa për aprovim/njoftim** **të variacionit**

1. Bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij i autorizuar duhet të aplikojë në AKPPM për variacion me këto dokumente si në vijim:
 - 1.1 Aplikacioni për variacion;
 - 1.2 Letra përcjellëse e cila duhet të përmbajë;
 - 1.2.1.logo, emri dhe adresa e bartësit të autorizim marketingut;
 - 1.2.2.lënda: përshkrim i variacionit të paraqitur;
 - 1.2.3.emri tregtar, INN ose emri gjenerik, forma farmaceutike, doza;
 - 1.2.4.paketimin e produktit medicinal;
 - 1.2.5.emri i prodhuesit;
 - 1.2.6.data dhe nënshkrimin nga personi përgjegjës për dokumentacionin e bartësit të autorizim marketingut;
 - 1.2.7 listimi i dokumentave të dorëzuara për aplikim të variacionit.
 - 1.3. Deklaratë për arsyeshmërinë e grupimit të variacioneve.
 - 1.4. Dokumentacioni përcjellës lidhur me variacionin e aplikuar.
 - 1.5 Dëshmia e pagesës sipas Udhëzimit Administrativ mbi Tarifat e shërbimeve të ofruara në AKPPM.
2. Variacionet që kanë ndikim në informatat e produktit me ndryshimet e përmbledhjes së karakteristikave të produktit, etiketës, paketimit të jashtëm dhe fletëudhëzimit, bartësi i autorizim marketingut ose

përfaqësuesi i autorizuar është i detyruar që të sjellë dokumentet e përfitësuar në gjuhët zyrtare të Republikës së Kosovës të cilat duhet të dorëzohen në version word të pastruar dhe të gjurmueshëm.

Neni 7

Variacionet në grup

1. Aplikimi i variacioneve në grup bëhet në rastet :
 - 1.1. kur të njëjtat variacione minore të tipit IA me bartës të njëjtë të autorizimit marketingut mbulohen vetëm me një aplikim sipas nenit 8 të këtij udhëzimi;
 - 1.2. një aplikim mund të mbulojë disa variacione të një autorizim marketingut kur janë të paraqitura në të njëjtën kohë, me kusht që variacionet në fjalë duhen të përputhen me njërin nga pikat në Shtojcën IV të këtij Udhëzimi Administrativ;
 - 1.3. Në rastet kur variacionet nuk përputhen në njërin nga pikat në Shtojcën IV, dorëzimi i variacioneve do të bëhet si më poshtë:
 - 1.3.1. Një aplikim i vetëm, siç referohet në nenin 9 të këtij udhëzimi ku të paktën një nga variacionet është një variacion minore i tipit IB dhe të gjitha variacionet tjera janë variacione minore;
 - 1.3.2. Një aplikim i vetëm, siç referohet në nenin 10 të këtij udhëzimi ku të paktën një nga variacionet është një variacion madhor i tipi II dhe asnjë nga variacionet tjera nuk janë ekstension;
 - 1.3.3. Një aplikim i vetëm siç referohet në nenin 12 të këtij udhëzimi, ku të paktën një nga variacionet është ekstension.
2. Aplikimi i variacioneve në grup mund të bëhet deri në dhjetë produkte medicinale mbrenda një aplikacioni.

Neni 8

Procedura e njoftimit për variacionet minore të tipit IA

1. Kur variacioni i tipit minor IA i u është pranuar njoftimi në vendin e origjinës ose në vendet e tjera, bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij dorëzon në AKPPM njoftimin që përmban të gjitha pikat e listuara në Shtojca V.
2. Njoftimi dorëzohet brenda 12 muajve nga data e zbatimit në vendet e lartëcekura.
3. Në rastin e variacioneve minore IA_{IN} kërkohet njoftim brenda 30 ditëve nga bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij pas pranimit të njoftimit në vendin e origjinës ose në vendet e tjera me qëllim të mbikëqyrjes së vazhdueshme të produktit medicinal.
4. Pas pranimit të njoftimit të variacionit nga bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij, AKPPM brenda 60 ditëve për variacionet IA dhe IA_{IN} do të shqyrtoj njoftimin.

Neni 9

Procedura e njoftimit për variacionet minore të tipit IB

1. Kur variacioni i tipit minor IB i u është pranuar njoftimi në vendin e origjinës ose në vendet e tjera, bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij i autorizuar dorëzon në AKPPM njoftimin që përmban të gjitha pikat e listuara në Shtojcën V.

2. Pas aplikimit të njoftimit nga bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij, AKPPM brenda 90 ditëve do të shqyrtoj aplikimin.
3. Kur AKPPM refuzon aplikimin për njoftim për variacion, duhet t'a njoftoj bartësin e autorizim marketingut ose përfaqësuesin e tij për arsyet mbi të cilat bazohet refuzimi.
4. Pas refuzimit të aplikimit për njoftim, bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij ka të drejtë riaplikimi në AKPPM.
5. Në rastet kur kërkesa për pranim të njoftimit të variacionit të tipit IB aplikohet si grup variacion që përmban variacionin e tipit II do të procedohet sipas nenit 10 të këtij udhëzimi administrativ.
6. Në rastet kur kërkesa për pranimin e njoftimit të variacionit të tipit IB aplikohet si grup variacion që përmban ekstension do të procedohet sipas nenit 12 të këtij udhëzimi administrativ.

Neni 10

Procedura e aprovimit të variacioneve madhore të tipit II

1. Kur variacioni i tipit madhor II aprovohet në vendin e origjinës ose në vendet e tjera, bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij i autorizuar dorëzon në AKPPM aplikimin që përmban të gjitha pikat e listuara në Shtojcën V.
2. Pas pranimit të aplikimit për aprovim të variacionit nga bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesit të tij të autorizuar AKPPM brenda 90 ditëve do të shqyrtoj aplikimin.
3. Brenda afatit të përmendur në paragrafin 2 të këtij neni, AKPPM ka të drejtë që të kërkojë nga bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesit i tij dokumente shtesë në rast se paraqitet nevoja, para aprovimit të variacionit.
4. Bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij obligohen që brenda 15 ditë pune të sjell dokumentacionin shtesë të kërkuar nga AKPPM.
5. Në rast të mosplotesimit të kërkesës nga paragrafi 4 aplikimi konsiderohet i refuzuar.
6. Në rastet kur kërkesa për aprovimin e variacionit të tipit II aplikohet si grup variacion që përmban ekstension variacioni procedohet sipas nenit 12 të këtij udhëzimi administrativ.
7. Të gjitha variacionet e tipit II të aplikuar sipas paragrafit 2 të nenit 6 të këtij udhëzimi administrativ do të dërgohen në Komisionin e Vlerësimit për Pajisje dhe Produkte Medicinale, para aprovimit të tyre.

Neni 11

Variacioni i vaksinës

1. Variacioni që ka të bëjë me vaksinën konsiderohet si variacion sipas pikave të listuara në Shtojcën V.
2. Në rast se kemi të bëjmë me ndryshim vjetor të variacionit për shtame në vaksinë në përputhje me rekomandimet e OBSH-së, bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij paraqet kërkesën për aprovimin e variacionit sipas pikave të listuara në Shtojcën V, për të cilin AKPPM vendos brenda 30 ditëve prej datës së pranimit të kërkesës.
3. Në rast të situatës emergjente të shpallur, AKPPM duhet të pranojë variacionin edhe pa dokumentacionin e plotë sipas aprovimit të variacionit nga vendet dhe procedurat e cekura në paragrafit 1 neni 13 të këtij Udhëzimit Administrativ.

Neni 12
Ekstensioni i
Autorizim marketingut

Kërkesa për ekstensionin e autorizimit të marketingut do të vlerësohet sipas pikave të listuara në Shtojcës II dhe në rast të vlerësimit për ekstension, variacioni procedohet sipas Udhëzimit Administrativ për autorizim marketing.

Neni 13
Procedura e thjeshtëzuar e aprovimit/pranimit të njoftimit të variacioneve

1. Bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i tij për aplikimin e variacioneve të produkteve medicinale të cilat kanë aprovim/pranim të njoftimit të variacionit në vendet në nivel nacional në shtetet e BE dhe zona Shengen si dhe SHBA, përfshirë procedurën unilaterale dhe procedurën e Centralizuar të BE-së, duhet të plotësoj dokumentet si në vijim:
 - 1.1 Aplikacioni i variacionit;
 - 1.2 Autorizimi nga Bartësi i Autorizim Marketingut;
 - 1.3 Fletëpagesa dhe dëshmia e pagesës;
 - 1.4 Aprovimi/pranimi i njoftimit i variacionit në vendët e lartëcekura.
2. AKPPM vendos brenda afatit 30 ditësh për shqyrtimin e variacionit të aplikuar të tipit IA_{IN}, IA dhe IB.
3. AKPPM vendos brenda afatit 60 ditësh për shqyrtimin e variacionit të aplikuar të tipit II.

Neni 14
Procedurat e njoftimit, aprovimit ose refuzimit të variacioneve të prodhuesve vendor

1. Bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i autorizuar i tij i prodhuesit vendor për variacion aplikojnë sipas këtyre procedurave, si në vijim:
 - 1.1 Kur variacioni është minor i tipit IA, IA_{IN} apo IB duhet të njoftoj AKPPM përmes aplikimit të njoftimit sipas Shtojcës V të këtij udhëzimi administrativ.
 - 1.2 Kur variacioni është madhor i tipit II duhet të aplikoj sipas Shtojcës V të këtij udhëzimi administrativ.
2. Pas pranimit të aplikimit për njoftim sipas paragrafit 1.1 të këtij neni, AKPPM brenda 30 ditëve do të shqyrtoj aplikimin për tipin e variacionit IA dhe IAIN.
3. Pas pranimit të aplikimit për njoftim, AKPPM brenda 30 ditëve do të shqyrtoj aplikimin për njoftimin për tipin IB.
4. Në rast të refuzimit të njoftimit për variacion, AKPPM njofton bartësin ose përfaqësuesin e autorizuar të tijë për arsyet mbi të cilat bazohet refuzimi.
5. Pas refuzimit të aplikimit për njoftim sipas paragrafit 4 të këtij neni bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i autorizuar i tijë ka të drejtë riaplikimi në AKPPM.
6. Pas pranimit të aplikimit për variacioni madhor i tipit II nga bartësi i autorizim marketingut ose përfaqësuesi i autorizuar i tij, AKPPM brenda 60 ditëve do të shqyrtoj aplikimin për variacion.

7. Brenda afatit të përmendur në paragrafin 6 të këtij neni, AKPPM ka të drejtë që të kërkojë nga bartësi i autorizimit marketingut ose përfaqësuesit të tij dokumente shtesë në rast se paraqitet nevoja, para aprovimit të variacionit.
8. Bartësi i autorizimit marketingut ose përfaqësuesi i tij obligohet që brenda 15 ditë pune të sjell dokumentacionin shtesë të kërkuar nga AKPPM.
9. Në rast të mosplotesimit të kërkesës nga paragrafi 8 aplikimi konsiderohet i refuzuar.
10. Të gjitha variacionet e tipit II të aplikuara sipas paragrafit 2 të nenit 6 të këtij udhëzimi administrativ dërgohen në Komisionin e Vlerësimit për Pajisje dhe Produkte Medicinale, para aprovimit të tyre.
11. Aplikimi i variacioneve në grup do të procedohet sipas nenit 7 të këtij udhëzimi administrativ.

Neni 15

Shtojcat

1. Shtojca I, II, III, IV, V, VI janë pjesë e këtij udhëzimi administrativ.
 - 1.1 Shtojca I - APLIKACIONI.
 - 1.2 Shtojca II – EKSTENSIONI I AUTORIZIM MARKETINGUT.
 - 1.3 Shtojca III –KLASIFIKIMI I VARIACIONEVE.
 - 1.4 Shtojca IV- RASTET PËR GRUPIMIN E VARIACIONEVE.
 - 1.5 Shtojca V- ELEMENTET QË DUHET PARAQITUR.
 - 1.6 Shtojca VI- UDHËRRËFYES I DOKUMENTACIONIT SIPAS LLOJIT TË PROCEDURAVE PËR APLIKIM TË VARIACIONEVE TË PRODUKTEVE MEDICINALE.
2. Udhërrëfyesi dhe aplikacioni përditsohen nga AKPPM-ja dhe qasja do të ju mundësohet përmes webfaqës së AKPPM-së.

Neni 16

Dispozitat shfuqizuese

Me hyrjen në fuqi të këtij udhëzimi administrativ, shfuqizohen dispozitat për variacione të Udhëzimit Administrativ Nr. 17/2013 -Mbi autorizim të marketingut për plasimin e produkteve medicinale në Republikën e Kosovës.

Neni 17

Dispozitat kalimtare

1. Të gjitha aplikimet të cilat kanë filluar procedurat për variacione para hyrjes në fuqi të këtij udhëzimi administrativ zbatohen dispozitat e Udhëzimit Administrativ në kohën e fillimit të aplikimit.
2. Me përjashtim të paragrafit 1 të këtij neni, për aplikimet të cilat kanë filluar procedurat për variacione para hyrjes në fuqi të këtij Udhëzimi Administrativ, do të zbatohen dispozitat më të favorshme të përcaktuara me këtë Udhëzim Administrativ.

Neni 18
Hyrja në fuqi

Ky Udhëzim Administrativ hyn në fuqi shtatë (7) ditë pas publikimit në Gazetën Zyrtare.

Prishtinë __/__/2024

Ministri Shëndetësisë

Dr. Arben Vitia

APLIKACION PËR VARIACION NË AUTORIZIM MARKETINGU

Numri i procedurës së variacionit:

Lloji i aplikacionit (shënoni të gjitha opsionet e aplikueshme)

- | | |
|---|--|
| ☐ Tipi IA _{IN} | ☐ Variacion i vetëm |
| ☐ Tipi IA | ☐ Grupim i variacioneve |
| ☐ Tipi IB i paparashikuar ¹ | |
| ☐ Tipi IB | ☐ Ndarja e punës |
| ☐ Tipi II | |
| ☐ Tipi II neni 29 ² | |

Shqetësimi(et) e ndryshimit(eve) (vetëm për variacionet e tipit IB dhe tipit II, shënoni të gjitha ndryshimet e zbatueshme):

- | | |
|--|--|
| ☐ Indikacioni | |
| ☐ Kërkesat | |
| ☐ Siguria | |
| ☐ Pas kufizimit urgjent të sigurisë | |
| ☐ Cilësia | |
| ☐ Variacioni vjetor për vaksinat e influencës njerëzore | |
| ☐ Llojet e synuara që nuk prodhojnë ushqim | |
| ☐ Të tjera | |

pediatrike

¹ Një variacion konsiderohet 'i paparashikuar' kur variacioni i propozuar nuk konsiderohet si variacion i vogël i Tipit IB sipas Udhëzimit të Komisionit, ose nuk është klasifikuar si variacion i Tipit IB në një rekomandim të Nenit 5. Kur një ose më shumë nga kushtet e përcaktuara në udhëzuesin për një variacion të tipit IA nuk plotësohen, ndryshimi në fjalë mund të paraqitet si variant i Tipit IB, përveç rasteve kur ndryshimi klasifikohet në mënyrë specifike si variacion kryesor i Tipit II.

² Variacioni i Tipit II i paraqitur sipas nenit 29 të Rregullores (KE) nr. 1901/2006.

Emri dhe adresa e aplikantit/bartësit të
MA³:

Emri dhe adresa e personit të kontaktit⁴:

Numri i telefonit:

Numri i faksit (opsionale):

E-mail:

³ Për ndarjen e punës ose variacionet e grupuara që prekin më shumë se një MA, tregoni mbajtësin e MA-së që do të përdoret si mbajtës referencë i MA-së për trajtimin e procedurës.

⁴ Siç specifikohet në seksionin 2.4.3 në Formularin e Aplikimit të Pjesës IA/Modulit 1. Nëse është ndryshe, bashkëngjitni letrën e autorizimit. Për variacionet e ndarjes së punës ose të grupuara që prekin më shumë se një MA, një kontakt i vetëm duhet të caktohet për aplikacionin (shih gjithashtu kutinë nënshkruese më poshtë). Në rastin e autorizimeve kombëtare të marketingut, disa pika kontakti në shtete të ndryshme anëtare mund të futen për variacionet e tipit II dhe ndarjen e punës.

PRODUKTET QË LIDHEN NGA KY APLIKACION⁵

Emri(at) shpikur):	(i	Substanca(t) aktive	Forma farmaceutike	Forca	Emri(at) e mbajtësit të MA-së:	Numri(at) e MA- së: ⁶	Numri i variacionit MRP ⁶

⁵ Nëse kjo listë është shumë e gjerë (më shumë se një faqe), ajo mund të shtohet si shtojcë në formularin e aplikimit.
Për produktet e autorizuara nëpërmjet Procedurës së Përqendruar, Shtojca A e produktit(eve) në fjalë duhet të jepet si shtojcë e formularit të aplikimit. Për procedurat e ndarjes së punës të dorëzuara në EMA, të cilat përfshijnë produkte të autorizuara në nivel kombëtar, detajet e produktit përkatës dhe të shtetit anëtar duhet të jepen si shtojca B në formularin e aplikimit (duke përdorur shabllonin në faqen e internetit të EMA-s).

⁶ Tregoni numrat MA të prekur (një diapazon mund të jetë i përshtatshëm). Për numrin e variacionit MRP, i cili është një numër specifik i produktit, shihni Udhëzuesin e Praktikës më të Mirë mbi Variacionet, Kapitulli 1, shembull: NL/H/0123/001-004/IB/033/G. Për produktet thjesht të autorizuara në nivel kombëtar: numri duhet të plotësohet sipas kërkesave të Autoritetit Kombëtar Kompetent përkatës

LLOJI(ET) E NDRYSHIMIT(EVE)

☐ Kopja e faqes(eve) përkatëse nga Udhëzuesi për këtë/këto ndryshim(e) është bashkangjitur dhe kutitë përkatëse për kushtet dhe dokumentacionin (si për Tipin IA ashtu edhe për Tipin IB) janë shënuar.

VARIACIONET E PËRFSHIRA NË KËTË APLIKACION:

Numri dhe titulli i variacionit, sipas udhëzuesit të klasifikimit	Lloji i procedurës
Variacioni specifik që aplikohet, sipas udhëzuesit të klasifikimit	tipi

(Zgjidhni dhe përfshini në këtë seksion variacionin(et) e aplikueshme nga lista e paraqitur në fund të këtij modeli të formularit të aplikimit (shih udhëzimet e detajuara të dhëna me listën). Shembulli i mësipërm dhe lista e variacioneve në fund të formularit duhet të fshihen më pas nga formulari i plotësuar që do të dorëzohet).

FUSHËVEPRIMI DHE HISTORIKU I SAKTË PËR NDRYSHIM, DHE ARSYETIMI PËR GRUPIMIN, NDARJEN E PUNËS DHE KLASIFIKIMIN E NDRYSHIMEVE TË PAPARASHIKUARA (nëse është e aplikueshme)

(Përfshini një përshkrim dhe historik të të gjitha ndryshimeve të propozuara. Në rast të grupimit dhe ndarjes së punës, një arsyetim duhet të jepet në një paragraf të veçantë. Nëse një variacion ka të bëjë me një ndryshim të paparashikuar, përfshini një justifikim për klasifikimin e tij të propozuar).

I TANISHËM ^{7,8}	I PROPOZUAR ^{7,8}
Numri D-U-N-S: ⁹ Numri i ASMF-së së BE-së ose asaj Kombëtare: ¹⁰	Numri D-U-N-S: ⁹ Numri i ASMF-së së BE-së ose asaj Kombëtare: ¹⁰

APLIKACIONET E TJERA¹¹
--

⁷ Specifikoni formulimin ose specifikimin e saktë aktual dhe të propozuar, duke përfshirë numrin(at) e seksionit të dosjes në nivelin më të ulët të mundshëm.

⁸ Për ndryshimet e SPC, etiketimit dhe fletëpalosjes, nënvizoni ose theksoni fjalët e ndryshuara të paraqitura në tabelën e mësipërme ose jepini si një shtojcë të veçantë

⁹ Nëse është e aplikueshme, përfshini numrin D-U-N-S. Sistemi Universal i Numërimit të të Dhënave (D-U-N-S) është një sistem i zhvilluar nga Dun & Bradstreet (D&B) i cili i cakton një identifikues numerik unik një entiteti biznesi. Përdoret në këtë rast për të lehtësuar identifikimin e vendeve të prodhimit jashtë ZEE-së

¹⁰ Nëse është e aplikueshme, përfshini numrin e referencës së ASMF-së së BE-së ose asaj Kombëtare (vetëm nëse numri i referencës së ASMF-së së BE-së nuk është në dispozicion)

¹¹ Për shkak të kompleksitetit, nuk është e nevojshme të plotësohet ky seksion për ndarjen e punës ose variacionet e grupuara që prekin më shumë se një MA.

Variacionet e tipit II – Kërkesat Pediatrike:

(Vetëm për produkte mjekësore për njerëzit; seksioni të plotësohet vetëm për variacionet në lidhje me një tregues të ri ose për variacionet që lidhen me zbatimin e PIP)

(Shënim: Nocioni i "autorizimit global të marketingut" siç përcaktohet në nenin 6(1) nënparagrafin 2 të Direktivës 2001/83/EC, të ndryshuar, duhet të merret parasysh për produktet që i përkasin të njëjtit mbajtës të autorizimit të marketingut.)

☐ NENI 8 I RREGULLORES SË PEDIATRISË ZBATOHET PËR KËTË APLIKACION PËR VARIACION, PASI:

- ☐ Aplikacioni lidhet me një tregues të ri për një produkt medicinal të autorizuar, i cili:
 - ☐ mbrohet nga një certifikatë shtesë e mbrojtjes sipas Rregullores (EC) Nr. 469/2009
 - ☐ mbrohet nga një patentë e cila kualifikohet për dhënien e certifikatës së mbrojtjes plotësuese

- ☐ Kërkesa ka të bëjë me një procedurë të mëparshme/në vazhdim/paralele e cila nxiti kërkesën e nenit 8. Numri i procedurës së autoritetit kompetent/EMA:

☐ NENI 8 I RREGULLORES SË PEDIATRISË NUK ZBATOHET PËR KËTË APLIKACION, PASI:

- ☐ produkti medicinal i autorizuar nuk mbrohet nga një certifikatë e mbrojtjes sipas Rregullores (EC) nr. 469/2009 ose nga një patentë që kualifikohet për dhënien e mbrojtjes shtesë
- ☐ ka të bëjë me një përdorim të mirëpërcaktuar, autorizime gjenerike, hibride, bio-të ngjashme të marketingut ose produkte tradicionale medicinale bimore

☐ KY APLIKACION LIDHET ME NJË INDIKACION TË RI PËR NJË AUTORIZIM MARKETINGU PËR PËRDORIM PEDIATRIK (PUMA).

☐ KY APLIKIM KA TË BËJË ME STUDIMET PEDIATRIKE TË PARAQITURA SIPAS NENIT 45 OSE 46 TË RREGULLORES SË PEDIATRISË.

☐ KY APLIKACION LIDHET ME STUDIMET PEDIATRIKE TË PËRFSHIRA NË NJË PLAN HETIMI PEDIATRIK

KY APLIKACION PËRFSHIN:

- ☐ PIP¹²

- ☐ Heqja dorë për produktin specifik¹³ Numri(at) e vendimit PIP: Numri(at) e vendimit të heqjes dorë:
- ☐ Heqja dorë nga klasa

Numri(at) e vendimit të heqjes dorë:

(Shënim: një kopje e vendimit të heqjes dorë për PIP/Produktin specifik, duke përfshirë opinionin e Komitetit të Pediatrisë (PDCO) dhe Raportin Përmbledhës, duhet të përfshihet në Modulin 1.10)

A I ËSHTË NËNSHTRUAR KY APLIKACION VERIFIKIMIT TË PAJTUESHMËRISË ME PIP?

¹² To be ticked when the PIP Opinion includes a waiver

¹³ To be ticked only if there is a product-specific waiver opinion covering all the subsets of the paediatric population

- ☐
☐

Jo
Po

Nëse po, ju lutemi specifikoni referencën(at) e dokumentit të pajtueshmërisë:

(Shënim: Nëse është në dispozicion, një kopje e raportit të pajtueshmërisë së PDCO-së, sipas rastit, me opinionin e PDCO-së ose dokumentin e lëshuar nga autoriteti kompetent kombëtar duhet të përfshihet në Modulin 1.10)

☐ Ju lutemi jepni tabelën e përgjithshme të rezultateve të PIP në Modulin 1.10

Variacionet e tipit II – Ekskluziviteti i zgjeruar i të dhënave/mbrojtja e tregut:

(Fshijeni këtë seksion nëse nuk zbatohet)

SHQYRTIMI I KËTIJ APLIKACIONI KËRKOHE EDHE SIPAS NENIT TË MËPOSHTËM TË DIREKTIVËS 2001/83/KE					
OSE	RREGULLORES	(KE)	N°	726/2004:	
☐	Neni 10(1) i Direktivës 2001/83/KE/	Neni 14(11) i Rregullores (KE) Nr. 726/2004	(një vit mbrojtje	tregu për një tregues të ri)	
☐	Neni 10(5) i Direktivës 2001/83/KE (një vit ekskluzivitet i të dhënave për një tregues të ri)				
☐	Neni 74(a) i Direktivës 2001/83/KE (një vit ekskluzivitet i të dhënave për një ndryshim në klasifikim)				
<i>(Shënim: Raporti që justifikon pretendimin për ekskluzivitet të zgjeruar të të dhënave/mbrojtje të tregut duhet të jepet në Modulin 1.5.3)</i>					

Propozimet e mëposhtme të informatave të ndryshuara për produktin jepen në seksionet përkatëse të formatit EU-CTD ose formatit NTA vëllimi 6B, aty ku është e aplikueshme:

- ☐ Përmbledhje e karakteristikave të produktit
- ☐ Mbajtësi i autorizimit të prodhimit përgjegjës për lëshimin e serisë dhe kushtet e Autorizimit të Marketingut¹⁴
- ☐ Etiketimi
- ☐ Fletëpalosja e paketimit
- ☐ Modelet¹⁵

¹⁴vetëm për produktet e autorizuar në nivel qendror (Shtojca II e MA-së së BE-së)

¹⁵shih Kapitullin 7 të Vëllimit 6A të Njoftimit për Aplikantët ose Transferimi i informacionit që përmban Njoftimi për Aplikantët, Vëllimi 2A, Kapitulli 7 (<http://www.hma.eu>) ose Kërkesat e dosjes për Produktet e Autorizuara në nivel qendror (<http://www.ema.europa.eu>)

☐ Mostrat¹⁵

Deklarata e aplikantit:

Nëpërmjet kësaj, unë paraqes njoftimin/aplikacionin që Autorizimi i mësipërm i Marketingut të variohet në përputhje me propozimet e dhëna më sipër. Unë deklaroj se (*Ju lutemi vendosni √ në deklaratat e duhura*):

- ☐ Nuk ka ndryshime të tjera përveç atyre të identifikuara në këtë aplikacion (përveç atyre të adresuara në variacione të tjera të paraqitura paralelisht);
- ☐ Aty ku është e aplikueshme, të gjitha kushtet e përcaktuara për variacionet në fjalë janë përmbushur;
- ☐ Për njoftimet e tipit IA: janë dorëzuar dokumentet e kërkuara siç është specifikuar për ndryshimet në fjalë; ☐ Kur është e aplikueshme, tarifat kombëtare janë parapaguar ose do të paguhet në përputhje me kërkesat kombëtare;
- ☐ Ky njoftim/aplikacion është dorëzuar njëkohësisht tek RMS dhe tek të gjitha CMS-të (*për produktet brenda Procedurës së Njohjes së Ndërsjellë dhe ndarjes së punës*) ose tek EMA dhe (Bashkë) Raportuesi (*për produktet brenda Procedurës së Përqendruar*) ose, në rast të ndarjes së punës që përfshin EMA-n, tek Autoritetet Kompetente Kombëtare përkatëse dhe/ose RMS/CMS (sipas rastit) dhe EMA;
- ☐ Për ndarjen e punës ose variacionet e grupuara që prekin më shumë se një MA: MA-të në fjalë i përkasin të njëjtit MAH.

Ndryshimet do të zbatohen nga¹⁶:

- ☐ Prodhimi i radhës/printimi i radhës
- ☐ Data: _____

¹⁶Për t'u plotësuar vetëm për variacionet e tipit IB dhe të tipit II.

☐ **Dëshmia e pagesës (kur është relevante)**

A u janë paguar të gjitha tarifat përkatëse autoriteteve kompetente?

☐ Po (për tarifat e paguara, bashkëngjitni dëshminë e pagesës në Shtojcë)

Ju lutemi specifikoni kategorinë e tarifës sipas Rregullave kombëtare:

☐ Jo

Për Shtetet Anëtare:

Ju lutemi specifikoni arsyet sipas Kërkesave kombëtare (përfshirë ose pagesë të mëvonshme).

☐ **Adresa e faturimit (kur është relevante)**

Emri i kompanisë:

Numri i TVSH-së:

Adresa:

Kodi postar:

Shteti:

Telefoni:

Telefaksi (opsionale):

E-mail:

Numri i porosisë së blerjes (PO):

Nënshkruesi

kryesor¹⁷ _____

Statusi (titulli i vendit të punës)

Emri në shkronja të mëdha të
shtypit _____

Data

—

☐ Për ndarjen e punës/grupimin për më shumë se një MA: nënshkruesi kryesor konfirmon autorizimin për të nënshkruar në emër të kontakteve të përcaktuara siç specifikohet në seksionin 2.4.3 në Pjesën IA/Moduli 1 Formulari i Aplikimit për secilën nga MA-të në fjalë.

Nënshkruesi

dytë _____

i

Statusi (titulli i vendit të punës)

Emri në shkronja të mëdha të
shtypit _____

Data

—

¹⁷Nënshkrimi i nënshkruesi kryesor është i detyrueshëm

LISTA E VARIACIONEVE (të fshihet pas plotësimit të formularit)

Ju lutemi zgjidhni variacionet e aplikueshme nga lista e paraqitur më poshtë dhe përfshini në seksionin “Llojet e ndryshimeve – Variacionet e përfshira në këtë aplikacion” më sipër, në përputhje me udhëzimet e mëposhtme:

Duhet të përfshihet vetëm titulli kryesor i ndryshimit me variacionin e aplikuar. Për të aplikuar për variacione që nuk parashikohen në udhëzim, MAH-të duhet të deklarojnë një variacion tjetër të tillë (“z”) sipas seksionit të udhëzuesit specifik në fjalë në nivelin më të ulët të mundshëm, pra, ose brenda një variacioni specifik ose nën titullin e seksionit udhëzues të përshtatshëm, sipas rastit, duke përfshirë klasifikimin e tij të propozuar. Ju lutemi tregoni nëse variacioni i është nënshtruar një procedure të nenit 5. Shembuj të variacioneve të tilla z) janë përfshirë tashmë në një numër variacionesh përkatëse dhe tituj seksionesh, për ofrim lehtësie.

Për variacionet e tipit IA, data e zbatimit nga MAH duhet të shtohet në kolonën e fundit.

Detaje të plota mbi fushëveprimin e saktë të variacionit në fjalë duhet të jepen në seksionin ‘fushëveprimi i saktë’ i formularit të aplikimit.

Shembuj se si duhet të paraqiten variacionet në seksionin “Llojet e ndryshimeve” të formularit të aplikimit.

P.sh. kur aplikoni për një ndryshim jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara për substancën aktive:

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një lënde aktive, materiali fillestar/ndërmjetës/reagenti i përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës
Ndryshimi jashtë gamës së kufijve të specifikimeve të miratuara për substancën aktive	II

P.sh. kur aplikoni për një ndryshim ‘të paparashikuar’ në lidhje me kufijtë e specifikimeve për substancën aktive:

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një lënde aktive, materiali fillestar/ndërmjetës/reagenti i përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☒ IB ☐ II

P.sh. kur aplikoni për një ndryshim 'të paparashikuar' në lidhje me kontrollin e substancës aktive:

B.I.b Ndryshimi në kontrollin e substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☒ IB ☐ II

Lista e plotë e variacioneve duhet të fshihet nga formulari i dorëzuar i aplikimit.

A. Ndryshimi administrativ	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

	Lloji i procedurës
Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e mbajtësit të autorizimit të marketingut	☐ IB ^a

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

A.2 Ndryshimi i emrit (të shpikur) të produktit medicinal	Lloji i procedurës
për produktet e autorizuara nga niveli qendror	☐ IB ^a
për Produktet e Autorizuara Kombëtare	IB

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
Ndryshimi i emrit të substancës aktive ose të një eksipienti	☐ IB ^a

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
Ndryshimi i emrit dhe/ose adresës së një prodhuesi (përfshirë vendet përkatëse të testimit të kontrollit të cilësisë); ose një mbajtësi të ASMF; ose një furnizuesi të substancës aktive, materialit fillestar, reagentit ose ndërmjetësimit të përdorur në prodhimin e substancës aktive (aty ku është specifikuar në dosjen teknike) ku asnjë Ph. Eur. Certifikatë të Përshtatshmërisë nuk është pjesë e dosjes së miratuar; ose një prodhuesi të një eksipienti të ri (ku specifikohet në dosjen teknike)	☐ IB ^a

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

A.5 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e një prodhuesi/importuesi të produktit të përfunduar (përfshirë vendet e testimit të lëshimit të serisë ose kontrollit të cilësisë)	Lloji i procedurës	
Aktivitetet për të cilat prodhuesi/importuesi është përgjegjës përfshijnë lëshimin e serisë		☐ IB ^a
Aktivitetet për të cilat prodhuesi/importuesi është përgjegjës nuk përfshijnë lëshimin e serisë		☐ IB ^a

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
Ndryshim në Kodin ATC/Kodin ATC Vet		☐ IB ^a

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
Fshirja e vendeve të prodhimit për një substancë aktive, produkt të ndërmjetëm ose të përfunduar, vendit të paketimit, prodhuesit përgjegjës për lëshimin e serisë, vendit ku kryhet kontrolli i serisë ose furnizuesit të një materiali fillestar, reagentit ose eksipientit (kur përmendet në dosje)*		☐ IB ^a

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

*Shënim: Kur është dhënë njoftim nga autoritetet për qëllimin për të kryer një inspektim, fshirja e vendit përkatës do të njoftohet menjëherë.

	Lloji i procedurës	
Ndryshimet deri në datën e auditimit për ta verifikuar përputhshmërinë me GMP të prodhuesit të substancës aktive*		☐ IA

B.I SUBSTANCA AKTIVE	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.a Ndryshimi në prodhimin e substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.a.1 Ndryshimi në prodhuesin e një materiali fillestar/reagenti/ndërmjetësi të përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive ose ndryshim në prodhues (duke përfshirë aty ku janë vendet përkatëse të testimit të kontrollit të cilësisë) të substancës aktive, ku asnjë Ph. Eur. Certifikatë e Përshtatshmërisë nuk është pjesë e dosjes së miratuar	Lloji i procedurës	
Prodhuesi i propozuar është pjesë e të njëjtit grup farmaceutik si prodhuesi i miratuar aktualisht.		☐ IB ^a
Prezantimi i një prodhuesi të substancës aktive të mbështetur nga një ASMF	II	
Prodhuesi i propozuar përdor një rrugë thelbësisht të ndryshme të sintezës ose kushteve të prodhimit, të cilat mund të kenë potencial për t'i ndryshuar karakteristikat e rëndësishme cilësore të substancës aktive, të tilla si profili cilësor dhe/ose sasior i papastërtive që kërkon kualifikim, ose vetitë fiziko-kimike që ndikojnë në disponueshmërinë biologjike.	II	
Prodhuesi i ri i materialit për të cilin kërkohet një vlerësim i sigurisë virale dhe/ose rrezikut të TSE	II	
Ndryshimi lidhet me një substancë aktive biologjike ose një material fillestar/reagent/ndërmjetës që përdoret në prodhimin e një produkti biologjik/imunologjik	II	
Ndryshimet në aranzhimet e testimit të kontrollit të cilësisë për substancën aktive - zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli/testimi i grupit		☐ IB ^a
Prezantimi i një prodhuesi të ri të substancës aktive që nuk mbështetet nga një ASMF dhe kërkon përditësim domethënës në seksionin përkatës të substancës aktive të dosjes	II	
Shtimi i një vendi alternativ sterilizimi për substancën aktive duke përdorur metodën Ph.Eur.	IB	

Prezantimi i një vendi të ri mikronizimi	☐ IA	☐ IB ^a
Ndryshimet në aranzhimet e testimit të kontrollit të cilësisë për një substancë aktive biologjike: zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli/testimi i grupit duke përfshirë një metodë biologjike/imunologjike/imunokimike	II	
Vendi i ri i ruajtjes së Master Cell Bank dhe/ose Working Cell Banks	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.a.2 Ndryshimet në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të substancës aktive		☐ IB ^a
Ndryshim thelbësor në procesin e prodhimit të substancës aktive që mund të ketë ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal.	II	
Ndryshimi i referohet një substance biologjike/imunologjike ose përdorimit të një substance të ndryshme me prejardhje kimike në prodhimin e një substance biologjike/imunologjike, e cila mund të ketë ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal dhe nuk ka lidhje me protokoll	II	

Ndryshimi lidhet me një produkt medicinal bimor dhe ka një ndryshim në ndonjë nga sa vijon: burimi gjeografik, mënyra e prodhimit ose prodhimi	II
Ndryshim i vogël në pjesën e kufizuar të një Skedari Master të substancës aktive	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

▪ Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.a.3 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë diapazonin e madhësisë së serisë) të substancës aktive ose të ndërmjetësit të përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Rritje deri në 10 herë në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht		☐ IB ^a
Zvogëlimi i shkallës në 10-fish		☐ IB ^a
Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një substance aktive biologjike/imunologjike	II	
Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht	IB	
Shkalla për një substancë aktive biologjike/imunologjike rritet/zvogëlohet pa ndryshim të procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

▪Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet specifikisht si Lloji II.

B.I.a.4 Ndryshimi në testet gjatë procesit ose kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve gjatë procesit		☐ IB ^a
Shtimi i një testi të ri gjatë procesit dhe kufijve		☐ IB ^a
Fshirja e një testi jo të rëndësishëm gjatë procesit		☐ IB ^a

Zgjerimi i kufijve të miratuar të testit gjatë procesit, i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive	II
Fshirja e një testi gjatë procesit i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive	II
Shtimi ose zëvendësimi i një testi gjatë procesit si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.a.5 Ndryshimet në substancën aktive të një vaksine sezonale, parapandemike ose pandemike kundër gripit njerëzor	Lloji i procedurës
Zëvendësimi i shtameve në një vaksinë sezonale, para-pandemike ose pandemike kundër gripit njerëzor	II

B.I.b Ndryshimi në kontrollin e substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një substance aktive, materiali fillestar/ndërmjetës/reagenti të përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve për produktet medicinale që i nënshtrohen lëshimit të serive nga Autoriteti Zyrtar i Kontrollit		☐ IB ^a
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve		☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe/ose produktit të përfunduar	II	
Ndryshimi jashtë gamës së kufijve të specifikimeve të miratuara për substancën aktive	II	
Zgjerimi i kufijve të specifikimeve të miratuara për materialet fillestare/ndërmjetësit, të cilat mund të kenë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe/ose produktit të përfunduar	II	
Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të substancës biologjike ose imunologjike) të një parametri specifikimi me metodën e tij përkatëse të testimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie	IB	
Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Evropiane ose në Farmakopenë Kombëtare të një Shteti Anëtar për substancën aktive, një ndryshim në specifikimet nga një farmakope e brendshme në një farmakope jozyrtare ose një farmakope të një vendi të tretë.	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.b.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për substancën aktive ose lëndën fillestare/reagentin/ndërmjetësin e përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi për substancën aktive ose një material fillestar/reagent/ndërmjetës, nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar.		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për një reagent, i cili nuk ka ndonjë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive		☐ IB ^a
Ndryshimi thelbësor ose zëvendësimi i një metode testimi biologjik/imunologjik/imunokimik ose një metode që përdor një reagent biologjik për një substancë aktive biologjike	II	
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për substancën aktive ose një material fillestar/ndërmjetës	IB	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.c Ndryshimi në sistemin e mbylljes së enëve të substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.c.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Lloji i procedurës
Përbërja cilësore dhe/ose sasiore	☐ IB ^a
Përbërja cilësore dhe/ose sasiore për substanca aktive biologjike/imunologjike sterile dhe jo të ngrira	II
Substancat aktive të lëngshme (jo sterile)	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.c.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të substancës aktive	Lloji i procedurës
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve	☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit	☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)	☐ IB ^a
Shtimi ose zëvendësimi i një parametri specifikimi si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.c.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Lloji i procedurës
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar	☐ IB ^a

Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.d.1 Ndryshimi në periudhën e ritestimit/periudhën e ruajtjes ose kushtet e ruajtjes së substancës aktive ku asnjë Ph. Eur. Certifikatë të Përshtatshmërisë që mbulon periudhën e ritestimit nuk është pjesë e dosjes së miratuar		Lloji i procedurës	
Periudha e ritestimit/periudha e ruajtjes			
Reduktimi		☐ IB ^a	
Zgjatja e periudhës së ritestimit bazuar në ekstrapolimin e të dhënave të stabilitetit jo në përputhje me udhëzimet ICH/VICH*	II		
Zgjatja e periudhës së ruajtjes së një substance aktive biologjike/imunologjike jo në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit	II		
Zgjatja ose futja e një periudhe ritestimi/periudhe ruajtjeje të mbështetur nga të dhënat në kohë reale	IB		
Kushtet e ruajtjes			
Ndryshimi i kushteve më kufizuese të ruajtjes së substancës aktive		☐ IB ^a	
Ndryshimi i kushteve të ruajtjes së substancave aktive biologjike/imunologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll stabiliteti të miratuar aktualisht.	II		
Ndryshimi në kushtet e ruajtjes së substancës aktive	IB		
Ndryshimi në një protokoll të miratuar të stabilitetit	☐ IA	☐ IA	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II		

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.e.1 Prezantimi i një hapësire të re projektimi ose zgjerimi i një hapësire projektimi të miratuar për substancën aktive, në lidhje me:	Lloji i procedurës
Operimin e një njësie në procesin e prodhimit të substancës aktive duke përfshirë kontrollet dhe/ose procedurat e testimit që rezultojnë gjatë procesit	II
Procedurat e testimit për materialet fillestare/reagentët/ndërmjetësit dhe/ose substancën aktive	II

	Lloji i procedurës
B.I.e.2 Prezantimi i një protokollit të menaxhimit të ndryshimit pas miratimit në lidhje me substancën aktive	II

	Lloji i procedurës
B.I.e.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me substancën aktive	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.e.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	II
Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.e.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	☐ IB ^a
Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	IB

Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik/imunologjik	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II PRODUKTI I PËRFUNDUAR	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.a Ndryshim në përshkrimin dhe përbërjen e Produktit të Përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.a.1 Ndryshimi ose shtimi i informatave për prodhuesin (<i>imprint</i>), <i>bossing</i> ose shënjimeve të tjera duke përfshirë zëvendësimin ose shtimin e bojërave të përdorura për shënjimin e produktit.	Lloji i procedurës
Ndryshime në informatat për prodhuesin (<i>imprint</i>), <i>bossing</i> ose shenjzime të tjera	☐ IB ^a
Ndryshimet në linjat e pikësimit/ndërprerjes që synojnë të ndahen në doza të barabarta	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.a.2 Ndryshim në formën ose përmasat e formës farmaceutike	Lloji i procedurës
Tableta, kapsula, supozitorë dhe pesarë me lëshim të menjëhershëm	☐ IB ^a
Forma farmaceutike gastro-rezistente, të modifikuara ose me lëshim të zgjatur dhe tableta të shënuara të destinuara për t'u ndarë në doza të barabarta	IB
Shtimi i një kompleti të ri për një preparat radiofarmaceutik me vëllim tjetër mbushjeje	II
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.a.3 Ndryshimet në përbërjen (ekscipientët) e produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Ndryshimet në komponentët e sistemit të aromatizimit ose ngjyrosjes		
Shtimi, fshirja ose zëvendësimi		☐ IB ^a
Rritja ose reduktimi		☐ IB ^a
Produkte medicinale veterinarë biologjike për përdorim oral për të cilat agjenti ngjyruar ose aromatizues është i rëndësishëm për marrjen nga speciet e synuara të kafshëve	II	
Eksipientë të tjerë		
Çdo rregullim i vogël i përbërjes sasiore të produktit të përfunduar në lidhje me ekscipientet		☐ IB ^a
Ndryshime cilësore ose sasiore në një ose më shumë eksipientë që mund të kenë ndikim të rëndësishëm në sigurinë, cilësinë ose efikasitetin e produktit medicinal	II	
Ndryshimi që lidhet me një produkt biologjik/imunologjik	II	
Çdo eksipient i ri që përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilat kërkohet vlerësimi i të dhënave të sigurisë virale ose rrezikut të TSE	II	
Ndryshimi që mbështetet nga një studim bioekuivalence	II	
Zëvendësimi i një eksipienti të vetëm me një eksipient të krahasueshëm me të njëjtat karakteristika funksionale dhe në një nivel të ngjashëm	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.a.4 Ndryshim në peshën e shtresës së formave të dozimit oral ose ndryshim në peshën e lëvozhgave të kapsulave	Lloji i procedurës	
Forma të forta farmaceutike orale		☐ IB ^a
Forma farmaceutike gastro-rezistente, të modifikuara ose me lëshim të zgjatur ku shtresa është një faktor kritik për mekanizmin e lëshimit	II	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
B.II.a.5 Ndryshimi në përqendrimin e një produkti parenteral me një dozë të vetme, me përdorim total, ku sasia e substancës aktive për njësi dozë (pra forca) mbetet e njëjtë	II

	Lloji i procedurës
B.II.a.6 Fshirja e kontejnerit të tretësit/holluesit nga paketimi	IB

B.II.b Ndryshim në prodhimin e Produktit të Përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.b.1 Zëvendësimi ose shtimi i një vendi prodhimi për një pjesë ose të gjithë procesin e prodhimit të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Vendi i paketimit dytësor		☐ IB ^a
Vendi i paketimit primar		☐ IB ^a
Vendi ku kryhet ndonjë operacion(e) prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit dytësor, për produkte medicinale biologjike/imunologjike ose për forma farmaceutike të prodhuara nga procese komplekse prodhimi	II	
Vendi i cili kërkon inspektim fillestar ose specifik të produktit	II	
Vendi ku kryhet ndonjë operacion(e) prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë, paketimit parësor dhe dytësor, për produkte mjekësore josterile	IB	
Vendi ku kryhet ndonjë operacion(e) prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit dytësor, për produktet medicinale sterile (përfshirë ato prodhohen në mënyrë aseptike) duke përfshirë produktet mjekësore biologjike/imunologjike	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.2 Ndryshimi tek importuesi, marrëveshjet e lëshimit të serisë dhe testimi i kontrollit të cilësisë së produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli/testimi i serisë		☐ IB ^a
Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku bëhet kontrolli/testimi i serisë për një produkt biologjik/imunologjik dhe secila nga metodat e testimit	II	

të kryera në vend është një metodë biologjike/imunologjike	
Zëvendësimi ose shtimi i një prodhuesi përgjegjës për importimin dhe/ose lëshimin e serisë	
☐ IA _{IN}	☐ IB ^a
☐ IA _{IN}	☐ IB ^a
II	II
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.3 Ndryshimi në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar, duke përfshirë një ndërmjetës të përdorur në prodhimin e produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit	☐ IB ^a
Ndryshime thelbësore në procesin e prodhimit që mund të kenë ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal	II
Produkti është produkt medicinal biologjik/imunologjik dhe ndryshimi kërkon vlerësim të krahasueshmërisë	II
Prezantimi i një metode jostandarde të sterilizimit terminal	II
Futja ose rritja e tepicës që përdoret për substancën aktive	II
Ndryshim i vogël në procesin e prodhimit të një suspensioni ujor oral	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.4 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë gamën e madhësisë së serisë) të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Deri në 10-fish në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht		☐ IB ^a
Zvogëlimi i shkallës në 10-fish		☐ IB ^a
Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një produkti medicinal biologjik/imunologjik ose ndryshimi në madhësinë e serisë kërkon studim të ri bioekuivalence	II	
Ndryshimi lidhet me të gjitha format e tjera farmaceutike të prodhuara nga proceset komplekse të prodhimit	II	
Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht për format farmaceutike të lëshimit të menjëhershëm (orale)	IB	
Shkalla për një produkt medicinal biologjik/imunologjik është rritur/ulur pa ndryshim të procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.5 Ndryshimi në testet në proces ose kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve në proces		☐ IB ^a
Shtimi i testeve të reja dhe kufijve		☐ IB ^a
Fshirja e një testi jo të rëndësishëm në proces		☐ IB ^a
Fshirja e një testi në proces i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	
Zgjerimi i kufijve të miratuar të IPC, i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	
Shtimi ose zëvendësimi i një testi në proces si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB	

Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II
------------------	---

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c Ndryshimi në kontrollin e eksipientëve në Produktin e Përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.c.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një eksipienti	Lloji i procedurës	
Shtërngimi i kufijve të specifikimeve		☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Ndryshim jashtë kufijve të kufijve të specifikimeve të miratuara	II	
Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	
Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) i një parametri specifikimi me metodën e tij përkatëse të testimit, si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie	IB	
Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Evropiane ose në Farmakopenë Kombëtare të një Shteti Anëtar për eksipientin, një ndryshim në specifikimet nga një farmakope e brendshme në një farmakope jozyrtare ose një farmakope të një vendi të tretë.	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c.2 Ndryshim në procedurën e testimit për një eksipient	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

Ndryshimi thelbësor ose zëvendësimi i një metode testimi biologjik/imunologjik/imunokimik ose një metode që përdor një reagent biologjik	II
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	IB

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c.3 Ndryshimi në burimin e një eksipienti ose reagjenti me rrezik TSE		Lloji i procedurës	
Nga materiali i rrezikut të TSE deri tek origjina bimore ose sintetike			
Për eksipientët ose reagentët që nuk përdoren në prodhimin e një substance aktive biologjike/imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik		☐ IB ^a	
Për eksipientët ose reagentët e përdorur në prodhimin e një substance aktive biologjike / imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik		IB	
Ndryshimi ose futja e një materiali rreziku të TSE ose zëvendësimi i një materiali të rrezikut të TSE nga një material tjetër rreziku i TSE, i cili nuk mbulohet nga një certifikatë e përshtatshmërisë e TSE		II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c.4 Ndryshimi në sintezën ose rikuperimin e një eksipienti jofarmakopeial (kur përkrahëhet në dosje) ose një eksipienti të ri		Lloji i procedurës	
Ndryshim i vogël në sintezën ose rikuperimin e një eksipienti jofarmakopeial ose një eksipienti të ri		☐ IB ^a	
Specifikimet janë prekur ose ka një ndryshim në vetitë fiziko-kimike të eksipientit që mund të ndikojë në cilësinë e produktit të përfunduar.		II	
Eksipienti është një substancë biologjike/imunologjike		II	
Variacion tjetër		☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.d Ndryshimi në kontrollin e produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.d.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Shtërngimi i kufijve të specifikimeve		☐ IB ^a
Shtërngimi i kufijve të specifikimeve për produktet medicinale që i nënshtrohen lëshimit të serive nga Autoriteti Zyrtar i Kontrollit		☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifik jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar si aroma dhe shija ose testi i identifikimit për një material ngjyruar ose aromatizues)		☐ IB ^a
Ndryshim jashtë gamës së kufijve të specifikimeve të miratuara	II	
Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	
Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) i një parametri specifikimi me metodën e tij përkatëse të testimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie	IB	
Përditësimi i dosjes në përputhje me dispozitat e një monografie të përgjithshme të përditësuar të Ph. Eur për produktin e përfunduar*		☐ IB ^a
Ph. Eur. 2.9.40 Uniformiteti i njësive të dozimit është futur për të zëvendësuar metodën e regjistruar aktualisht, ose Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformiteti i masës). ose Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformiteti i përmbajtjes)		☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.d.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për produktin e përfunduar	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një metodë alternative është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a
Ndryshimi thelbësor ose zëvendësimi i një metode testimi biologjik/immunologjik/immunokimik ose një metode që përdor një reagent biologjik ose zëvendësimi i një preparati referimi biologjik që nuk mbulohet nga një protokoll i miratuar	II	
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	IB	
Përditësimi i procedurës së testimit në përputhje me monografinë e përgjithshme të përditësuar në Ph. Eur.		☐ IB ^a
Për të pasqyruar përputhjen me Ph.Eur. dhe larguar referencën për metodën e vjetër të testimit të brendshëm dhe numrin e metodës së testimit*		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
B.II.d.3 Ndryshimet që lidhen me futjen e lëshimit në kohë reale ose lëshimit parametrik në prodhimin e produktit të përfunduar	II

B.II.e Ndryshimi në sistemin e mbylljes së kontejnerëve të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.e.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Përbërja cilësore dhe sasiore	
Format e ngurta farmaceutike	☐ IB ^a
Forma farmaceutike të lëngshme gjysmë të ngurta dhe josterile	IB
Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike/imunologjike.	II
Ndryshimi lidhet me një paketë më pak mbrojtëse ku ka ndryshime shoqëruese në kushtet e ruajtjes dhe/ose reduktim të jetëgjatësisë.	II
Ndryshimi i llojit të kontejnerit ose shtimi i një kontejneri të ri	
Forma farmaceutike të lëngshme të ngurta, gjysmë të ngurta dhe josterile	IB
Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike/imunologjike	II
Fshirja e një kontejneri të menjëhershëm paketimi që nuk çon në fshirjen e plotë të një force ose forme farmaceutike	☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve	☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit	☐ IB ^a

Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Shtimi ose zëvendësimi i një parametri specifikimi si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.4 Ndryshimi i formës ose dimensioneve të kontejnerit ose mbylljes (paketimi i menjëhershëm)	Lloji i procedurës	
Produkte medicinale josterile		☐ IB ^a
Ndryshimi në formë ose dimensioneve ka të bëjë me një pjesë thelbësore të materialit të paketimit, i cili mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në dorëzimin, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar.	II	
Produkte medicinale sterile	IB	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.5 Ndryshimi në madhësinë e paketimit të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Ndryshimi në numrin e njësive (p.sh. tableta, ampula, etj.) në një paketë		
☐ IA _{IN}		☐ IB ^a
IB	IB	
Fshirja e madhësive të paketimit		☐ IB ^a
Ndryshimi në peshën e mbushjes/vëllimit mbushës të produkteve medicinale sterile me shumë doza (ose një dozë, përdorim të pjesshëm) parenteral, duke përfshirë produktet medicinale biologjike/imunologjike.	II	
Ndryshimi në peshën e mbushjes/vëllimit mbushës të produkteve joparenterale me shumë doza (ose me një dozë, përdorim të pjesshëm)	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.6 Ndryshim në ndonjë pjesë të materialit (primar) të paketimit që nuk është në kontakt me formulimin e produktit të përfunduar (si p.sh. ngjyra e kapakëve me rrokullisje (<i>flip-off caps</i>), unazat e kodeve me ngjyra në ampula, ndryshimi i mburojës së gjilpërës (plastika e ndryshme e përdorur))	Lloji i procedurës	
Ndryshimi që ndikon në informacionin e produktit		☐ IB ^a
Ndryshim që nuk ndikon në informacionin e produktit		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.7 Ndryshimi i furnizuesit të komponentëve ose pajisjeve të paketimit (kur përmendet në dosje)	Lloji i procedurës	
---	---------------------------	--

Fshirja e një furnizuesi		☐ IB ^a
Zëvendësimi ose shtimi i një furnizuesi		☐ IB ^a
Çdo ndryshim për furnizuesit e pajisjeve ndarëse për inhalatorët me dozë të matur	II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.f.1 Ndryshim në jetëgjatësinë ose kushtet e ruajtjes së produktit të përfunduar		Lloji i procedurës
Reduktimi i jetëgjatësisë së produktit të përfunduar		
Siç është pakeluar për shitje		☐ IB ^a
Pas hapjes së parë		☐ IB ^a
Pas hollimit ose rikonstituimit		☐ IB ^a
Zgjatja e afatit të ruajtjes së produktit të përfunduar		
Siç është pakeluar për shitje (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)	IB	
Pas hapjes së parë (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)	IB	
Pas hollimit ose rikonstituimit (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)	IB	
Zgjatja e afatit të ruajtjes bazuar në ekstrapolimin e të dhënave të stabilitetit jo në përputhje me udhëzimet ICH/VICH*	II	
Zgjatja e afatit të ruajtjes së një produkti medicinal biologjik/imunologjik në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit.	IB	
Ndryshimi i kushteve të ruajtjes së produkteve medicinale biologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit	II	
Ndryshimi në kushtet e ruajtjes së produktit të përfunduar ose produktit të holluar/rikonstituar	IB	
Ndryshimi në një protokoll të miratuar të stabilitetit		☐ IA
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.g.1 Prezantimi i një hapësire të re projektimi ose zgjerimi i një hapësire projektimi të miratuar për produktin e përfunduar, në lidhje me:	Lloji i procedurës
Një ose më shumë operacione njësi në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar duke përfshirë kontrollet në proces dhe/ose procedurat e testimit që rezultojnë	II
Procedurat e testimit për eksipientët/ndërmjetësit dhe/ose produktin e përfunduar.	II

	Lloji i procedurës
B.II.g.2 Prezantimi i një protokollit të menaxhimit të ndryshimit pas miratimit në lidhje me produktin e përfunduar	II

	Lloji i procedurës
B.II.g.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me produktin e përfunduar	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.g.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	II
Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.g.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	☐ IB ^a
Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	IB

Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik/imunologjik	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.h.1 Përditësimi i informacionit të “Vlerësimit të Sigurisë së Agjentëve të Rastësishëm” (seksioni 3.2.A.2)	Lloji i procedurës
Studimet në lidhje me hapat e prodhimit të hetuara për herë të parë për një ose më shumë agjentë të rastësishëm	II
Zëvendësimi i studimeve të vjetruara në lidhje me hapat e prodhimit dhe agjentët e rastësishëm të raportuara tashmë në dosje	
1) me modifikim të vlerësimit të rrezikut	II
2) pa modifikim të vlerësimit të rrezikut	IB

B.III.1 Dorëzimi i një certificate Eur të re ose të përditësuar të përshtatshmërisë ose fshirjen e certificate Ph. Eur. të përshtatshmërisë: - Për një substancë aktive - Për një material fillestar/reagent/ndërmjetës që përdoret në procesin e prodhimit të substancës aktive - Për një eksipient	Lloji i procedurës	
Certificate Evropiane Farmakopeale e Përshtatshmërisë për Monografi Ph. Eur përkatëse.		
Certificate e re nga një prodhues tashmë i miratuar		☐ IB ^a
Certificate e përditësuar nga një prodhues tashmë i miratuar		☐ IB ^a
Certificate e re nga një prodhues i ri (zëvendësim ose shtesë)		☐ IB ^a
Fshirja e certificate (në rast se ekzistojnë certificate të shumta për material)		☐ IB ^a
Certificate e re për një substancë aktive josterile që do të përdoret në një produkt medicinal steril, ku uji përdoret në hapat e fundit të sintezës dhe materiali nuk pretendohet të jetë pa endotoksina	IB	
Certificate Evropiane e TSE Farmakopeale e përshtatshmërisë për një substancë aktive/material fillestar/reagent/ndërmjetës/ose eksipient		
Certificate e re për një substancë aktive nga një prodhues i ri ose tashmë i miratuar		☐ IB ^a
Certificate e re për një material fillestar / reagent / ndërmjetës / ose eksipient nga një prodhues i ri ose tashmë i miratuar		☐ IB ^a
Certificate e përditësuar nga një prodhues tashmë i miratuar		☐ IB ^a
Fshirja e certificate (në rast se ekzistojnë certificate të shumta për material)		☐ IB ^a

Certifikatë e re/përditësuar nga një prodhues tashmë i miratuar/i ri që përdor materiale me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilat kërkohet një vlerësim i rrezikut në lidhje me ndotjen e mundshme me agjentë të rastësishëm	II
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.III.2 Ndryshim në përputhje me Ph. Eur. ose me një farmakope kombëtare të një shteti anëtar	Lloji i procedurës	
Ndryshimi i specifikimit(eve) të një substance të mëparshme farmakopeale që nuk është e BE-së për të qenë plotësisht në përputhje me Ph. Eur. ose me një farmakope kombëtare të një shteti anëtar		
Substanca aktive		☐ IB ^a
Eksipienti/substanca aktive/materiali fillestar		☐ IB ^a
Ndryshimi në përputhje me një përditësim të monografisë përkatëse të Ph. Eur. ose farmakopenë kombëtare të një shteti anëtar		☐ IA
Ndryshimi në specifikimet nga një farmakope kombëtare e një shteti anëtar në Ph. Eur.		☐ IA
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.IV Ndryshimi në Pajisjet Mjekësore	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.IV.1 Ndryshimi i një pajisjeje matëse ose administrimi	Lloji i procedurës
Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje që nuk është pjesë e integruar e paketimit parësor	
Pajisje me shenjën CE	☐ IB ^a
Pajisje pa shenjën CE (vetëm për produktet veterinare)	IB
Pajisje ndarëse për inhalatorët me dozë të matur ose pajisje tjetër që mund të ketë ndikim të rëndësishëm në shpërndarjen e substancës aktive në produkt (p.sh. nebulizator)	II
Fshirja e një pajisjeje	☐ IB ^a
Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje e cila është pjesë e integruar e paketimit parësor	II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.IV.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një pajisjeje matëse ose administruese për produktet medicinale veterinare	Lloji i procedurës
Shtirëngimi i kufijve të specifikimeve	☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit	☐ IB ^a
Zgjerimi i kufijve të specifikimeve të miratuara, gjë që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes	II
Fshirja e një parametri specifikimi që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes	II
Shtimi i një parametri specifikimi si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB

Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.IV.3 Ndryshimi në procedurën e testimit të një pajisjeje matëse ose administruese për produktet medicinale veterinare	Lloji i procedurës	
Ndryshim i vogël në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.V.a.1 Përfshirja e një skedari të ri, të përditësuar ose të ndryshuar të Plasma Master në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e hapit të dytë PMF)	Lloji i procedurës	
Përfshirja për herë të parë e një skedari të ri Plasma Master që ndikon në vetitë e produktit të përfunduar	II	
Përfshirja për herë të parë e një skedari të ri Plasma Master që nuk ndikon në vetitë e produktit të përfunduar	IB	
Përfshirja e një skedari të përditësuar/ndryshuar Plasma Master kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	IB	
Përfshirja e një skedari të përditësuar/ndryshuar Plasma Master kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		☐ IA _{IN}

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.V.a.2 Përfshirja e një skedari të ri, të përditësuar ose të modifikuar Master të Antigjenit të Vaksinës në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e hapit të dytë VAMF)	Lloji i procedurës	
Përfshirja për herë të parë e një skedari të ri Master të Antigjenit të Vaksinës	II	
Përfshirja e një skedari Master të Antigjenit të Vaksinës të përditësuar/ndryshuar, kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	IB	
Përfshirja e një skedari Master të Antigjenit të Vaksinës të përditësuar/ndryshuar, kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		☐ IA _{IN}

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

BVb1 Përditësimi i dosjes së cilësisë që synon të zbatojë rezultatin e një procedure referimi nga Unioni	Lloji i procedurës	
Ndryshimi zbaton rezultatin e referimit*		☐ IB ^a
Harmonizimi i dosjes së cilësisë nuk ishte pjesë e referimit dhe përditësimi synon ta harmonizojë atë	II	

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I Ndryshimet (Siguria/Efikasiteti) te Produktet Medicinale Njerëzore dhe Veterinare	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

C.I.1 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit që synon të zbatojë rezultatin e një procedure referimi nga Unioni	Lloji i procedurës
Produkti medicinal mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës	☐ IB ^a
Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimi zbaton rezultatin e procedurës dhe nuk kërkohet të dorëzohen të dhëna të reja shtesë nga MAH.	IB
Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimi zbaton rezultatin e procedurës me të dhëna të reja shtesë të paraqitura nga MAH	II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I.2 Ndryshimi në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit të një produkti medicinal gjenerik/hibrid/biosimilar pas vlerësimit të të njëjtit ndryshim për produktin referencë	Lloji i procedurës
Zbatimi i ndryshimeve për të cilat nuk kërkohet të dorëzohen të dhëna të reja shtesë nga MAH	IB
Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të vërtetohen më tej me të dhëna të reja shtesë që do të dorëzohen nga MAH (p.sh. krahasueshmëria)	II

C.I.3 Ndryshimi në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit të produkteve medicinale njerëzore që synojnë të zbatojnë rezultatin e një procedure në lidhje me PSUR ose PASS, ose rezultatin e vlerësimit të bërë nga autoriteti kompetent sipas neneve 45 ose 46 të Rregullores 1901/2006	Lloji i procedurës
Zbatimi i formulimit të rënë dakord nga autoriteti kompetent	☐ IB ^a

Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të vërtetohen më tej me të dhëna të reja shtesë që do të dorëzohen nga MAH	II
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
C.I.4 Ndryshimi në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit për shkak të të dhënave të reja cilësore, paraklinike, klinike ose të farmakovigjilencës.	II

C.I.5 Ndryshim në statusin ligjor të një produkti medicinal për produktet e autorizuar në nivel qendror	Lloji i procedurës
Për produktet medicinale gjenerike/hibride/biosimilare pas një ndryshimi të statusit ligjor të miratuar të produktit medicinal të referencës	IB
Të gjitha ndryshimet e tjera të statusit ligjor	II

C.I.6 Ndryshimi në indikacionet terapeutike	Lloji i procedurës
Shtimi i një indikacioni të ri terapeutik ose modifikimi i një modifikimi të miratuar	II
Heqja e një indikacioni terapeutik	IB

C.I.7 Fshirja e:	Lloji i procedurës
një forme farmaceutike	IB
një force	IB

C.I.8 Prezantimi ose ndryshimet në një përmbledhje të sistemit të farmakovigjilencës për produktet medicinale për përdorim njerëzor*	Lloji i procedurës	
Prezantimi i një përmbledhjeje të sistemit të farmakovigjilencës, ndryshimet në QPPV (përfshirë detajet e kontaktit) dhe/ose ndryshimet në vendndodhjen e skedarit Master të Sistemit të Farmakovigjilencës (PSMF)		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I.9 Ndryshimi në një sistem ekzistues të farmakovigjilencës siç përshkruhet në përshkrimin e detajuar të sistemit të farmakovigjilencës (DDPS)	Lloji i procedurës	
Ndryshim në detajet e kontaktit të QPPV dhe/ose QPPV dhe/ose procedurën rezervë		☐ IB ^a
Ndryshim në bazën e të dhënave të sigurisë dhe/ose marrëveshjet kryesore kontraktuale për përmbushjen e detyrimeve të farmakovigjilencës dhe/ose ndryshimin e vendit që i nënshtrohet aktiviteteve të farmakovigjilencës		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në DDPS që nuk ndikojnë në funksionimin e sistemit të farmakovigjilencës (p.sh. ndryshimi i vendndodhjes kryesore të ruajtjes/arkivimit, ndryshimet administrative		☐ IB ^a
Ndryshimi në një DDPS pas vlerësimit të të njëjtit DDPS në lidhje me një produkt tjetër medicinal të të njëjtës MAH		☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
C.I.10 Ndryshimi në frekuencën dhe/ose datën e paraqitjes së raporteve periodike të përditësimit të sigurisë (PSUR) për produktet mjekësore për njerëzit		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I.11 Prezantimi ose ndryshimi i detyrimeve dhe kushteve të një autorizimi marketingu, duke përfshirë planin e menaxhimit të rrezikut	Lloji i procedurës	
Zbatimi i formulimit të rënë dakord nga autoriteti kompetent		☐ IB ^a
Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të vërtetohen më tej me të dhëna të reja shtesë që do të dorëzohen nga MAH, ku kërkohet vlerësim i rëndësishëm nga autoriteti kompetent*	II	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
C.I.12 Përfshirja ose fshirja e simbolit të zi dhe deklaratave shpjeguese për produktet medicinale në listën e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
C.I.13 Ndryshime të tjera që nuk përfshihen në mënyrë specifike diku tjetër në këtë Shtojcë, të cilat përfshijnë dorëzimin e studimeve tek autoriteti kompetent*	II	

C.II Ndryshimet në produktet medicinale veterinare	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

	Lloji i procedurës
C.II.1 Variacionet në lidhje me një ndryshim ose shtim të një specie të synuar prodhuese joushqimore.	II

C.II.2 Fshirja e një specie të synuar prodhuese ushqimore ose prodhuese joushqimore.	Lloji i procedurës
Fshirja si rezultat i një problemi sigurie	II
Fshirja nuk rezulton nga një problem sigurie	IB

	Lloji i procedurës
C.II.3 Ndryshimet në periudhën e tërheqjes për një produkt medicinal veterinar	II

	Lloji i procedurës
C.II.4 Ndryshimet në lidhje me zëvendësimin ose shtimin e një serotipi, shtami, antigjeni ose kombinimi serotipësh, shtamesh ose antigjenesh për një vaksinë veterinare kundër gripit të shpendëve, sëmundjes Afta Epizootike ose Gjuhës së Kaltër.	II

	Lloji i procedurës
C.II.5 Ndryshimet në lidhje me zëvendësimin e një shtami për një vaksinë veterinare kundër gripit të kuajve	II

	Lloji i procedurës
C.II.6 Ndryshime në etiketim ose fletëudhëzim të cilat nuk lidhen me përmbledhjen e karakteristikave të produktit.	IB
a) Informata administrative në lidhje me përfaqësuesin e mbajtësit	☐ IA _{IN}
b) Ndryshime të tjera	IB

C.II.7 Prezantimi i një sistemi të ri farmakovigilence	Lloji i procedurës
---	---------------------------

I cili nuk është vlerësuar nga autoriteti kompetent kombëtar/EMA për një produkt tjetër të të njëjtës MAH	II
I cili është vlerësuar nga autoriteti kompetent kombëtar përkatës/EMA për një produkt tjetër të të njëjtës MAH(*)	IB

	Lloji i procedurës	
C.II.8 Ndryshimi në frekuencën dhe/ose datën e dorëzimit të raporteve periodike të përditësimit të sigurisë (PSUR)		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

D. Ndryshimet në PMF/VAMF	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

	Lloji i procedurës
D.1 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e mbajtësit të certifikatës VAMF	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.2 Ndryshimi i emrit dhe/ose adresës së mbajtësit të certifikatës PMF	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.3 Ndryshimi ose transferimi i mbajtësit aktual të certifikatës PMF tek një mbajtës i ri i certifikatës PMF – pra, entitet juridik tjetër -	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.4 Ndryshimi i emrit dhe/ose adresës së një institucioni gjaku duke përfshirë qendrat e grumbullimit të gjakut/plazmës	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.5 Zëvendësimi ose shtimi i një qendre të grumbullimit të gjakut/plazmës brenda një institucioni gjaku të përfshirë tashmë në PMF	IB

	Lloji i procedurës
D.6 Fshirja ose ndryshimi i statusit (operativ/jooperativ) të institucionit(institucioneve)/qendrës(qendrave) të përdorura për grumbullimin e gjakut/plazmës ose në testimin e dhurimeve dhe grupeve të plazmës (<i>plasma pools</i>)	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.7 Shtimi i një institucioni të ri gjaku për grumbullimin e gjakut/plazmës që nuk përfshihet në PMF	II

	Lloji i procedurës
D.8 Zëvendësimi ose shtimi i një qendre gjaku për testimin e dhurimeve dhe/ose grupeve të plazmës (<i>plasma pools</i>) brenda një institucioni të përfshirë tashmë në PMF	IB

	Lloji i procedurës
D.9 Shtimi i një institucioni të ri gjaku për testimin e dhurimeve dhe/ose grupit të plazmës që nuk përfshihet në PMF	II

	Lloji i procedurës
D.10 Zëvendësimi ose shtimi i një institucioni të ri gjaku ose qendrave në të cilat kryhet ruajtja e plazmës	IB

	Lloji i procedurës
D.11 Fshirja e një institucioni gjaku ose qendrash në të cilat kryhet ruajtja e plazmës	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.12 Zëvendësimi ose shtimi i një organizate të përfshirë në transportin e plazmës.	IB

	Lloji i procedurës
D.13 Fshirja e një organizate të përfshirë në transportin e plazmës	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.14 Shtimi i një kompleti testimi të shënuar me CE për të testuar donacionet individuale si një komplet i ri testimi ose si një zëvendësim i një kompleti testimi ekzistues	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

D.15 Shtimi i një kompleti testimi jo të shënuar me CE për të testuar donacionet individuale si një komplet i ri testimi ose si një zëvendësim i një kompleti testimi ekzistues	Lloji i procedurës	
Kompleti i ri i testimit nuk është miratuar më parë në PMF për asnjë qendër gjaku për testimin e dhurimeve	II	
Kompleti i ri i testimit është miratuar në PMF për qendrat e tjera të gjakut për testimin e dhurimeve		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
D.16 Ndryshimi i kompletit/metodës së përdorur për testimin e grupeve (<i>pools</i>) (testi i antitropave ose antigenit ose i NAT).	II	

	Lloji i procedurës	
D.17 Prezantimi ose zgjatja e procedurës së mbajtjes së inventarit.		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
D.18 Heqja e periudhës së mbajtjes së inventarit ose zvogëlimi i gjatësisë së saj.	IB	

D.19 Zëvendësimi ose shtimi i kontejnerëve të gjakut (p.sh. qese, shishe)	Lloji i procedurës	
Kontejnerët e rinj të gjakut janë të shënuar me CE		☐ IB ^a
Kontejnerët e rinj të gjakut nuk janë të shënuar me CE	II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

D.20 Ndryshimi në ruajtje/transport	Lloji i procedurës	
kushtet e ruajtjes dhe/ose transportit		☐ IB ^a
koha maksimale e ruajtjes për plazmën		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.21 Prezantimi i testit për markerët viralë kur ky prezantim do të ketë ndikim të rëndësishëm në vlerësimin e rrezikut viral.	II

	Lloji i procedurës
D.22 Ndryshimi në përgatitjen e grupit të plazmës (<i>plasma pools</i>) (p.sh. metoda e prodhimit, madhësia e grupit, ruajtja e mostrave të grupit të plazmës)	IB

	Lloji i procedurës
D.23 Ndryshim në hapat që do të ndërmerreshin nëse konstatohet në mënyrë retrospektive se donacionet) duhet të ishin përjashtuar nga përpunimi (procedura e rishikimit të mëparshëm “<i>look-back</i>”).	II

Shtojca II - Ekstensioni i marketing autorizimit

1. Ndryshimet në substancën aktive:

- 1.1 zëvendësimi i substances kimike aktive nga një kripë tjetër / kompleks esteri/ derivat, me efekt të njëjt terapeutik, ku karakteristikat e sigurisë/efikasiteti nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante;
- 1.2 zëvendësimi nga një izomer tjetër, një përzirje e ndryshme e izomerëve, ose nga një përzirje e izomerit të izoluar (p.sh. racemati nga një enantiomer i vetëm), ku karakteristikat e sigurisë /efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante;
- 1.3 zëvendësimi i substancës biologjike aktive me një ndryshim të vogël të strukturës molekulare ku karakteristikat e sigurisë/efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante, me përjashtim të :
 - 1.3.1 Ndryshimet e substancës aktive të vaksinave pandemike ose pre-pandemike sezonale kundër gripit të njeriut;
- 1.4 modifikimi i vektorit të përdorur për prodhimin e antigenit ose materialit burimor, përfshirë edhe master qelizën e re bankare nga një burim tjetër, ku karakteristikat e sigurisë/efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante;
- 1.5 mekanizmi i ri lidhës ose çiftëzues për radiofarmakët ku karakteristikat e sigurisë/efikasiteti nuk ndryshon në mënyrë sinjifikante;
- 1.6 ndryshimi i tretësit ekstraktues ose raporti i barit herbal ndaj preparatit herbal ku karakteristikat e sigurisë/efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante.

2. Ndryshimet në fortësi (dozë), formën farmaceutike dhe mënyrën e administrimit:

- 2.1 ndryshimi i biodisponueshmërisë;
- 2.2 ndryshimi i vetive farmakokinetike p.sh. ndryshimi në raportin e lirit;
- 2.3 ndryshimi ose shtimi i dozës së re/potencës;
- 2.4 ndryshimi ose shtimi i një forme të re farmaceutike;
- 2.5 ndryshimi ose shtimi i një forme të re të administrimit. Për administrim parenteral, është e domosdoshme të bëhet dallim ndërmjet rrugëve intra-arteriale, intravenoze, intramuskulare ose subkutane. Për administrim përmes ajrit, sistemit respirator, rrugëve orale dhe okulare (nebulizim) që përdoren për vaksinat konsiderohen rrugë ekuivalente të administrimit.

Shtojca III - Klasifikimi i variacioneve

1. Variacionet e mëposhtme do të klasifikohen si variacione minor të tipit I:

- 1.1 variacione të natyrës thjesht administrative që kanë të bëjnë me identitetin dhe detajet e kontaktit të:
 - 1.1.1 Bartësit të autorizim marketingut;
 - 1.1.2 Prodhuesit ose furnizuesit të lëndës së parë, reagjentit, produkti i ndërmjetëm, substancës aktive të përdorur në procesin e prodhimit ose produktit final.
- 1.2 variacionet lidhur me shlyerjen e cilit do vijë të prodhimit, duke përfshirë edhe prodhuesin e substancës aktive, produktit të ndërmjetëm ose produktit final, vendin e paketimit, prodhuesit përgjegjës për lejimin e serisë në qarkullim, vendin e kontrollit të serisë;
- 1.3 variacionet minore lidhur me ndryshimet në procedurat e miratuara për testimet fiziko-kimike, ku procedura e përditësuar është vërtetuar se është ekuivalente të paktën me procedurën paraprake të testimit, janë kryer studimet e duhura të validimit dhe rezultatet tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën paraprake;
- 1.4 variacionet lidhur me ndryshimet e bëra në karakteristikat e substancës aktive apo të një ekscipienti në mënyrë që të përputhen me përditësimin me monografin përkatëse në Farmakopenë Evropiane, ku ndryshimi është bërë ekskluzivisht në përputhje me farmakopenë dhe specifikimet për vetitë e veçanta të produktit janë të pandryshuara;
- 1.5 variacionet lidhur me ndryshimet në materialin e paketimit të cilat nuk janë në kontakt me produktin final, të cilat nuk ndikojnë në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë apo qëndrueshmërinë e produktit medicinal;

1.6 variacionet lidhur me vendosjen e kufizimeve më të rrepta specifike, ku ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë zotimi nga vlerësimi paraprak për të rishikuar kufizimet specifike dhe nuk janë rezultat i ngjarjeve të paparashikuara që shfaqen gjatë procesit të prodhimit.

2. Variacionet e mëposhtme do të klasifikohen si variacione madhore të tipit II:

- 2.1 variacionet që lidhen me shtimin e indikacionit të ri terapeutik ose modifikimin e indikacionit ekzistues;
- 2.2 variacionet që lidhen me ndryshimet e rëndësishme të përmbledhjes së karakteristikave të produktit në bazë të hulumtimeve të reja paraklinike, klinike, cilësore dhe të dhënave të farmakovigilences;
- 2.3 variacionet që lidhen me ndryshimet që e tejkalojnë specifikimet e miratuara, kufizimet ose kriteret e pranimit;
- 2.4 variacionet që lidhen me ndryshimet thelbësore të procesit të prodhimit, formulimit, specifikimet ose profili i papastërtisë së substancës aktive ose produktit final të cilat mund të kenë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal;
- 2.5 variacionet në lidhje me ndryshimet në procesin e prodhimit ose në vijat e prodhimit të substancës aktive të produktit medicinal biologjikë;
- 2.6 variacionet në lidhje me paraqitjen e Design Space (ndryshimet që kanë të bëjnë me zhvillimin e produktit) ose ekstensionin e asaj të miratuar, Design Space është zhvilluar në përputhje me udhëzimet përkatëse shkencore evropiane dhe ndërkombëtare;
- 2.7 variacionet në lidhje me ndryshimin e substancës aktive të vaksinës sezonale, pre-pandemike ose pandemike kundërgripit të njeriut;

Shtojca IV - Rastet për grupimin e variacioneve referuar sipas nenit 7 paragraf 1.2

- 1. Një nga variacionet në grup është apo mund të jetë një ekstension i autorizimit të marketingut.
- 2. Një nga variacionet në grup është apo mund të jetë një variacion madhor i tipit II; të gjitha variacionet grupore të tjera janë variacione/ndryshime të cilat janë konsekuente apo i përkasin këtij variacioni madhor të tipit II.
- 3. Një nga variacionet në grup është apo mund të jetë një variacion minor i tipit IB; të gjitha variacionet grupore të tjera janë variacione/ndryshime të cilat janë konsekuente ose i përkasin këtij variacioni minor të tipit IB.
- 4. Të gjitha variacionet në grup të cilat kanë të bëjnë vetëm me ndryshime të dokumentacionit administrativ në përmbledhjen e karakteristikave të produktit, etiketimit dhe fletëudhëzimit të pacientëve.
- 5. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë ndryshime në Active Substance Master File, Vaccine Antigen Master File ose Plasma Master File.
- 6. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që kanë të bëjnë me një projekt që ka për qëllim për të përmirësuar procesin e prodhimit dhe cilësinë e produktit medicinal në fjalë ose substancën/substancat e saj aktive.
- 7. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë ndryshime të cilat ndikojnë në cilësinë e një vaccine të gripit human pandemik.
- 8. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që kanë të bëjnë me implementimin e dhënies së klasës së caktuar të etiketimit.
- 9. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë konsekuente apo të lidhura me vlerësimin e një raporti të përditësuar periodik të sigurisë.
- 10. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë konsekuente apo të lidhura me një studim të bërë pas-autorizimit të kryer nën mbikëqyrjen e Bartësit të Autorizim Marketingut.

Shtojca V - Elementet që do të paraqiten

1. Një listë e të gjitha certifikatave të autorizimeve të marketingut të prekura nga njoftimi i kërkesës.
2. Një përshkrim i të gjitha variacioneve të paraqitura, duke përfshirë:
 - 2.1 në rastin e variacioneve minor të tipit I, data e zbatimit për çdo variacion të përshkruar;
 - 2.2 në rastin e variacioneve minor të tipit I të cilat nuk kërkojnë njoftim të menjëhershëm, të të gjitha përshkrimeve të variacioneve minore të tipit I të bërë në 12 muajt e fundit të një autorizim marketingu dhe të cilat nuk kanë qenë të njoftuara deri tani.
2. Te gjitha dokumentet e nevojshme të listuara në udhërrëfyes dhe dokumentacioni në nenin 6, 13 dhe 14.
3. Kur një variacion të shpie në një variacion apo është pasojë e variacioneve tjera të të njëjtit autorizim marketingu, duhet një përshkrim i kësaj lidhshmërie në mes të këtyre variacioneve.

SHTOJCA VI

UDHËRRËFYES I DOKUMENTACIONIT SIPAS LLOJIT TË PROCEDURAVE PËR APLIKIM TË VARIACIONEVE TË PRODUKTEVE MEDICINALE

A. NDRYSHIMET ADMINISTRATIVE

A.1 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e mbajtësit të autorizimit të marketingut	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Mbajtësi i autorizimit të marketingut duhet të mbetet i njëjti person juridik.

Dokumentacioni

1. Një dokument zyrtar nga një organ përkatës zyrtar (p.sh. Oda Ekonomike) në të cilin përmendet emri i ri ose adresa e re.
2. Informacion i rishikuar i produktit.

A.2 Ndryshimi në emrin (e shpikur) të produktit medicinal	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) për produktet e autorizuar të centralizuara	1	1, 2	IA _{IN}
b) për produktet e autorizuar kombëtare		2	IB

Kushtet

1. Kontrolli nga EMA mbi pranueshmërinë e emrit të ri është finalizuar dhe ishte pozitiv.

Dokumentacioni

1. Kopje e letrës së pranimi nga EMA e emrit të ri (të shpikur).
2. Informacion i rishikuar i produktit.

A.3 Ndryshimi i emrit të substancës aktive ose të një eksipienti	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1, 2	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Substanca aktive/eksipienti duhet të mbetet i njëjtë.

2. Për produktet medicinale veterinare për speciet që prodhojnë ushqime, emri i ri është publikuar në Rregulloren (EC) Nr. 470/2009 të Parlamentit Evropian dhe Këshillit të datës 6 maj 2009 që përcakton procedurat e Komunitetit për përcaktimin e kufijve të mbetjeve të substancave farmakologjike aktive në ushqime me origjinë shtazore, shfuqizimin e Rregullores së Këshillit (EEC) Nr. 2377/90 dhe që ndryshon Direktivën 2001/82/EC të Parlamentit Evropian dhe të Këshillit dhe të Rregullores (EC) Nr. 726/2004 të Parlamentit Evropian dhe të Këshillit para zbatimit të këtij ndryshimi.

Dokumentacioni

1. Dëshmia e pranimit nga OBSH ose kopja e listës INN. Nëse është e aplikueshme, dëshmia se ndryshimi është në përputhje me Ph. Eur. Për produktin medicinal bimore, deklarata që emri është në përputhje me Shënimin për Udhëzimet mbi Cilësinë e Produkteve Medicinale Bimore dhe me udhëzimin për deklarimin e substancave bimore dhe preparateve bimore në produktet medicinale tradicionale bimore.
2. Informacion i rishikuar i produktit

A.4 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e: një prodhuesi (duke përfshirë këtu edhe vendet përkatëse për kontrollin e cilësisë); ose një mbajtës ASMF; ose furnizuesi të substancës aktive, materialit fillestar, reagjentit ose ndërmjetësi të përdorur në prodhimin e substancës aktive (ku specifikohet në dosjen teknike) ku nuk ka Ph. Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë është pjesë e dosjes së aprovuar; ose një prodhuesi të një eksipientit të ri (ku specifikohet në dosjen teknike)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2, 3	IA

Kushtet

1. Vendi i prodhimit dhe të gjitha operacionet prodhuese duhet të mbeten të njëjta.

Dokumentacioni

1. Një dokument zyrtar nga një organ përkatës zyrtar (p.sh. Oda Ekonomike) në të cilin përmendet emri i ri dhe/ose adresa e re.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
3. Në rast të ndryshimit të emrit të mbajtësit të titullarit të dokumentit kryesor të substancës aktive, përditësimi i “letrës së qasjes”.

A.5 Ndryshimi në emrin dhe / ose adresën e një prodhuesi / importuesi të produktit të përfunduar (duke përfshirë lëshimin e serisë ose kontrollin e cilësisë)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Aktivitetet për të cilat është përgjegjës prodhuesi / importuesi përfshijnë lëshimin e serisë	1	1, 2	IA _{IN}
b) Aktivitetet për të cilat është përgjegjës prodhuesi / importuesi nuk përfshijnë lëshimin e serisë	1	1, 2	IA

Kushtet

1. Vendi i prodhimit që i nënshtrohet ndryshimit të emrit dhe / ose adresës dhe të gjitha operacioneve prodhuese duhet të mbetet i njëjtë.

Dokumentacioni

1. Kopje e autorizimit të modifikuar të prodhimit, nëse është e mundur; ose një dokument zyrtar nga një organ zyrtar përkatës (p.sh. Oda Ekonomike, ose nëse nuk është e mundur, nga një Agjenci Rregullatore) ku përmendet emri dhe/ose adresa e re.
2. Nëse është e aplikueshme, ndryshimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose formatin NTA 6B të vëllimit të produkteve veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

A.6 Ndryshimi në kodin ATC / Kodi ATC Vet	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA

Kushtet

1. Ndryshoni pas dhënies ose amendamentimit të Kodit ATC nga OBSH/ Kodi ATC Vet.

Dokumentacioni

1. Dëshmia e pranimi (nga OBSH) ose kopja e listës së kodit ATC (Vet).
2. Informacion i rishikuar i produktit

A.7 Fshirja e vendeve prodhuese për një substancë aktive, produkt të ndërmjetëm ose të përfunduar, vendi i paketimit, prodhuesi përgjegjës për lëshimin e seris, vendi ku kryhet kontrolli i serisë ose furnizuesi i një materiali fillestar, reagjenti ose ekscipienti (kur përmendet në dosje) (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1, 2	1, 2	IA

Kushtet

1. Duhet të paktën të mbetet një vend/prodhues, siç është i autorizuar më parë, duke kryer të njëjtin funksion si ai (at) që ka të bëjë me fshirjen. Aty ku është e zbatueshme, të paktën një prodhues përgjegjës për lëshimin e serisë që është në gjendje të vërtetojë testimin e produktit për qëllime të lëshimit të serisë brenda BE/EEA mbetet në BE/EEA.
2. Fshirja nuk duhet të jetë për shkak të mangësive kritike në lidhje me prodhimin.

Dokumentacioni

1. Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë prodhuesit "të pranishëm" dhe "të propozuar" siç janë shënuar në seksionin 2.5 të formularit të aplikimit për autorizimet e marketingut.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

(*) *Shënim:* ku njoftimi është dhënë nga autoritetet për qëllimin e kryerjes së një inspektimi, fshirja e zonës përkatëse do të njoftohet menjëherë.

A.8 Ndryshimet në datën e auditimit për të verifikuar përputhshmërinë PMP të prodhuesit të substancës aktive (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			IA

Dokumentacioni

1. Vërtetim me shkrim nga prodhuesi i produktit të përfunduar ku vërtetohet përputhshmëria e prodhuesit të substancës aktive me parimet dhe udhëzimet e praktikave të mira prodhuese.

(*) *Shënim:* ky ndryshim nuk zbatohet kur informacioni është transmetuar ndryshe tek autoritetet (p.sh. përmes të ashtuquajturës 'deklaratë QP').

B. NDRYSHIMET E CILËSISË**B.I SUBSTANCA AKTIVE****B.I.a) Prodhimi**

B.I.a.1 Ndryshimi në prodhuesit e një materiali fillestar / reagjenti/ndërmjetësi që përdoret në procesin e prodhimit të substancës aktive ose ndryshimi në prodhuesit (përfshirë këtu vendet përkatëse të kontrollit të cilësisë) të substancës aktive, ku nuk ka Ph. Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë është pjesë e dosjes së aprovuar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Prodhuksi i propozuar është pjesë e të njëjtit grup farmaceutik si prodhuksi i miratuar aktualisht	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Prezantimi i një prodhuesi të substancës aktive të mbështetur nga një ASMF			II
c) Prodhuksi i propozuar përdor një rrugë thelbësore të sintezës ose prodhimit të kushteve, të cilat mund të kenë potencial për të ndryshuar karakteristikat e rëndësishme të cilësisë së substancës aktive, siç janë profilet e papërshtatshmërisë cilësore dhe/ose sasiore që kërkojnë kualifikime ose vetitë fiziko-kimike që ndikojnë në biodisponibilitetin			II
d) Prodhuksi i ri i materialit për të cilin kërkohet një vlerësim për sigurinë virale dhe / ose rrezikun e BSE-së			II

e) Ndryshimi lidhet me një substancë aktive biologjike ose me një material fillestar / reagjent / ndërmjetës që përdoret në prodhimin e një produkti biologjik / imunologjik			II
f) Ndryshimet në rregullimet e testimit të kontrollit të cilësisë për zëvendësimin e substancës aktive ose shtimin e një vendi ku kryhet kontrolli / testimi i serisë	2, 4	1, 5	IA
g) Prezantimi i një prodhuesi të ri të substancës aktive që nuk mbështetet nga një ASMF dhe kërkon përditësimin e rëndësishëm të seksionit përkatës të substancës aktive të dosjes			II
h) Shtimi i një vendi alternativ të sterilizimit për substancën aktive duke përdorur një Ph.Eur. metodë		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Prezantimi i një vendi të ri të mikronizimit	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) Ndryshimet në rregullimet e testimit të kontrollit të cilësisë për një substancë aktive biologjike: zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli / testimi i serisë duke përfshirë një metodë biologjike / imunologjike / imuno kimike			II
k) Vend i ri magazinimi i Master Cell Bank dhe/ose Bankave Qelizore të punës		1, 5	IB

Kushtet

1. Për materialet fillestare dhe reagjentët specififikimet (duke përfshirë kontrollet e procesit, metodat e analizës së të gjitha materialeve), janë identike me ato që tashmë janë miratuar. Për ndërmjetësit dhe substancat aktive specififikimet (duke përfshirë kontrollet e procesit, metodat e analizës së të gjitha materialeve), mënyra e përgatitjes (përfshirë madhësinë e grumbullit) dhe rruga e detajuar e sintezës janë identike me ato të miratuara.
2. Substanca aktive nuk është substancë biologjike / imunologjike ose sterile.
3. Kur materialet me origjinë njerëzore ose shtazore përdoren në proces, prodhuesi nuk përdor asnjë furnizues të ri për të cilin kërkohet vlerësimi i sigurisë virale ose të përputhshmërisë me *Shënimin aktual për Udhëzime për Minimizimin e Rrezikut të Transmetimit të Agjentëve Spongiform Encefalopati të Kafshëve Nëpërmjet Produkteve Medicinale të Njeriut dhe Veterinare*.
4. Transferimi i metodës nga vendi i vjetër në vendin e ri është përfunduar me sukses.
5. Specifikimi i madhësisë së grimcave të substancës aktive dhe metodës përkatëse analitike mbeten të njëjta.

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.
2. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose mbajtësi i SMSA-së, aty ku është e mundur, që rruga sintetike (ose në rastin e produkteve medicinale bimore, ku është e përshtatshme metoda e përgatitjes, burimi gjeografik, prodhimi i barnave bimore dhe rruga e prodhimit) procedurat dhe specifikimet e substancës aktive dhe të materialit fillestar / reagjent / ndërmjetës në procesin e prodhimit të substancës aktive (nëse është e aplikueshme) janë të njëjta me ato të miratuara.
3. Ose një TSE Ph. Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë për çdo burim të ri të materialit ose, kur është e mundur, dëshmi dokumentare që burimi specifik i materialit të rrezikut të TSE-së është vlerësuar paraprakisht nga autoriteti kompetent dhe është treguar në përputhje me *Shënimin aktual për Udhëzimet për Minimizimin e Rrezikut të Shpërndarjes së Kafshëve Agjentët Spongiform Encefalopati nëpërmjet Produkteve Medicinale të Njeriut dhe Veterinarisë*. Informacioni duhet të përfshijë: Emrin e prodhuesit, specieve dhe indeve nga të cilat materiali është derivat, vendi i origjinës së kafshëve burimore, përdorimi i tij dhe pranimi paraprak. Për Procedurën e Centralizuar, ky informacion duhet të përfshihet në një tabelë të përditësuar të TSE-së A (dhe B, nëse është e rëndësishme).

4. Të dhënat e analizës së serisë (në një format tabelore krahasues) për të paktën dy grupe (shkalla minimale pilot) e substancës aktive nga prodhuesit / vendet aktuale dhe të propozuara.
5. Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë prodhuesit “e pranishëm” dhe “të propozuar” siç janë shënuar në pjesën 2.5 të formularit të aplikimit për autorizimin e marketingut.
6. Një deklaratë nga personi i kualifikuar (OK) i secilit prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit të listuar në aplikacionin ku substanca aktive përdoret si material fillestar dhe një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) i secilit prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit Në aplikacionin si përgjegjës për lirim nga grumbullimi. Këto deklarata duhet të deklarojnë se prodhuesit e substancave aktive të përmendura në aplikacion veprojnë në përputhje me udhëzimet e hollësishme për praktikën e mira prodhuese për materialet fillestare. Një deklaratë e vetme mund të jetë e pranueshme në rrethana të caktuara - shih shënimin nën ndryshimin nr. B.II.b.1.
7. Kur është e rëndësishme, angazhimi i prodhuesit të substancës aktive për të informuar mbajtësen e AM për çdo ndryshim në procesin e prodhimit, specifikimet dhe procedurat e testimit të substancës aktive.
8. Dëshmi që vendi i propozuar është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme për formën farmaceutike ose produktin ose operacionin prodhues në fjalë, p.sh.:

Për një vend prodhimi brenda EU/EEA: një kopje të autorizimit aktual të prodhimit. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraPMP.

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku ekziston një marrëveshje operationale e njohjes reciproke të PMP (MNJR) ndërmjet vendit përkatës dhe BE-së: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent.

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku nuk ekziston një marrëveshje e tillë reciproke e njohjes: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare të BE / EEA. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraPMP.

B.I.a.2 Ndryshimet në procesin e prodhimit të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të substancës aktive	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Ndryshim substancial në procesin e prodhimit të substancës aktive që mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal			II
c) Ndryshimi ka të bëjë me një substancë biologjike / imunologjike ose përdorimin e një substance të ndryshme kimikisht të derivuar në prodhimin e një substance biologjike / imunologjike, e cila mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal dhe nuk është i lidhur me Një protokoll			II

d) Ndryshimi ka të bëjë me një produkt medicinali bimor dhe ka një ndryshim në ndonjë nga këto: burimi gjeografik, rruga e prodhimit ose prodhimi			II
e) Ndryshimi i vogël në pjesën e kufizuar të një skedari master të substancave aktive		1, 2, 3, 4	IB

Kushtet

1. Asnjë ndryshim i pafavorshëm në profilin e papastërtisë cilësore dhe sasiore ose në vetitë fiziko-kimike.
2. Rruga sintetike mbetet e njëjtë, pra, ndërmjetësit mbeten të njëjta dhe nuk ka reagensë të reja, katalizatorë ose tretës të përdorur në proces. Në rastin e produkteve medicinale bimore, burimi gjeografik, prodhimi i substancës bimore dhe rruga e prodhimit mbeten të njëjta.

3. Specifikimet e substancës aktive ose ndërmjetëse janë të pandryshuara.
4. Ndryshimi është përshkruar plotësisht në pjesën e hapur ('aplikanti') të një dosjeje kryesore të substancës aktive, nëse është e aplikueshme.
5. Substanca aktive nuk është një substancë biologjike / imunologjike.
6. Ndryshimi nuk i referohet burimit gjeografik, rrugës prodhuese ose prodhimit të një produkti medicinal bimor.
7. Ndryshimi nuk i referohet pjesës së kufizuar të një skedari Master të substancave aktive.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit, dhe të dosjes kryesore të miratuar të substancës aktive (aty ku është e aplikueshme), duke përfshirë një krahasim të drejtpërdrejtë të procesit aktual dhe procesit të ri.
2. Të dhënat e analizës së grumbullimit (në formatin krahasues tabelor) të të paktën dy grupeve (shkalla minimale pilot) e prodhuar sipas procesit të miratuar dhe të propozuar aktualisht.
3. Kopje e specifikimeve të miratuara të substancës aktive.
4. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi i SMSA, aty ku është e aplikueshme, që nuk ka ndryshim në profilin e papërshtatshmërisë cilësore dhe sasiore ose në vetitë fiziko-kimike, se rruga sintetike mbetet e njëjtë dhe se specifikimet e substancës aktive ose ndërmjetësve janë të pandryshuara.

Shënim: për B.I.a.2.b), për substancat aktive kimike, kjo i referohet ndryshimeve thelbësore në rrugën sintetike ose kushtet e prodhimit të cilat mund të kenë potencial për të ndryshuar karakteristikat e rëndësishme të cilësisë së substancës aktive, siç është profili cilësor dhe / ose sasi i papastërtisë që kërkon kualifikimin, ose vetitë fiziko-kimike që ndikojnë në biodisponibilitetin.

B.I.a.3 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë shkallët e madhësisë së grumbulluar) të substancës aktive ose të ndërmjetme të përdorur në procesin e prodhimit të lëndës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Deri në 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Zvogëlimi deri në 10-fish	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së substancës aktive biologjike / imunologjike			II

d) Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht		1, 2, 3, 4	IB
e) Shkalla për një substancë aktive biologjike / imunologjike rritet / zvogëlohet pa ndryshim të procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)		1, 2, 3, 4	IB

Kushtet

1. Çdo ndryshim në metodat e prodhimit janë vetëm ato të domosdoshme nga rritja ose zbritja, p.sh. përdorimi i pajisjeve të ndryshme.
2. Rezultatet e provës së të paktën dy serive sipas specifikimeve duhet të jenë në dispozicion për madhësinë e propozuar të serisë.
3. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.
4. Ndryshimi nuk ndikon negativisht në riprodhueshmërinë e procesit.
5. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.

6. Specifikimet e substancës aktive / ndërmjetme mbeten të njëjta.
7. Substanca aktive nuk është sterile.
8. Madhësia e serisë është brenda intervalit dhjetëfish të madhësisë së serisë të parashikuar kur autorizimi i marketingut është dhënë ose pas një ndryshimi pasues nuk është rënë dakord si një variant i tipit IA.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Numrat e serisë së grupeve të testuara që kanë madhësinë e propozuar të serisë.
3. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) mbi një minimum të një grumbullimi të prodhimit të substancës aktive ose të ndërmjetme siç është e përshtatshme, të prodhuara në të dyja madhësitë e miratuara dhe të propozuara. Të dhënat e grumbullimit në dy grupet e tjera të prodhimit duhet të vihen në dispozicion sipas kërkesës dhe të raportohen nga mbajtësi i autorizimit të marketingut nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
4. Kopje e specifikimeve të miratuara të substancës aktive (dhe të ndërmjetme, nëse është e aplikueshme).
- 5 Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose mbajtësi i ASMF siç është e përshtatshme që ndryshimet në metodat e prodhimit janë vetëm ato që nevojiten nga shkallëzimi ose zvogëlimi, p.sh. Përdorimi i pajisjeve të ndryshme, se ndryshimi nuk ndikon negativisht në riprodhueshmërinë e procesit, që nuk është rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit dhe se specifikimet e substancës aktive / ndërmjetësve mbeten të njëjta.

B.I.a.4 Ndryshimi në testet në proces ose në kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve në proces	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një prove dhe kufijve të rinj në proces	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Fshirja e një prove jo të rëndësishme në proces	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Zgjerimi i kufijve të testimit të miratuar në proces, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive			II

e) Fshirja e një procesi në proces, i cili mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive			II
f) Shtimi ose zëvendësimi i një prove në proces si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kushtet

Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).

1. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
3. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
4. Çdo metodë e re testimi nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.

5. Metoda e re e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë biologjike aktive (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
6. Parametri i specifikimit nuk ka të bëjë me një parametër kritik për shembull ndonjë nga sa vijon: analiza, papastërtitë (përveç nëse një tretës i caktuar definitivisht nuk përdoret në prodhimin e substancës aktive), çdo karakteristikë fizike kritike, p.sh. Madhësia e grimcave, pjesa më e madhe ose dendësia e goditur, testi i identitetit, uji, çdo kërkesë për ndryshimin e frekuencës së testimit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e testeve aktuale dhe të propozuara në proces.
3. Detajet e çdo metode të re analitike jo farmakopeale dhe të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të prodhimit (3 seri prodhimi për biologjikë, nëse nuk justifikohet ndryshe) të substancës aktive për të gjitha parametrat e specifikimit.
5. Vlerësimi i justifikimit / rrezikut nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi i ASMF, sipas rastit, që testet në proces nuk janë të rëndësishme ose që testet në proces janë të vjetruara.
6. Arsyetimi nga Mbajtësi i MAH ose ASMF si të përshtatshme për testin e ri në proces dhe limitet.

B.I.a.5 Ndryshimet në substancën aktive të vaksinës sezonale, para-pandemike ose pandemike kundër gripit njerëzor	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zëvendësimi i llojit në një vaksinë sezonale, para-pandemike ose pandemike kundër influencës njerëzore			II

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e një substance aktive, materiali fillestar / ndërmjetësi / reagjenti i përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtërëngimi i limiteve të specifikimeve për produktet medicinale që i nënshtrohen Autorizimit Zyrtar të Autoritetit të Kontrollit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA_{IN}
b) Shtërëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Fshirja e një parametri të specifikimit që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe / ose të produktit të përfunduar			II
f) Ndryshimi jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara varet nga substanca aktive			II

g) Zgjerimi i limiteve të specifikuara të miratuara për fillimin e materialeve / ndërmjetëve, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe / ose të produktit të përfunduar			II
h) Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të substancës biologjike ose imunologjike) të një parametri të specifikimit me metodën përkatëse të provës si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Europiane ose në farmakopenë kombëtare të një Shteti Anëtar për substancën aktive, një ndryshim në specifikim nga shtëpia në një Farmakope ose në një Farmakope të një vendi të tretë		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. Papastërti e re e pakualifikuar; Ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë biologjike aktive (nuk përfshin metoda standarde të Farmakopesë mikrobiologjike).
7. Për çdo material, ndryshimi nuk ka të bëjë me papastërtinë gjenotoksike. Nëse përfshin substancën aktive përfundimtare, përveç tretësve të mbetjeve që duhet të jenë në përputhje me kufijtë ICH / VICH, çdo kontroll i ri i papastërtisë duhet të jetë në përputhje me Ph. Eur. Ose Farmakopesë Kombëtare të një Shteti Anëtar.
8. Parametri i specifikimit nuk ka të bëjë me një parametër kritik, për shembull ndonjë nga këto: analiza, papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret në prodhimin e substancës aktive), çdo karakteristikë fizike kritike, p.sh. Madhësia e grimcave, pjesa më e madhe ose densiteti i përgjuar, testimi i identitetit, uji, çdo kërkesë për testimin e kalimit.

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
 2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
 3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
 4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të prodhimit (3 seri prodhimi për biologjitë, nëse nuk është e justifikuar ndryshe) të substancës përkatëse për të gjitha parametrat e specifikimit.
 5. Kur është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në të paktën një grup pilot që përmban substancën aktive që përputhet me specifikimet aktuale dhe të propozuara. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
 6. Vlerësimi i justifikimit / rrezikut nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi ASMF, sipas rastit, që parametri në proces nuk është i rëndësishëm ose se parametri në proces është i vjetërsuar.
 7. Arsyetimi nga Mbajtësi i MAH ose ASMF si të përshtatshme për parametrat e specifikimeve të reja dhe kufijtë.
-

B.I.b.2 Ndryshimi në procesin e testimit për substancën aktive ose materialin fillestar / reagjent / ndërmjetës që përdoret në procesin e përpunimit të lëndës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Fshirja e një procedure testimi për substancën aktive ose një material fillestar / reagjent / ndërmjetës, nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar.	7	1	IA
c) Ndryshime të tjera të një procedure testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për një reagjent, i cili nuk ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Ndryshim substancial ose zëvendësim i një metode biologjike / imunologjike / imunokimike të testimit ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë biologjike aktive			II
e) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për substancën aktive ose një material fillestar / ndërmjetës		1, 2	IB

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Nuk ka pasur ndryshime në kufijtë total të papastërtisë; Nuk zbulohen papastërti të reja të pakualifikuara.
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
4. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike, ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë aktive biologjike (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Substanca aktive nuk është biologjike / imunologjike.
7. Një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA / IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse aplikohen).
2. Rezultatet e krahasimit të validimit, ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuar tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk

është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.I.c) *Sistemi i mbylljes së kontejnerëve*

B.I.c.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përbërja cilësore dhe / ose sasiore	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

b) Përbërja cilësore dhe / ose sasiore për substancat aktive biologjike / imunologjike sterile dhe jo të ngrira			II
c) Substancat e lëngshme aktive (jo-sterile)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Kushtet

1. Materiali i paketimit i propozuar duhet të jetë të paktën ekuivalent me materialin e miratuar në lidhje me pronat e tij përkatëse.
2. Studimet përkatëse të stabilitetit janë nisur sipas parametrave ICH/VICH Kushtet dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy grupe pilot ose shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit. Megjithatë, nëse paketimi i propozuar është më rezistent sesa paketimi ekzistues, të dhënat e stabilitetit prej 3 muajsh nuk duhet të jenë ende në dispozicion. Këto studime duhet të finalizohen dhe të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të periudhës së pranimi / përsëritjes (me veprim të propozuar).
3. Substancat aktive sterile, likuide dhe biologjike / imunologjike përjashtohen.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Të dhëna të përshtatshme për paketimin e ri (p.sh., të dhënat krahasuese për përshkueshmërinë, p.sh. për O₂, lagështia e CO₂), duke përfshirë konfirmimin se materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse farmakopie ose legjislacionin e Unionit për materialet plastike dhe objektet në kontakt me ushqimet.
3. Kur është e përshtatshme, duhet të sigurohet dëshmi se nuk ka ndonjë ndërveprim ndërmjet përmbajtjes dhe materialit të paketimit (p.sh. nuk ka migrim të përbërësve të materialit të propozuar në përmbajtje dhe asnjë humbje të komponentëve të produktit në paketim), duke përfshirë konfirmimin se Materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse të farmakopesë ose legjislacionin e Unionit në materialet plastike dhe objektet në kontakt me ushqimet.
4. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose mbajtësi i ASMF, sipas rastit, që studimet e kërkuara të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH (me shenjën e numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, Në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe se të dhënat në dispozicion nuk treguan ndonjë problem. Duhet gjithashtu të sigurohet siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

5. Rezultatet e studimeve të stabilitetit që janë kryer sipas kushteve ICH/VICH Kushtet, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy grupe pilot ose industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe është dhënë një siguri se këto studime do të finalizohen dhe që të dhënat do t'u ofrohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të periudhës së riaftësimit të miratuar (me veprim të propozuar).
6. Krahasimi i specifikimeve aktuale dhe të propozuara të paketimit të menjëhershëm, nëse është e aplikueshme.

B.I.c.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Shtimi ose zëvendësimi i një parametri të specifikimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kushtet

Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh. të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizimin e marketingut ose procedurën e variacionit të tipit II) nëse nuk është vlerësuar më parë dhe është pajtuar si pjesë e një procesi të masës përcjellëse.

1. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarjet e papritura që lindin gjatë prodhimit të materialit paketues ose gjatë ruajtjes së substancës aktive.
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
3. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
4. Çdo metodë e re testimi nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të paketimit të menjëhershëm për të gjitha parametrat e specifikimit.
5. Vlerësimi i justifikimit / rrezikut nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi i ASMF, sipas rastit, që parametri në proces nuk është i rëndësishëm ose se parametri në proces është i vjetërsuar.
6. Arsyeimi nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi ASMF, sipas rastit, të parametratit të specifikimit të ri dhe kufijve.

B.I.c.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3,	1, 2	IA

b) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	5	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
3. Çdo metodë e re testimi nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
4. Substanca aktive / produkti i përfunduar nuk është biologjik / imunologjik.
5. Ka ende një procedurë testimi të regjistruar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes një njoftimi IA / IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit.
2. Rezultatet e krahasimit të validimit ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuar tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalentë. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.I.d) Stabiliteti

B.I.d.1 Ndryshimi në periudhën e riaftësimit / periudhës së magazinimit ose magazinimit Kushtet e substancës aktive ku nuk ka Ph. Eur. Certifikata e përshtatshmërisë që mbulon periudhën e testimit është pjesë e dosjes së aprovuar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Periudha e ritestimit / periudha e magazinimit			
1. Reduktim	1	1, 2, 3	IA
2. Zgjerimi i periudhës së testimit bazuar në shtimin ekstra të të dhënave të stabilitetit jo në përputhje me udhëzimet e ICH / VICH (*)			II
3. Zgjerimi i periudhës së magazinimit të një substance aktive biologjike / imunologjike që nuk është në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit			II
4. Zgjerimi ose futja e periudhës së riprovimit / periudhës së ruajtjes të mbështetur nga të dhënat në kohë reale		1, 2, 3	IB
b) Kushtet e magazinimit			
1. Ndryshimi në ruajtje më kufizuese Kushtet e substancës aktive	1	1, 2, 3	IA
2. Ndryshimi në magazinim kushtet e substancave aktive biologjike / imunologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll të miratuar aktualisht të stabilitetit			II
3. Ndryshimi në kushtet e ruajtjes së substancës aktive		1, 2, 3	IB
c) Ndryshoni në një protokoll të miratuar të stabilitetit	1, 2	1, 4	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.
2. Ndryshimet nuk kanë të bëjnë me zgjerimin e kriterëve të pranimi në parametrat e testuar, heqjen e stabilitetit që tregon parametrat ose reduktimin e frekuencës së testimit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit). Kjo duhet të përmbajë rezultatet e studimeve të përshtatshme të stabilitetit në kohë reale,

të kryera në përputhje me udhëzimet përkatëse të stabilitetit për të paktën dy (tre për produktet medicinale biologjike) pilot ose grupet e shkallës së prodhimit të substancës aktive në materialin e paketimit të autorizuar dhe që mbulojnë kohëzgjatjen e kërkesës së periudhës së testimit ose kushteve të ruajtjes së kërkuar.

2. Konfirmimi se studimet e stabilitetit janë bërë në protokollin e miratuar aktualisht. Studimet duhet të tregojnë se specifikimet përkatëse të akorduara janë ende të përmbushura.
3. Kopje e specifikimeve të miratuara të substancës aktive.
4. Arsytimi për ndryshimet e propozuara.

(*) Shënim: Periudha e ritestimit nuk është e aplikueshme për substancën aktive biologjike / imunologjike.

B.I.e) Hapësirat e dizajnit dhe protokollet e menaxhimit të ndryshimeve pas miratimit

B.I.e.1 Futja e një hapësire të re të projektimit ose zgjerimi i hapësirës së projektuar të miratuar për substancën aktive, në lidhje me:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Një operacion njësie në procesin e prodhimit të substancës aktive duke përfshirë kontrollet e procesit rezultues dhe / ose procedurat e testimit		1, 2, 3	II
b) Procedurat e testimit për fillimin e materialeve / reagjentëve / të ndërmjetmeve dhe/ose substancës aktive		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

1. Hapësira e dizajnit është zhvilluar në përputhje me udhëzimet përkatëse shkencore evropiane dhe ndërkombëtare. Duhet të studiohen rezultatet e studimit të produktit, procesit dhe zhvillimit analitik (p.sh. ndërveprimi i parametrave të ndryshëm që formojnë hapësirën e dizajnit, duke përfshirë vlerësimin e rrezikut dhe studimet multivariate, sipas rastit) duke treguar aty ku është e rëndësishme që një kuptim sistematik mekanik i attributeve materiale dhe parametrave të procesit Atributet kritike të cilësisë së substancës aktive janë arritur.
2. Përshkrimi i hapësirës së Projektimit në format tabelë, duke përfshirë variablat (atributet materiale dhe parametrat e procesit, sipas rastit) dhe vargjet e tyre të propozuara.
3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose

NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.

B.I.e.2 Futja e një protokollit të menaxhimit të ndryshimit pas miratimit në lidhje me substancën aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

1. Përshkrimi i detajuar për ndryshimin e propozuar.
2. Ndryshoni protokollin e menaxhimit në lidhje me substancën aktive¹.
3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit).

B.I.e.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me substancën aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Fshirja e protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që lidhet me substancën aktive nuk është rezultat i ngjarjeve të papritura ose rezultateve të specifikuara gjatë zbatimit të ndryshimeve të përshkruara në protokoll dhe nuk kanë efekt në informacionin e miratuar tashmë në dosje.

Dokumentacioni

1. Arsyetimi për fshirjen e propozuar.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.

B.I.e.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve			II
b) Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll		1	IB

Dokumentacioni

1. Deklarimi se çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.

B.I.e.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse		1, 2, 3, 4	IB
c) Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik / imunologjik		1, 2, 3, 4, 5	IB

Kushtet

1. Ndryshimi i propozuar është bërë plotësisht në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.

Dokumentacioni

1. Referenca në protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
2. Deklarimi se ndryshimi është në përputhje me menaxhimin e ndryshimeve të miratuara dhe se rezultatet e studimit përmbushin kriteret e pranimit të specifikuara në protokoll. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.
3. Rezultatet e studimeve të kryera në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
4. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.

5. Kopja e specifikimeve të miratuara të substancës aktive.

B.II. PRODUKTI I PËRFUNDUAR

B.II.a) *Përshkrimi dhe përbërja*

B.II.a.1 Ndryshimi ose shtimi i shtypjeve, mbulesave ose shënimeve të tjera, duke përfshirë zëvendësimin ose shtimin e ngjyrave të përdorura për shënjimin e produktit.	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimet në shtypje, ngritje ose shënime të tjera	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}

b) Ndryshimet në linjat e shënimit / thyerjes që synojnë të ndahen në doza të barabarta		1, 2, 3	IB
---	--	---------	----

Kushtet

1. Lëshimi i produktit të përfunduar dhe fundi i specifikave të afatit të ruajtjes nuk janë ndryshuar (përveç pamjes).
2. Çdo ngjyrë duhet të përputhet me legjislacionin përkatës farmaceutik.
3. Linjat e shënimit / thyerjes nuk kanë për qëllim të ndahen në doza të barabarta.
4. Shënimet e produktit që përdoren për të dalluar pikat e forta nuk duhet të fshihen tërësisht.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë një vizatim të hollësishëm ose përshkrim me shkrim të pamjes së tanishme dhe të re dhe duke përfshirë Informacion i rishikuar i produktit sipas rastit.
2. Mostrat e produktit të përfunduar aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
- 3 Rezultatet e testeve të duhura Ph.Eur që demonstrojnë ekuivalencë në karakteristikat / dozimin e saktë.

B.II.a.2 Ndryshimi në formën ose dimensionet e formës farmaceutike	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Lëshimi i menjëhershëm i tabletave, kapsulave, supositorëve dhe vagjinaleteve	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Forma farmaceutike gastro-rezistente, lëshim i modifikuar ose i zgjatur, dhe tabletat e shënuara, të destinuara për t'u ndarë në doza të barabarta		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Shtimi i një kopmpleti të ri për një preparat radiofarmaceutik me një vëllim tjetër mbushjeje			II

Kushtet

1. Nëse është e përshtatshme, profili i shpërndarjes së produktit të riformuluar është i krahasueshëm me atë të vjetër. Për produktet medicinale bimore, ku testimi i tretjes mund të mos jetë i mundshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri në krahasim me atë të vjetër.

2. Lëshimi dhe përfundimi i specifikave të afatit të ruajtjes së produktit nuk janë ndryshuar (përveç dimensioneve).
3. Përbërja cilësore ose sasiore dhe masa mesatare mbeten të pandryshuara.
4. Ndryshimi nuk ka të bëjë me një tabletë të shënuar që ka për qëllim të ndahet në doza të barabarta.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një vizatim të hollësishëm të situatës aktuale dhe të propozuar, dhe duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas nevojës.
2. Të dhënat e shpërbërjes krahasuese mbi të paktën një seri pilote të dimensioneve aktuale dhe të propozuara (nuk ka dallime të rëndësishme në lidhje me krahasueshmërinë, shih udhëzimin përkatës (Njeriut ose Veterinari mbi Biodisponibilitetin). Për të dhënat e shpërbërjes krahasuese të produkteve medicinale bimore mund të jenë të pranueshme.
3. Arsyeimi për mos dorëzimin e një studimi të ri të bioekvivalencës sipas udhëzimeve relevante (njerëzore ose veterinarë) mbi biodisponibilitetin.

4. Mostrat e produktit të përfunduar aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
5. Rezultatet e testeve të duhura Ph.Eur që demonstrojnë ekuivalencë në karakteristikat / dozimin e saktë.

Shënim: për B.II.a.2.c), aplikantët që u rikujtohet se çdo ndryshim në 'forcën' e produktit medicinal kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjatues.

B.II.a.3 Ndryshimet në përbërjen (ekscipientet) e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimet në përbërësit e sistemit aromatizues ose ngjyrosës			
1. Shtimi, fshirja ose zëvendësimi	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Rritja ose reduktimi	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Produktet medicinale veterinare biologjike për përdorim oral, për të cilat agjenti ngjyrosës ose aromatizues është i rëndësishëm për marrjen nga speciet e kafshëve të synuara			II
b) Eksipientë të tjerë			
1. Çdo rregullim i vogël i përbërjes sasiore të produktit të përfunduar në lidhje me ekscipientët	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Ndryshime cilësore ose sasiore në një ose më shumë ekscipientë që mund të kenë një ndikim të rëndësishëm në sigurinë, cilësinë ose efikasitetin e produktit medicinal			II
3. Ndryshimi që lidhet me një produkt biologjik / imunologjik			II
4. Çdo eksipient i ri që përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilën kërkohet vlerësimi i të dhënave të sigurisë së virusit ose rrezikut të TSE			II
5. Ndryshimi që mbështetet nga një studim bioekuivalence			II
6. Zëvendësimi i një eksipienti të vetme me një eksipient të krahasueshëm me të njëjtat funksione funksionale dhe në një nivel të ngjashëm		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Kushtet

1. Asnjë ndryshim në karakteristikat funksionale të formës farmaceutike, p.sh. koha e shpërbërjes, profili i shpërbërjes.

2. Çdo rregullim i vogël i formulimit për të mbajtur peshën totale duhet të bëhet nga një eksipient që aktualisht përbën një pjesë të madhe të formulimit të produktit të përfunduar.
3. Specifikimi i produktit të përfunduar është përditësuar vetëm në lidhje me pamjen / erën / shijen dhe nëse është e përshtatshme, fshirja e një prove identifikimi.
4. Studimet e stabilitetit janë nisur sipas kushteve të ICH / VICH (me tregues të numrave grumbullues) dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy grupe pilote ose në shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të Aplikanti (në kohën e zbatimit për Tipin IAs

-
- dhe në kohën e njoftimit për Tipit IB) dhe se profili i stabilitetit është i ngjashëm me situatën e regjistruar aktualisht. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e jashtme munden në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar). Përveç kësaj, aty ku është e rëndësishme, duhet të kryhet testimi i stabilitetit të foto-stabilitetit.
5. Çdo përbërës i ri i propozuar duhet të jetë në përputhje me direktivat përkatëse (p.sh. Direktiva 94/36 / EC e Parlamentit Evropian dhe e Këshillit ⁽¹⁾ dhe Direktiva e Komisionit 2008/128/EC ⁽²⁾ për ngjyrat për përdorim në ushqime dhe Këshillit Direktiva 88/388/EEC ⁽³⁾ për shije).
 6. Çdo përbërës i ri nuk përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore, për të cilat kërkohet vlerësimi i të dhënave të sigurisë së virusit ose përputhshmëria me *Shënimin e tanishëm për udhëzimin për minimizimin e rrezikut të transmetimit të agjentëve spongiformë të encefalopatorëve të kafshëve nëpërmjet produkteve medicinale të njeriut dhe veterinare*.
 7. Aty ku është e mundur, ndryshimi nuk ndikon në diferencimin midis pikave të forta dhe nuk ka ndonjë ndikim negativ në pranueshmërinë e shijes për formulimet pediatrike.
 8. Profili i shpërbërjes së produktit të ri të përcaktuar në një minimum prej dy grupeve pilot është i krahasueshëm me atë të vjetër (nuk ka dallime të konsiderueshme në lidhje me krahasueshmërinë, shih udhëzimin përkatës (Udhëzime të Njeriut apo Veterinare mbi Biodisponibilitetin). Për produktet medicinale bimore ku testimi i tretjes mund të mos jetë i mundshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri është e krahasueshme me atë të vjetër.
 9. Ndryshimi nuk është rezultat i çështjeve të stabilitetit dhe / ose nuk duhet të rezultojë në shqetësime të mundshme të sigurisë, d.m.th. Diferencimin midis forcave.
 10. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.
 11. Për produktet medicinale veterinare për përdorim oral, ndryshimi nuk ndikon në marrjen nga speciet e kafshëve të synuara.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit, duke përfshirë metodën e identifikimit për çdo ngjyruar të ri, ku është e përshtatshme, dhe duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.
2. Një deklaratë që ka filluar studimet e nevojshme të stabilitetit sipas kushteve ICH / VICH (me shenjë të numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe Që të dhënat në dispozicion nuk tregojnë ndonjë problem. Duhet të sigurohet gjithashtu siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të

propozuar).

3. Rezultatet e studimeve të stabilitetit të kryera sipas kushteve të ICH / VICH, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy grupe pilot ose industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe është dhënë një siguri se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u ofrohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
4. Shembull i produktit të ri, aty ku është e mundur (shih Njoftimin për Kërkesat e Aplikantëve për mostrat në Shtetet Anëtare).
5. Ose një Ph Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë për çdo përbërës të ri të kafshëve të ndjeshëm ndaj rrezikut të BSE-së ose kur është e mundur, dëshmi dokumentare që burimi specifik i materialit të rrezikut të BSE-së është vlerësuar paraprakisht nga autoriteti kompetent dhe është treguar se është në përputhje me objektin e *Shënimit aktual për Udhëzim Minimizimi i rrezikut të transmetimit të encefalopatorëve spongiformë të kafshëve nëpërmjet produkteve medicinale të njeriut dhe veterinare*. Për çdo material të tillë duhet të përfshihen informacionet e mëposhtme: Emri i prodhuesit, llojet dhe indet nga të cilat materiali është derivat, vendi i origjinës së kafshëve burimore dhe përdorimi i tij.

Për Procedurën e Centralizuar, ky informacion duhet të përfshihet në një tabelë të përditësuar të TSE-së A (dhe B, nëse është relevante).

6. Të dhëna për të demonstruar që ekscipienti i ri nuk ndërhyr me metodat e provave të specifikut të produktit të përfunduar, nëse është e përshtatshme.
7. Arsyetimi për ndryshimin / zgjedhjen e ekscipienteve, etj., Duhet të jepet nga farmacitë e përshtatshme të zhvillimit (duke përfshirë aspektet e stabilitetit dhe ruajtjen antimikrobike kur është e përshtatshme).

8. Për forma të forta të dozimit, të dhënat e profilit krahasues të profilit të shpërndarjes së të paktën dy grupeve pilot të produktit të përfunduar në përbërjen e re dhe të vjetër. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
9. Arsytimi për mos dorëzimin e një studimi të ri të bioekvivalencës sipas *Shënimit aktual për Udhëzime mbi Hetimin e Biodisponibilitetit dhe Bioekvivalencës*.
10. Për barëra veterinare të destinuara për përdorim në speciet shtazore që prodhojnë ushqime, provë se ekscipienti është klasifikuar sipas Nenit 14 (2) (c) të Rregullores (EC) Nr 470/2009 ose, nëse jo, justifikimin që ekscipienti nuk ka aktivitet farmakologjik në dozën në të cilën ajo administrohet tek kafsha e synuar.

(¹) OJ L 237, 10.9.1994, p. 13.

(²) OJ L 6, 10.1.2009, p. 20.

(³) OJ L 184, 15.7.1988, p. 61.

B.II.a.4 Ndryshimi në shtresën e peshës së formave të dozimit orale ose ndryshimi në peshën e kapsulave	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Forma të ngurta farmaceutike orale	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Forma farmaceutike gastro-rezistente, të modifikuara ose të zgjatura, ku veshja është një faktor kritik për mekanizmin e lirimit			II

Kushtet

1. Profili i shpërbërjes së produktit të ri të përcaktuar në një minimum prej dy serive pilot është i krahasueshëm me atë të vjetër. Për produktet medicinale bimore ku testimi i tretjes mund të mos jetë i mundshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri është e krahasueshme me atë të vjetër.
2. Veshja nuk është një faktor kritik për mekanizmin e lirimit.
3. Specifikimi i produktit të përfunduar është përditësuar vetëm në lidhje me peshën dhe dimensionet, nëse është e aplikueshme.
4. Studimet e stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse janë nisur me të paktën dy mostra në shkallë pilot ose në shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe sigurimin që këto studime do të jenë finalizuar. Të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Një deklaratë që ka filluar studimet e nevojshme të stabilitetit sipas kushteve ICH / VICH (me shenjën e numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe Që të dhënat në dispozicion nuk tregojnë ndonjë problem. Duhet të sigurohet gjithashtu siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar). Përveç kësaj, aty ku është e rëndësishme, duhet të kryhet testimi i stabilitetit të foto-stabilitetit.

B.II.a.5 Ndryshimi në përqendrimin e një doze të vetme, produkti total parenteral i përdorimit, ku sasia e substancës aktive për doza njësi (d.m.th. forca) mbetet e njëjtë	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			II

B.II.a.6 Fshirja e kontejnerit të tretësit / holluesve nga paketa	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
		1, 2	IB

Dokumentacioni

1. Arsyetimi për fshirjen, duke përfshirë një deklaratë në lidhje me mjetet alternative për të marrë tretësin / holluesin siç kërkohet për përdorimin e sigurt dhe efektiv të produktit medicinal.

2. Informacion i rishikuar i produktit.

B.II.b) Prodhimi

B.II.b.1 Zëvendësimi ose shtimi i një vendi prodhimi për një pjesë ose të gjithë procesin e prodhimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Vendi i paketimit dytësor	1, 2	1,3, 8	IA _{IN}
b) Vendi i paketimit primar	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Vendi ku kryhet ndonjë operacion prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të grumbullimit dhe paketimit dytësor, për produktet medicinale biologjike /imunologjike ose për format farmaceutike të prodhuara nga proceset komplekse të prodhimit			II
d) vendi i cili kërkon një inspektim fillestar ose specifik të produktit			II
e) vendi ku ndodhen operacionet prodhuese, përveç lëshimit me grumbull, kontrollit të grumbullimit, paketimit primar dhe sekondar, për produktet medicinale jo sterile		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Vendi ku kryhet ndonjë operacion prodhimi, përveç lëshimit të grumbullimit, kontrollit të grumbullimit dhe paketimit dytësor, për produktet medicinale sterile (përfshirë ato që prodhohen aseptikisht) duke përjashtuar produktet medicinale biologjike / imunologjike		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Kushtet

1. Inspektimi i kënaqshëm në 3 vitet e fundit nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare të BE / EEA ose të një vendi ku ekziston një Marrëveshje e Njohjes së Njohurisë së Praktikës së Mirë të Prodhimit (GMP) midis vendit përkatës dhe BE-ja.
2. Vendi i autorizuar në mënyrë të përshtatshme (për të prodhuar formën ose produktin farmaceutik në fjalë).
3. Produkti në fjalë nuk është produkt steril.

4. Kur është e rëndësishme, p.sh. për pezullime dhe emulsione, është në dispozicion skema e validimit ose validimi i prodhimit në vendin e ri është kryer me sukses sipas protokollit aktual me së paku tri seri në shkallë prodhimi.
5. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.

Dokumentacioni

1. Dëshmi se vendi i propozuar është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme për formën ose produktin farmaceutik në fjalë, d.m.th.:

Për një vend prodhimi brenda BE / EEA: një kopje të autorizimit aktual të prodhimit. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraGMP;

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku ekziston një marrëveshje operationale e njohjes reciproke të (MNjR) ndërmjet vendit përkatës dhe BE-së: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent;

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku nuk ekziston një marrëveshje e tillë reciproke e njohjes: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare të BE / EEA. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraGMP.

2. Kur është e rëndësishme, duhet të tregohen numrat e grumbullimit, madhësia korresponduese e grumbullit dhe data e prodhimit të grupeve (≥ 3) të përdorura në studimin e validimit dhe të paraqiten të dhënat e validimit ose protokollin e validimit (skemën) që do të dorëzohet.
3. Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë prodhuesit e produktit "të pranishëm" dhe "të propozuar" të listuara në seksionin 2.5 të formularit të aplikimit.
4. Kopje të lëshimeve të aprovuara dhe specifikave të afatit të fundit të depozitimit nëse është relevante.
5. Të dhënat e analizës së serisë për një seri prodhimi dhe dy seri pilot që simulojnë procesin e prodhimit (ose dy serive të prodhimit) dhe të dhënat krahasuese për tre seritë e fundit nga vendi i mëparshëm; të dhënat e serisë në dy grupet e ardhshme të prodhimit duhet të jenë në dispozicion sipas kërkesës ose nëse raportohen nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
6. Për formulimet gjysmë të ngurta dhe të lëngshme në të cilat substanca aktive është e pranishme në formë jo të tretur, të dhënat përkatëse të validimit duke përfshirë imazhin mikroskopik të shpërndarjes së madhësisë së grimcave dhe morfologjinë ose ndonjë teknikë tjetër të përshtatshme të imazhit.
7. i) Nëse vendi i ri i prodhimit përdor substancën aktive si një material fillestar - Një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) në vendin përgjegjës për lëshimin në seri që substanca aktive prodhohet në përputhje me udhëzimet e detajuara mbi praktikat e mira prodhuese për materialet fillestare miratuar nga Bashkimi.
- ii) Përveç kësaj, nëse vendi i ri i prodhimit ndodhet brenda BE/EEA dhe përdor substancën aktive si material fillestar - Një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) i vendit të ri të prodhimit ku substanca aktive e përdorur është prodhuar në përputhje me udhëzime të detajuara mbi praktikat e mira prodhuese për materialet fillestare të miratuara nga Bashkimi.
8. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
9. Nëse vendi i prodhimit dhe vendi i paketimit primar janë të ndryshëm, kushtet e transportit dhe magazinimit në masë duhet të specifikohen dhe të vërtetohen.

Shënime:

Në rast të një ndryshimi në një vend të ri prodhimi në një vend jashtë BE/EEA pa një marrëveshje operationale të njohjes reciproke të PMP me BE, mbajtësit e autorizimit të marketingut këshillohen që të konsultohen me autoritetet kompetente përkatëse para se të bëjnë dorëzimin e njoftimit dhe Për të siguruar informacion në lidhje me çdo inspektim të mëparshëm të BE / EEA në vitet e fundit

2-3 dhe / ose çdo inspektim të planifikuar BE/EEA duke përfshirë datat e inspektimit, kategorinë e produktit të inspektuar, Autoritetin Mbikëqyrës dhe informacione të tjera relevante. Kjo do të lehtësojë rregullimin e një inspektimi PMP nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare nëse është e nevojshme.

Deklaratat e PK në lidhje me substancat aktive

Mbajtësit e autorizimit të prodhimit janë të detyruar të përdorin vetëm si lëndë fillestare substancat aktive që janë prodhuar në përputhje me PMP kështu që pritet një deklaratë nga secili mbajtës i autorizimit të prodhimit që përdor substancën aktive si material fillestar. Përveç kësaj, pasi PK përgjegjës për certifikimin e grumbullimit merr përgjegjësinë e përgjithshme për secilën grumbull, një deklaratë e mëtejshme nga KP përgjegjës për certifikimin e grumbullimit pritet kur vendi i lëshimit të grumbullit është një vend tjetër nga sa më sipër.

Në shumë raste përfshihet vetëm një mbajtës i autorizimit të prodhimit dhe prandaj kërkohet vetëm një deklaratë. Sidoqoftë, kur është i përfshirë më shumë se një mbajtës i autorizimit të prodhimit dhe jo deklarata të shumëfishta, mund të jetë e pranueshme të sigurohet një deklaratë e vetme e nënshkruar nga një KP. Kjo do të pranohet me kusht që:

Deklarata e bën të qartë se është nënshkruar në emër të të gjithë PK të përfshirë.

Marrëveshjet janë mbështetur nga një marrëveshje teknike siç përshkruhet në Kapitullin 7 të Udhëzuesit të PMP dhe PK që siguron deklaratën është ajo e identifikuar në marrëveshje si marrja e përgjegjësisë specifike për pajtueshmërinë PMP të prodhuesit (eve) të substancave aktive. Shënim: këto marrëveshje janë subjekt i inspektimit nga autoritetet kompetente.

Aplikantëve u kujtohet se një person i kualifikuar është në dispozicion të një mbajtësi të autorizimit të prodhimit sipas Nenit 41 të Direktivës 2001/83/EC dhe Nenit 45 të Direktivës 2001/82/EC dhe që gjendet në BE/EEA. Prandaj deklaratat nga personeli i punësuar nga prodhuesit në vendet e treta, duke përfshirë ato që ndodhen brenda vendeve partnere të MNjR-së nuk janë të pranueshme.

Sipas nenit 46a (1) të Direktivës 2001/83/EC dhe nenit 50a (1) të Direktivës 2001/82/EC, prodhimi përfshin prodhimin, importimin, ndarjen, paketimin ose paraqitjen e plotë ose të pjesshme para se të përfshihet në një Produkti medicinal, duke përfshirë ripaketimin ose ripërpilimin siç kryhet nga një shpërndarës.

Nuk kërkohet një deklaratë për gjakun ose përbërësit e gjakut që i nënshtrohen kërkesave të Direktivës 2002/98 / KE të Parlamentit Evropian dhe të Këshillit ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ OJ L 33, 8.2.2003, p. 30.

B.II.b.2 Ndryshimi në importues, aranzhimet për çlirimin e grumbullimit dhe testimi i kontrollit të kualitetit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku bëhet kontrolli / testimi i serisë	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku zhvillohet kontrolli/testimi i serisë për një produkt biologjik / imunologjik dhe çdo metodë testimi e kryer në vend është një metodë biologjike / imunologjike			II
c) Zëvendësimi ose shtimi i një prodhuesi përgjegjës për importimin dhe / ose lëshimin e serisë			
1. Pa përfshirë kontrollin / testimin e serisë	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Duke përfshirë kontrollin / testimin e serisë	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
3. Përfshirja e kontrollit të grumbullit / testimit për një produkt biologjik / imunologjik dhe ndonjë nga metodat e testimit të kryera në atë vend është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike			II

Kushtet

1. Prodhuesi përgjegjës për lëshimin e serisë duhet të jetë brenda BE / EEA. Të paktën një vend për lirim të grumbullit mbetet brenda BE/EEA që është në gjendje të vërtetojë testimin e produktit me qëllim të lëshimit të grumbullit brenda BE/EEA.
2. Vendi është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme.
3. Produkti nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.

4. Transferimi i metodës nga vendi i vjetër në vendin e ri ose laborator i ri testues është përfunduar me sukses.
5. Të paktën një vend kontrolli / testimi i serisë mbetet brenda BE/EEA ose në një vend ku ekziston një marrëveshje operationale dhe e përshtatshme për njohjen reciproke të MRA ndërmjet vendit përkatës dhe BE-së, që është në gjendje të kryejë testimin e produktit Për qëllimin e lëshimit të serisë brenda BE/EEA.

Dokumentacioni

1. Për një vend brenda BE/EEA: Bashkëngjitni kopjen e autorizimit të prodhimit ose nëse nuk ka autorizim për prodhim ekziston një certifikatë e pajtueshmërisë PMP e lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent.

Për një vend prodhimi jashtë EEA, ku ekziston një marrëveshje operationale e njohjes reciproke të MRA midis vendit përkatës dhe BE-së: një certifikatë GMP, lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent. Kur nuk ekziston një marrëveshje e tillë një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga një autoritet kompetent i BE/EEA.

2. Formulari i aplikimit për variacion duhet të përshkruajë qartë prodhuesit, importuesit, kontrollin e serisë / testimit dhe vendet e lirit të grumbulluar të produktit të 'pranishëm' dhe 'të propozuar' siç janë shënuar në seksionin 2.5 të formularit të aplikimit për autorizim të marketingut.
3. Vetëm për procedurën e centralizuar: detajet e kontaktit të personit të ri të kontaktit në BE/EEA për defektet dhe tërheqjet, nëse është e aplikueshme.
4. Një deklaratë nga personi i kualifikuar (QP) përgjegjës për certifikimin e serisë duke deklaruar se prodhuesit e substancave aktive të përmendura në autorizimin e marketingut veprojnë në përputhje me udhëzimet e hollësishme për praktikën e mira të prodhimit për materialet fillestare. Një deklaratë e vetme mund të jetë e pranueshme nën rrethanat të caktuara - shih shënimin nën variacionin No B.II.b.1.
- 5 Amendimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

B.II.b.3 Ndryshimi në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar, duke përfshirë një ndërmjetës që përdoret në prodhimin e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Ndryshime substanciale në një proces prodhimi që mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal			II
c) Produkti është një produkt medicinal biologjik / imunologjik dhe ndryshimi kërkon një vlerësim të krahasueshmërisë			II
d) Futja e një metode terminale sterilizimi jo standarde			II
e) Paraqitja ose rritja e mbi-moshën që përdoret për substancën aktive			II
f) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të një suspensioni ujor oral		1, 2, 4, 6, 7,8	IB

Kushtet

1. Asnjë ndryshim në profilin e papastërtisë cilësore dhe sasiore ose në vetitë fiziko-kimike.
2. Ose ndryshimi ka të bëjë me një formë dozimi orale të ngurta të lirit të menjëhershëm / solucionit oral dhe produkti medicinal në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik ose bimor;

ose ndryshimi lidhet me parametrat e procesit që në kontekstin e një vlerësimi të mëparshëm janë konsideruar të mos kenë ndikim në cilësinë e produktit të përfunduar (pavarësisht nga lloji i produktit dhe / ose forma e dozimit).

3. Parimi i prodhimit, duke përfshirë hapat e vetëm të prodhimit, mbeten të njëjta, p.sh. përpunimi i ndërmjetësuesve dhe nuk ka ndryshime në ndonjë tretës prodhimi të përdorur në proces.
4. Procesi i regjistruar aktualisht duhet të kontrollohet nga kontrollet relevante në proces dhe nuk kërkohet asnjë ndryshim (zgjerimi ose tërheqja e limiteve) këtyre kontrolleve.

-
5. Specifikimet e produktit të përfunduar ose ndërmjetësve janë të pandryshuara.
 6. Procesi i ri duhet të çojë në një produkt identik në lidhje me të gjitha aspektet e cilësisë, sigurisë dhe efikasitetit.
 7. Studimet relevante të stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse kanë filluar me të paktën një shkallë pilot ose grumbull në shkallë industriale dhe të dhënat e stabilitetit të paktën 3 muaj janë në dispozicion të aplikantit. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'i sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
-

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA të vëllimit 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë një krahasim të drejtpërdrejtë të procesit aktual dhe procesit të ri.
2. Për produktet gjysmë të ngurta dhe të lëngshme në të cilat substanca aktive është e pranishme në formë jo të tretur: validimi i duhur i ndryshimit duke përfshirë imazhin mikroskopik të grimcave për të kontrolluar ndryshimet e dukshme në morfologji; Të dhënat krahasuese të shpërndarjes së madhësisë me një metodë të përshtatshme.
3. Për format e forta të dozimit: të dhënat e profilit të shpërndarjes së një grupi prodhimi përfaqësues dhe të dhënat krahasuese të tri grupeve të fundit nga procesi i mëparshëm; Të dhënat për dy grupet e ardhshme të prodhimit duhet të jenë të disponueshme sipas kërkesës ose raportohen nëse specifikohen jashtë (me veprim të propozuar). Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
4. Arsyetimi për mos dorëzimin e një studimi të ri të bioekvivalencës sipas udhëzimeve relevante (njërëzore ose veterinarë) mbi biodisponibilitetin.
5. Për ndryshime në parametrat e procesit që konsiderohen të mos kenë ndikim në cilësinë e produktit të përfunduar, deklarata për këtë qëllim arrihet në kontekstin e vlerësimit të rrezikut të miratuar paraprakisht.
6. Kopja e specifikimeve të miratuara të lëshimit dhe të afatit të fundit të lëshimit.
7. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese), në një minimum prej një seri të prodhuar për të dy procesisht të miratuar dhe të propozuar. Të dhënat e grumbullimit në dy seri tjera të prodhimit duhet të vihen në dispozicion sipas kërkesës dhe të raportohen nga mbajtësi i autorizimit të marketingut nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
8. Deklarimi se studimet përkatëse të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH, sipas rastit (me treguesin e numrave të serisë në fjalë) dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në së paku një shkallë pilot ose seri në shkallë industriale dhe së paku 3 muaj të dhëna të kënaqshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e njoftimit dhe se profili i stabilitetit është i ngjashëm me situatën e regjistruar aktualisht. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat

do t'i sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

B.II.b.4 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë shkallët e madhësisë së serisë) të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Deri në 10-fish në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Zvogëlimi deri në 10-fish	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një produkti medicinal biologjik / imunologjik ose ndryshimi në madhësinë e grumbullimit kërkon një studim të ri të bioekvivalencës			II
d) Ndryshimi lidhet me të gjitha format e tjera farmaceutike të prodhuara nga proceset komplekse të prodhimit			II

e) Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar në mënyrë origjinale për forma farmaceutike me lirim të menjëhershëm (oral)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Shkalla e një produkti medicinal biologjik / imunologjik rritet / zvogëlohet pa ndryshimin e procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk ndikon riprodhueshmërinë dhe / ose konsistencën e produktit.
2. Ndryshimi lidhet me format farmaceutike orale konvencionale të lirim të menjëhershëm ose me forma farmaceutike jo-sterile të bazuara në lëngje.
3. Çdo ndryshim në metodën e prodhimit dhe / ose në kontrollet në proces janë vetëm ato që nevojiten nga ndryshimi në madhësinë e grumbullimit, p.sh. përdorimi i pajisjeve me madhësi të ndryshme.
4. Ekziston skema e validimit ose validimi i prodhimit është kryer me sukses sipas protokollit aktual me së paku tre seri në madhësinë e re të propozuar të grumbullimit në përputhje me udhëzimet përkatëse.
5. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.
6. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.
7. Madhësia e serisë është brenda intervalit dhjetëfish të madhësisë së grumbullit të parashikuar kur autorizimi i marketingut është dhënë ose pas një ndryshimi pasues nuk është rënë dakord si një variant i tipit IA.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinares, sipas rastit.
2. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) në një minimum prej një seri prodhimi të prodhuar për të dyja madhësitë e miratuara dhe të propozuara aktualisht. Të dhënat e serisë në dy grupet e serisë të prodhimit të ardhshëm duhet të bëhen të disponueshme sipas kërkesës dhe të raportohen nga MAH nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
3. Kopje e specifikimeve të lëshimit të aprovuar dhe afateve të skadimit.
4. Kur është relevante, duhet të tregohen numrat e serisë, madhësia korresponduese e serisë dhe data e prodhimit të serive (≥ 3) të përdorura në studimin e validimit ose të dorëzohen protokollat (skemat) e validimit.
5. Duhet të sigurohen rezultatet e validimit

6. Rezultatet e studimeve të stabilitetit të kryera sipas kushteve të ICH/VICH, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën një grup pilot ose industrial, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe një siguri është dhënë që këto studime do të finalizohen dhe këto të dhëna do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse janë jashtë specifikimeve ose potencialisht jashtë specifikimeve në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar). Për biologjitë / imunologjitë: një deklaratë që nuk kërkohet një vlerësim i krahasueshmërisë.

B.II.b.5 Ndryshimi në testet në proces ose në kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve në proces	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i testeve dhe limiteve të reja	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Fshirja e një testi jo të rëndësishëm në proces	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

d) Fshirja e një testi në proces, i cili mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
e) Zgjerimi i limiteve të miratuara të IPC, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
f) Shtimi ose zëvendësimi i një testi në proces si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Metoda e re testuese nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë biologjike aktive (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
7. Testi në proces nuk ka të bëjë me kontrollin e një

parametri kritik, p.sh.:

analizë,

papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret

në prodhim)

çdo karakteristikë kritike fizike (madhësia e grimcave, pjesa më e madhe, densiteti i goditur, etj.) test identiteti (përveç nëse ekziston një kontroll alternativ i përshtatshëm tashmë i pranishëm)

kontroll mikrobiologjik (nëse nuk kërkohet për formën e veçantë të dozimit)

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
 2. Tabela krahasuese e testeve aktuale dhe të propozuara në proces dhe kufij.
 3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
 4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seri të prodhimit (3 seri të prodhimit për biologjitë, nëse nuk justifikohet ndryshe) të produktit të përfunduar për të gjitha parametrat e specifikimit.
 5. Kur është e përshtatshme, të dhënat e profilit krahasues të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në të paktën një grumbull pilot të prodhuar duke përdorur testet aktuale dhe të reja në proces. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të grumbullimit mund të jenë të pranueshme.
 - 6 Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.
 7. Arsyetimi i testit të ri në proces dhe kufijtë.
-

B.II.c.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e një eksipienti	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Ndryshimi jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara			II
e) Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
f) Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) të një parametri specifikimi me metodën përkatëse të testit, si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Europiane ose farmakopedën kombëtare të një Shteti Anëtar për eksipientin, një ndryshim në përshkrimin e speculimit nga shtëpia në një macopere jo zyrtare Phar ose një Farmakopee të një vendi të tretë		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike, ose një metodë që përdor një reagent biologjik (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee)

7. Ndryshimi nuk ka të bëjë me papastërtinë gjenotoksike.

8. Parametri i specifikimit nuk ka të bëjë me kontrollin e një parametri

kritik, p.sh.:

papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret në
prodhimin e ekscipientit)

çdo karakteristikë kritike fizike (madhësia e grimcave, pjesa më e madhe,
dendësia e goditur, etj.)

test identiteti (përveç nëse tashmë ekziston një kontroll alternativ i përshtatshëm)

kontroll mikrobiologjik (nëse nuk kërkohet për formën e veçantë të dozimit)

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seritë e prodhimit (3 tufa prodhimi për ekscipientet biologjikë) të ekscipientit për të gjithë parametrat e specifikimit.
5. Kur është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në të paktën një grup pilot që përmban plotësuesin që përputhet me specifikimet aktuale dhe të propozuara. të dhënat e shpërbërjes krahasuese mund të jenë të pranueshme për produktet medicinale bimore.
6. Arsyetimi për mos dorëzimin e një studimi të ri bioekvivalencës sipas Udhëzimeve relevante (të Njeriut, Veterinarë) mbi Biodisponibilitetin, nëse është e përshtatshme.
7. Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.
8. Arsyetimi i parametrit të ri të specifikimit dhe kufijtë.

B.II.c.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për një ekscipient	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	5	1	IA
c) Ndryshim substancial ose zëvendësim i metodës biologjike / imunologjike / imunokimike të testimit ose një metode që përdor një reagjent biologjik			II
d) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		1, 2	IB

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
-

2. Nuk ka pasur ndryshime në kufijtë total të papastërtisë; nuk zbulohen papastërti të reja të pakualifikuara.
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
4. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
5. Një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA/IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse është e aplikueshme).
 2. Rezultatet e vlerësimit krahasues ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.
-

B.II.c.3 Ndryshimi në burimin e një ekscipienti ose reagjenti me rrezik të TSE-së	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Nga materiali i rrezikut të TSE-së deri në origjinë bimore ose sintetike			
1. Për ekscipientet ose reagjentët që nuk përdoren në prodhimin e një substance aktive biologjike / imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik	1	1	IA
2. Për ekscipientet ose reagjentët e përdorur në fabrikimin e një substance aktive biologjike / imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik		1, 2	IB
b) Ndryshimi ose futja e materialit të rrezikut të TSE-së ose zëvendësimi i një materiali të rrezikut të TSE nga një material i rrezikut të TSE-së, i cili nuk mbulohet nga një certifikatë TSE e përshtatshmërisë			II

Kushtet

1. Lirimi i ekscipientit dhe produktit të përfunduar dhe specifikat e afatit të ruajtjes mbeten të njëjta.

Dokumentacioni

1. Deklarata nga prodhuesi ose mbajtësi i autorizimit të marketingut të materialit që është i pastër me prejardhje bimore ose sintetike.
2. Studimi i ekuivalencës së materialeve dhe ndikimi në prodhimin e materialit përfundimtar dhe ndikimi në sjellje (p.sh. karakteristikat e shpërbërjes) të produktit të përfunduar.

B.II.c.4 Ndryshimi në sintezën ose rimëkëmbjen e një ekscipientit jo-farmakopee (kur përshkruhet në dosje) ose një ekscipient të ri	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në sintezën ose rimëkëmbjen e një ekscipientit jo-farmakopee ose një ekscipientit të ri	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Specifikimet janë prekur ose ka një ndryshim në vetitë fiziko-kimike të ekscipientit që mund të ndikojnë në cilësinë e produktit të përfunduar.			II
c) Ekscipienti është një substancë biologjike / imunologjike			II

Kushtet

1. Rruga sintetike dhe specifikimet janë identike dhe nuk ka ndryshim në profilin e papastërtisë cilësore dhe sasiore (përjashtuar tretësit e mbetur, me kusht që ato të kontrollohen në përputhje me kufijtë ICH/VICH) ose në vetitë fiziko-kimike.
2. Adjuvantët përjashtohen.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) të të paktën dy seriëve (shkalla minimale pilot) e ekscipientit të prodhuar sipas procesit të vjetër dhe të ri.

3. Aty ku është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilin të shpërndarjes për produktin e përfunduar të të paktën dy grupeve (shkalla minimale pilot). Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
4. Kopja e specifikimeve të aprovuara dhe të reja (nëse aplikohen) të ekscipientit.

B.II.d) Kontrolli i produktit të përfunduar

B.II.d.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit për produktet medicinale që i nënshtrohen Autorizimit Zyrtar të Autoritetit të Kontrollit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar si aroma dhe shija ose test identifikimi për një ngjyrosje ose aromatizues)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Ndryshimi jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara			II
f) Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
g) Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) të parametrin të specifikimit me metodën përkatëse të provës si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Azhurnimi i dosjes në përputhje me dispozitat e një monografi të përgjithshme të përditësuar të Ph Eur për produktin e përfunduar (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{IN}
i) Ph Eur. 2.9.40 Uniformiteti i njësive dozuese është futur për të zëvendësuar metodën e regjistruar aktualisht, ose Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformiteti i masës) ose Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformiteti i përmbajtjes)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizimin e marketingut ose procedurën e variacionit të tipit II), përveç nëse dokumentacioni mbështetës tashmë është vlerësuar dhe miratuar brenda një procedure tjetër.
 2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
 3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
 4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
-

-
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
 6. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë aktive biologjike.
 7. Ndryshimi nuk ka të bëjë me ndonjë papastërti (përfshirë gjenotoksikën) ose shpërbërjen.
 8. Ndryshimi ka të bëjë me azhurnimin e kufijve të kontrollit mikrobial për të qenë në përputhje me Farmakopenë e tanishme dhe kufijtë e kontrollit mikrobial të regjistruar aktualisht (gjendja aktuale) janë në përputhje me gjendjen para janarit 2008 (jo harmonizuar) dhe nuk përfshijnë Çdo kontroll shtesë i specifikuar mbi kërkesat e Farmakopesë për formën e veçantë të dozimit dhe kontrollet e propozuara janë në përputhje me monografinë e harmonizuar.
 9. Parametri i specifikimit ose propozimi për formën specifike të dozimit nuk ka të bëjë me një parametër kritik p.sh:

analizë,

papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret në prodhimin e produktit të përfunduar) çdo karakteristikë kritike fizike (ngurtësinë ose ngërdheshmërinë për tableta të paveshura, përmasat etj.)

një test që kërkohet për formën e veçantë të dozimit në përputhje me njoftimet e përgjithshme të Ph. Eur.;

çdo kërkesë për test skip (të rastësishëm).

10. Kontrolli i propozuar është plotësisht në përputhje me Tabelën 2.9.40.-1 të Ph. Eur. 2.9.40 monografi, dhe nuk përfshin propozimin alternativ për testimin e uniformitetit të njësive të dozave sipas Variacionit të Masës në vend të Uniformitetit të Përmbajtjes kur ky i fundit është specifikuar në Tabelën 2.9.40.-1.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seri të prodhimit (3 seri të prodhimit për biologjitë, nëse nuk justifikohet ndryshe) të produktit të përfunduar për të gjitha

parametrat e specifikimit

5. Kur është e përshtatshme, të dhënat e profilit të shpërndarjes krahasuese për produktin e përfunduar në të paktën një grup pilot që përputhet me specifikimet aktuale dhe të propozuara. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të grumbullimit mund të jenë të pranueshme.
- 6 Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.
7. Arsytimi i parametratit të ri të specifikimit dhe kufijtë

(*) *Shënim:* Nuk ka nevojë të njoftohen autoritetet kompetente të një monografie të përditësuar të Farmakopesë Evropiane ose një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar në rast se referimi është bërë në 'edicionin aktual' në dosjen e një produkti medicinal të autorizuar. Kjo variacion vlen, pra, për rastet kur nuk ka referencë në monografinë e përditësuar të farmakopesë është përfshirë në dosjen teknike dhe ndryshimi është bërë për t'u referuar në versionin e përditësuar.

B.II.d.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për produktin e përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3, 4,	1,2	IA
b) Fshirja e një procedure testimi nëse një metodë alternative është tashmë e autorizuar	4	1	IA

c) Ndryshim substancial në ose zëvendësim i metodës biologjike / imunologjike / imunokimike të testimit ose një metode që përdor një reagjent biologjik ose zëvendësim të një preparati referimi biologjik që nuk mbulohet nga një protokoll i miratuar			II
d) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		1, 2	IB
e) Azhurnimi i procedurës së testimit në përputhje me monografinë e përgjithshme të përditësuar në Ph Eur.	2, 3, 4, 5	1	IA
f) Për të pasqyruar pajtueshmërinë me Ph.Eur. Dhe për të hequr referencën në metodën e vjetër të testimit të brendshëm dhe numrin e metodës së testimit (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Nuk ka pasur ndryshime në kufijtë total të papastërtisë; nuk zbulohen papastërti të reja të pakualifikuara
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër);
4. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
5. Procedura e testimit të regjistruar tashmë i referohet monografisë së përgjithshme të Ph. Eur. dhe çdo ndryshim është i vogël në natyrë dhe kërkon azhurnimin e dosjes teknike.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse është e aplikueshme).
2. Rezultatet e vlefshmërisë krahasuese ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuar tregojnë se testi aktual dhe ai i propozuar janë të barasvlershme; Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

(*) Shënim: Nuk ka nevojë të njoftohen autoritetet kompetente të një monografie të përditësuar të Farmakopesë Evropiane në rast se referimi është bërë në 'edicionin aktual' në dosjen e një produkti medicinal të autorizuar.

B.II.d.3 Variacionet që lidhen me futjen e lirit në kohë reale ose lirim parametrik në prodhimin e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			II

B.II.e) *Sistemi i mbylljes së kontejnerit*

B.II.e.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përbërja cilësore dhe sasiore			
1. Forma farmaceutike solide	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Forma farmaceutike të lëngshme gjysmë të ngurta dhe jo sterile		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike / imunologjike.			II
4. Ndryshimi lidhet me një paketë më pak mbrojtëse ku ka ndryshime të lidhura në Kushtet e ruajtjes dhe/ose reduktimin e afatit të ruajtjes.			II
b) Ndryshimi në llojin e enës ose shtimin e një ene të re			
1. Forma të forta farmaceutike gjysmë të ngurta dhe jo sterile		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike / imunologjike			II
3. Fshirja e një ene të ambalazhimit të menjëhershëm që nuk çon në fshirjen e plotë të forcës ose formës farmaceutike	4	1, 8	IA

Kushtet

1. Ndryshimi ka të bëjë vetëm me llojin e njëjtë të paketimit / kontejnerit (p.sh. blister në blister).
2. Materiali i paketimit të propozuar duhet të jetë së paku ekuivalent me materialin e miratuar në lidhje me pronat e tij përkatëse.
3. Studimet përkatëse të stabilitetit janë nisur sipas kushteve të ICH/VICH dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy grupe pilot ose shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit. Megjithatë, nëse paketimi i propozuar është më rezistent sesa paketimi ekzistues, p.sh. Paketim më të trashë të flluskës, të dhënat e stabilitetit të 3 muajve ende nuk duhet të jenë në dispozicion. Këto studime duhet të finalizohen dhe të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
4. Prezantimet e mbetura të produktit duhet të jenë të përshtatshme për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.
2. Të dhëna të përshtatshme për paketimin e ri (të dhënat krahasuese mbi përshkueshmërinë, p.sh. lagështia, për O₂, e CO₂).

3. Kur është e përshtatshme, duhet të sigurohet dëshmi se nuk ka ndonjë ndërveprim ndërmjet përmbajtjes dhe materialit të paketimit (p.sh. nuk ka migrim të përbërësve të materialit të propozuar në përmbajtje dhe asnjë humbje të komponentëve të produktit në paketim), duke përfshirë konfirmimin se Materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse farmakopee ose legjislacionin e Unionit në materialet plastike dhe objektet në kontakt me ushqimet.
4. Një deklaratë se studimet e nevojshme të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH (me shenjë e numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe Që të dhënat në dispozicion nuk tregojnë ndonjë problem. Duhet të sigurohet gjithashtu siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
5. Rezultatet e studimeve të stabilitetit që janë kryer sipas kushteve ICH/VICH Kushtet, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy grupe pilot ose industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe është dhënë një siguri se këto studime Do të finalizohen dhe këto të dhëna do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

6. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara të paketimit të menjëhershëm, nëse është e aplikueshme.
7. Mostrat e enës / mbylljes së re aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare/ EMA).
8. Deklarimi se madhësia e paketimeve të mbetura është / janë në përputhje me regjimin e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit dhe të përshtatshme për udhëzimet e dozimit siç janë miratuar në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.

Shënim: për B.II.e.1.b), aplikantëve u kujtohen se çdo ndryshim që rezulton në një "formë të re farmaceutike" kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjerues.

B.II.e.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtërngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Shtimi ose zëvendësimi i një parametri të specifikimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
2. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.

2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të paketimit të menjëhershëm për të gjitha parametrat e specifikimit.
5. Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.
6. Arsyetimi i parametratit të ri të specifikimit dhe kufijtë.

B.II.e.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3	1, 2	IA

b) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	5	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe studimet e validimit tregojnë se procedura e azhurnuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
3. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
4. Substanca aktive / produkti i përfunduar nuk është biologjik / imunologjik.
5. Një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA/IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit.
2. Rezultatet e vlerësimit krahasues ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.II.e.4 Ndryshimi në formë ose përmasa të enës ose mbylljes (paketimi i menjëhershëm)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Produkte medicinale jo sterile	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Ndryshimi në formë ose përmasa ka të bëjë me një pjesë themelore e materialit paketues, i cili mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar			II
c) Produkte medicinale sterile		1, 2, 3, 4	IB

Kushtet

1. Nuk ka ndryshim në përbërjen cilësore apo sasiore të kontejnerit.
2. Ndryshimi nuk ka të bëjë me një pjesë themelore të materialit paketues, i cili ndikon në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar.

3. Në rast të një ndryshimi në hapësirën e hapjes ose një ndryshim në raportin sipërfaqësor / vëllim, studimet e stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse janë nisur dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy shkallë pilot (tre për Produktet medicinale biologjike / imunologjike) ose grupet në shkallë industriale dhe së paku 3 muaj (6 muaj për produktet biologjike / imunologjike medicinale) të dhënat e stabilitetit janë në dispozicion të aplikuesit. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u ofrohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e jashtme jashtë përdorimit në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA 6B për produktet veterinare, sipas rastit), duke përfshirë përshkrimin, vizatimin e detajuar dhe përbërjen e kontejnerit ose materialit të mbylljes, dhe duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

2. Mostrat e enës së re / mbylljes aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
3. Studimet e rivalidimit kryhen në rastet e produkteve sterile përfundimisht të sterilizuara. Duhet të tregohen numrat grumbull të serive të përdorura në studimet e rivlerësimit, aty ku është e aplikueshme.
4. Në rast të një ndryshimi në hapësirën e hapjes ose një ndryshim në raportin sipërfaqësor / vëllim, një deklaratë që studimet e kërkuara të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH (me shenjë e numrave të serisë përkatëse) dhe që, Të dhënat minimale të kërkuara të qëndrueshme të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit për një njoftim të Lloji IA dhe kohën e dorëzimit të një njoftimi të Tipit IB dhe se të dhënat në dispozicion nuk tregojnë ndonjë problem. Duhet gjithashtu të sigurohet siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

B.II.e.5 Ndryshimi në madhësinë e paketimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi në numrin e njësive (p.sh. tableta, ampula, etj.) në një paketë			
1. Ndryshoni brenda sferës së madhësive të paketimit të miratuara aktualisht	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Ndryshimi jashtë sferës së madhësive të paketës së miratuar aktualisht		1, 2, 3	IB
b) Fshirje e madhësisë së paketimeve	3	1, 2	IA
c) Ndryshimi në vëllimin e mbushjes së mbushjes / sterilitetit (ose me një dozë, përdorim të pjesshëm) të produkteve medicinale parenterale, përfshirë produktet medicinale biologjike / imunologjike			II
d) Ndryshimi në volumin e mbushjes / vëllimit të mbushjes së produkteve multi-dozë jo-parenterale (ose me një dozë, përdorim të pjesshëm)		1, 2, 3	IB

Kushtet

1. Madhësia e re e paketës duhet të jetë në përputhje me kohëzgjatjen e dozimit dhe trajtimit të miratuar në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit.
2. Materiali primar i paketimit mbetet i njëjtë.
3. Prezantimet e mbetura të produktit duhet të jenë të përshtatshme për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në Përmbledhjen e Karakteristikës së Produktit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.
 2. Arsyetimi për madhësinë e paketës së re / të mbetur, duke treguar se madhësia e re / e mbetur është / është në përputhje me regjimin e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit të miratuar në përmbledhjen e karakteristikave të produktit
 3. Deklarimi se studimet e stabilitetit do të bëhen në përputhje me udhëzimet përkatëse për produktet ku mund të ndikohen parametrat e stabilitetit. Të dhënat duhet të raportohen vetëm nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
-

Shënim: për B.II.e.5.c) dhe d), aplikantëve u kujtohet se çdo ndryshim në "forcën" e produktit medicinal kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjatues.

B.II.e.6 Ndryshimi në çdo pjesë të materialit paketues (primar) që nuk është në kontakt me formularin e produktit të përfunduar (të tilla si ngjyra e kapakëve të rrokullisjes, unazat e kodit të ngjyrave në ampula, ndryshimi i mburojës së gjilpërave (përdoret plastika tjetër)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi që ndikon në informacionin e produktit	1	1	IA _{IN}
b) Ndryshimi që nuk ndikon në informacionin e produktit	1	1	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk ka të bëjë me një pjesë të materialit paketues, i cili ndikon në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar.

Dokumentacioni

1. Amendimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

B.II.e.7 Ndryshimi në furnizuesin e komponentëve të paketimit ose pajisjeve (kur përmendet në dosje)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Fshirja e një furnizuesi	1	1	IA
b) Zëvendësimi ose shtimi i një furnizuesi	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Çdo ndryshim në furnizuesit e pajisjeve “spacer” për inhalatorët me dozë të matur			II

Kushtet

1. Asnjë fshirje e komponentit ose pajisjes së paketimit.
2. Përbërja cilësore dhe sasiore e komponentëve të paketimit / pajisjes dhe specifikave të projektimit mbeten të njëjta.
3. Specifikimet dhe metoda e kontrollit të cilësisë janë të paktën ekuivalente.
4. Metoda e sterilizimit dhe kushtet mbesin të njëjta, nëse aplikohen.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit).
2. Për pajisjet për produktet medicinale për përdorim njerëzor, prova e shënjitimit të CE.

3. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara, if applicable.

B.II.f) *Stabiliteti*

B.II.f.1 Ndryshimi në kushtet e afatit të ruajtjes ose magazinimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Reduktimi i afatit të ruajtjes së produktit të përfunduar			
1. Si të paketuara për shitje	1	1, 2, 3	IA_{IN}

2. Pas hapjes së parë	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Pas hollimit ose rindërtimit	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Zgjatja e afatit të ruajtjes së produktit të përfunduar			
1. Si të paketuara për shitje (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)		1, 2, 3	IB
2. Pas hapjes së parë (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)		1, 2, 3	IB
3. Pas hollimit ose rindërtimit (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)		1, 2, 3	IB
4. Zgjatja e afatit të ruajtjes në bazë të informacionit shtesë të stabilitetit të stabilitetit nuk është në përputhje me udhëzimet e ICH / VICH (*)			II
5. Zgjatja e afatit të ruajtjes së produktit medicinal biologjik / imunologjik në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit.		1, 2, 3	IB
c) Ndryshimi në kushtet e ruajtjes për produkte medicinale biologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit			II
d) Ndryshimi i kushteve të magazinimit të produktit të përfunduar ose produktit të holluar/rikonstituuar		1, 2, 3	IB
e) Ndryshimi në një protokoll të miratuar të stabilitetit	1, 2	1, 4	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.
2. Ndryshimi nuk ka të bëjë me zgjerimin e kriterëve të pranimit në parametrat e testuar, heqjen e stabilitetit duke treguar parametrat ose një reduktim në frekuencën e testimit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit). Kjo duhet të përmbajë rezultatet e studimeve të përshtatshme të qëndrueshmërisë në kohë reale (që mbulojnë të gjithë periudhën e ruajtjes) të kryera në përputhje me udhëzimet përkatëse të stabilitetit për të paktën dy grupe pilot (1) të produktit të përfunduar në materialin e paketimit të autorizuar dhe / ose pas hapjes së parë Ose rikonstituim, sipas rastit; Aty ku është e mundur, duhet të përfshihen rezultatet e testimit të duhur mikrobiologjik.

2. Informacion i rishikuar i produktit

3. Kopja e fundit të aprovuar të periudhës së skadimit të produktit të përfunduar dhe kur është e aplikueshme, specifikimet pas hollimit / rindërimit ose hapjes së parë.

4. Arsyeimi për ndryshimet e propozuara.

(*) *Shënim:* ekstrapolimi nuk aplikohet për produktin medicinal biologjik / imunologjik.

(¹) Grumbullimet në shkallë pilot mund të pranohen me një angazhim për të verifikuar jetëgjatësinë në grupet e shkallës së prodhimit.

B.II.g.1 Futja e një hapësire të re të projektimit ose zgjerimi i hapësirës së projektuar të miratuar për produktin e përfunduar, në lidhje me:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Një ose më shumë operacione njësie në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar duke përfshirë kontrollet në procesin e procesit dhe / ose procedurat e testimit		1, 2, 3	II
b) Procedurat e testimit për eksipientet / ndërmjetësuesit dhe / ose produktin e përfunduar.		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

1. Rezultatet nga studimet e zhvillimit të produktit dhe procesit (duke përfshirë vlerësimin e rrezikut dhe studimet multivariate, sipas rastit) duke demonstruar se është arritur një kuptim sistematik mekanik i atributëve materiale dhe parametrave të procesit tek cilësitë kritike të cilësisë së produktit të përfunduar.
2. Përshkrimi i hapësirës së projektimit në format tabelar, duke përfshirë variablat (atributet materiale dhe parametrat e procesit, sipas rastit) dhe vargjet e tyre të propozuara.
3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit).

B.II.g.2 Futja e një protokollit të menaxhimit të ndryshimeve pas miratimit në lidhje me produktin e përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

1. Përshkrimi i detajuar për ndryshimin e propozuar.
2. Ndryshimi i protokollit të menaxhimit në lidhje me produktin e përfunduar.
3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit).

B.II.g.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me produktin e përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Fshirja e protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që lidhet me produktin e përfundimit nuk është rezultat i ngjarjeve të papritura ose rezultateve

të specifikuara gjatë zbatimit të ndryshimeve të përshkruara në protokoll dhe nuk kanë ndonjë efekt në informacionin e miratuar tashmë në dosjen.

Dokumentacioni

1. Arsyetimi për fshirjen e propozuar.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.

B.II.g.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve			II

b) Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll		1	IB
---	--	---	----

Dokumentacioni

1. Deklarimi se çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.

B.II.g.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse		1, 2, 3, 4	IB
c) Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik / imunologjik		1, 2, 3, 4, 5	IB

Kushtet

1. Ndryshimi i propozuar është bërë plotësisht në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve, i cili kërkon njoftimin e menjëhershëm pas zbatimit.

Dokumentacioni

1. Referenca në protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
2. Deklarimi se ndryshimi është në përputhje me menaxhimin e ndryshimeve të miratuara dhe se rezultatet e studimit përmbushin kriteret e pranimit të specifikuara në protokoll. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.
3. Rezultatet e studimeve të kryera në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
4. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
5. Kopja e specifikimeve të miratuara të produktit të përfunduar.

B.II.h.1 Përditëso informacionin 'Vlerësimi i Sigurisë së Agjentëve të Rastit' (neni 3.2.A.2)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Studimet në lidhje me hapat e prodhimit u studiuuan për herë të parë për një ose më shumë agjentë të rastësishëm			II
b) Zëvendësimi i studimeve të vjetruara që lidhen me hapat e fabrikimit dhe agjentet e rasteve të paraqitura në dosje			
1) me modifikimin e vlerësimit të rrezikut			II
2) pa modifikimin e vlerësimit të rrezikut		1, 2, 3	IB

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjeve duke përfshirë futjen e studimeve të reja për të hetuar aftësinë e hapave të prodhimit për të çaktivizuar / zvogëluar agjentët e rastësishëm.

2. Arsyetimi që studimet nuk e ndryshojnë vlerësimin e rrezikut.
3. Ndryshimi i informacionit të produktit (ku është e aplikueshme).

B.III MONOGRAFITË/CEP/TSE

B.III.1 Dorëzimi i një Certifikatën Ph. Eur. të përshtatshmërisë ose fshirjen të Certifikatës Ph. Eur.e përshtatshmërisë:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
Për një substancë aktive			
Për një material fillestar / reagjent / ndërmjetës që përdoret në procesin e prodhimit të substancës aktive			
Për një ekscipient			
a) Certifikata Evropiane Farmakopeike e Përshtatshmërisë me Monografi Ph Eur..			
1. Certifikatë e re nga një prodhues i miratuar tashmë	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certifikata e përditësuar nga një prodhues i miratuar tashmë	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certifikatë e re nga një prodhues i ri (zëvendësim ose shtim)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
4. Fshirja e certifikatave (në rast se ekzistojnë certifikata të shumëfishta për material)	10	3	IA
5. Certifikatë e re për një substancë aktive jo sterile që do të përdoret në një produkt medicinal steril, ku uji përdoret në hapat e fundit të sintezës dhe materiali nuk pretendohet të jetë pa endotoksinë		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Certifikata evropiane e farmacopesë TSE për aftësinë e përshtatshme për substancën aktive / materialin fillestar / reagjentin / ndërmjetësin / ose ekscipientin			
1. Certifikatë e re për një substancë aktive nga një prodhues i ri ose një prodhues i miratuar tashmë	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Certifikatë e re për një material fillestar / reagjent / ndërmjetësues / ose plotësues nga një prodhues i ri ose një prodhues i miratuar tashmë	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certifikata e përditësuar nga një prodhues i miratuar tashmë	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Fshirja e certifikatave (në rast se ekzistojnë certifikata të shumëfishta për material)	10	3	IA

5. Certifikata e re / e përditësuar nga një prodhues i miratuar tashmë / i ri duke përdorur materiale me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilën kërkohet një vlerësim i rrezikut lidhur me kontaminimin potencial me agjentë të rastësishëm			II
--	--	--	----

Kushtet

1. Lëshimi i produktit përfundimtar dhe specifikat e afatit të ruajtjes mbeten të njëjta.
2. Specifikimet të pandryshuara (duke përjashtuar shtrëngimin) shitesë (për Ph. Eur.) për papastërtitë (përjashtuar tretëset e mbetura, me kusht që ato janë në përputhje me ICH/VICH) dhe kërkesat specifike të produktit (p.sh. profile të madhësisë së grimcave, formë polimorfike) nëse është e aplikueshme.
3. Procesi i prodhimit të substancës aktive, material fillestar / reagjent / ndërmjetës nuk përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore, për të cilat kërkohet një vlerësim i të dhënave të sigurisë virale.
4. Vetëm për substancën aktive, ajo do të testohet menjëherë para përdorimit, nëse nuk përfshihet periudha e testimit për Certifikatën e Përshtatshmërisë Ph. Eur. ose nëse të dhënat për të mbështetur një periudhë të testimit nuk janë dhënë tashmë në dosje.
5. Substanca aktive / materiali fillestar / reagjenti / ndërmjetësi / ekscipienti nuk është steril.
6. Substanca nuk përfshihet në një produkt medicinal veterinar për përdorim në llojet e kafshëve të prekshme ndaj TSE
7. Për produktet medicinale veterinare: nuk ka pasur ndonjë ndryshim në burimin e materialit.
8. Për substancat aktive bimore: rruga e prodhimit, forma fizike, tretësi i nxjerrjes dhe raporti i ekstraktit të drogës (RED) duhet të mbetet i njëjtë.
9. Nëse xhelatinina e prodhuar nga eshtrat duhet të përdoret në një produkt medicinal për përdorim parenteral, ai duhet të prodhohet vetëm në përputhje me kërkesat përkatëse të vendit.
10. Të paktën një prodhues për të njëjtën substancë mbetet në dosje.
11. Nëse substanca aktive nuk është një substancë sterile, por duhet të përdoret në një produkt medicinal steril, atëherë sipas CEP nuk duhet të përdorë ujë gjatë hapave të fundit të sintezës ose nëse duhet të merret substanca aktive të jetë i lirë nga endotoksina bakteriale.

Dokumentacioni

1. Kopja e aktuale (rifreskuar) e Certifikatës së Përshtatshmërisë Ph. Eur..

2. Në rast të shtimit të një vendi prodhimi, Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë prodhuesit "e pranishëm" dhe "të propozuar" siç janë shënuar në pjesën 2.5 të formularit të aplikimit.
3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD).
4. Kur është e mundur, një dokument që siguron informacion për çdo material që përfshihet në objektin e Shënimit për *Udhëzimet për Minimizimin e Rrezikut të Transmetimit të Agjentëve të Sëmundjeve Spongiforme të Gjitarëve nëpërmjet Produkteve Medicinale të Njeriut dhe Veterinare* përfshirë ato që përdoren në prodhimin e substancës aktive / eksipient. Për çdo material të tillë duhet të përfshihen informacionet e mëposhtme: Emri i prodhuesit, llojet dhe indet nga të cilat materiali është derivat, vendi i origjinës së kafshëve burimore dhe përdorimi i tij.

Për Procedurën e Centralizuar, ky informacion duhet të përfshihet në një tabelë të përditësuar të TSE-së A (dhe B, nëse është relevante).

5. Kur është e aplikueshme, për substancën aktive, një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) i secilit prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit të listuar në aplikacionin ku substanca aktive përdoret si material fillestar dhe një deklaratë nga PK e secilit prej prodhuesve Mbajtësit e autorizimit të listuara në aplikacionin si përgjegjës për lirimin nga grumbullimi. Këto deklarata duhet të deklarojnë se prodhuesit e substancave aktive të përmendura në aplikacion veprojnë në përputhje me udhëzimet e hollësishme për praktikën e mira prodhuese për materialet fillestare. Një deklaratë e vetme mund të jetë e pranueshme në rrethana të caktuara - shih shënimin nën ndryshimin Nr. B.II.b.1. Prodhimi i ndërmjetësve gjithashtu kërkon një deklaratë PK, ndërsa sa i përket përditësimeve të certifikatave për substancat aktive dhe ndërmjetësit, një deklaratë PK është e nevojshme vetëm në qoftë se, në krahasim me versionin e regjistruar më parë të certifikatës, ka një ndryshim në vendet aktuale të listuara të prodhimit.
6. Dëshmi të përshtatshme për të konfirmuar pajtueshmërinë e ujit të përdorur në hapat e fundit të sintezës së substancës aktive me kërkesat përkatëse mbi cilësinë e ujit për përdorim farmaceutik.

B.III.2 Ndryshimi në përputhje me Ph Eur. ose me një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi i specifikimeve të një substance të mëparshme jo farmacopale të BE-së në përputhje të plotë me Ph. Eur. ose me një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar			
1. Substanca aktive	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
2. Materiali fillestar i ekscipientit/substancës aktive	1, 2,4	1, 2, 3, 4	IA
b) Ndryshimi në përputhje me një përditësim të monografisë përkatëse të Ph. Eur. ose farmakopesë kombëtare të një Shteti Anëtar	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Ndryshimi në specifikimet nga një farmakopee kombëtare e një Shteti Anëtar në Ph. Eur.	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Kushtet

1. Ndryshimi bëhet ekskluzivisht në përputhje të plotë me farmakopenë. Të gjitha testimet në specifikim duhet të korrespondojnë me standardin farmakopeal pas ndryshimit, me përjashtim të testeve plotësuese shtesë.
2. Specifikimet shtesë të farmakopesë për vetitë specifike të produktit janë të përdryshuara (p.sh. profile të madhësisë së grincave, forma polimorfike ose, p.sh. biokona, agregate).
3. Nuk ka ndryshime të rëndësishme në profilin cilësor dhe sasior të papastërtive nëse specifikimet nuk shtrëngohen
4. Vlefshmëria shtesë e një metode të re ose të ndryshuar farmakopee nuk është e nevojshme
5. Për substancat aktive bimore: rruga e prodhimit, forma fizike, tretësi i nxjerrjes dhe raporti i ekstraktit të drogës (RED) duhet të mbetet i njëjtë.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.

3. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) në dy seritë e prodhimit të substancës relevante për të gjitha testet në specifikacionin e ri dhe përveç kësaj, aty ku është e përshtatshme, të dhënat e profilit krahasues të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në së paku një seri pilot. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
 4. Të dhëna për të demonstruar përshtatshmërinë e monografisë për të kontrolluar substancën, p.sh. një krahasim të papastërtive të mundshme me shënimin e transparencës të monografisë.
-

Shënim: Nuk ka nevojë të njoftohen autoritetet kompetente të një monografie të përditësuar të Farmakopesë Evropiane ose një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar në rast se referimi është bërë në 'edicionin aktual' në dosjen e një produkti medicinal të autorizuar.

B.IV PAJISJET MEDICINALE

B.IV.1 Ndryshimi i nje pajisje matese ose administrimi	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje që nuk është pjesë e integruar e paketimit primar			
1. Pajisja me shenjën CE	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Pajisja pa shenjë CE vetëm për produktet veterinare		1, 3, 4	IB
3. Pajisja e distancës për inhalatorët me dozë të matur ose pajisje të tjera të cilat mund të kenë ndikim të rëndësishëm në shpërndarjen e substancës aktive në produkt (p.sh. nebulizues)			II
b) Fshirja e një pajisjeje	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje që është pjesë e integruar e paketimit primar			II

Kushtet

1. Pajisja e propozuar matëse ose administrimi duhet të japë me saktësi dozën e kërkuar për produktin në fjalë në përputhje me dozimin e miratuar dhe rezultatet e studimeve të tilla duhet të jenë në dispozicion.
2. Pajisja e re është në përputhje me produktin medicinal.
3. Ndryshimi nuk duhet të çojë në ndryshime thelbësore të informacionit të produktit.
4. Produkti medicinal ende mund të dorëzohet me saktësi.
5. Për produktet medicinale veterinare, pajisja nuk është vendimtare për sigurinë e personit që administron produktin.
6. Pajisja medicinale nuk përdoret si tretës i produktit medicinal.
7. Nëse ka një funksion matës, shenja CE duhet të mbulojë funksionin e matjes.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit, duke përfshirë përshkrimin, vizatimin e hollësishëm dhe përbërjen e materialit të pajisjes dhe furnizuesit kur është e përshtatshme, duke përfshirë Informacionin e rishikuar të produktit sipas nevojës.
 2. Dëshmi e shënimit të CE dhe nëse ka një funksion matës, prova e shënimit CE duhet gjithashtu të përfshijë numrin e 4-shifror të bllokuar.
 3. Të dhëna për të treguar saktësinë, precizitetin dhe pajtueshmërinë e pajisjes.
 4. Mostrat e pajisjes së re aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
 5. Arsyetim për fshirjen e pajisjes.
-

Shënim: për B.IV.1.c), aplikantëve u kujtohen se çdo ndryshim që rezulton në një "formë të re farmaceutike" kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjerues.

B.IV.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e një pajisje matëse ose administrimi për produktet medicinale veterinare	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Zgjerimi i limiteve të specifikimeve të miratuara, që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes			II
d) Fshirja e një parametri të specifikimit që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes			II
e) Shtimi i një parametri të specifikimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2	1, 2, 5	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizimin e marketingut ose procedurën e variacionit të tipit II) përveç nëse dokumentacioni mbështetës tashmë është vlerësuar dhe miratuar brenda një procedure tjetër.
2. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe përmbledhje të të dhënave të validimit.

4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seri të prodhimit për të gjitha testimet në specifikimet e reja.
5. Vlerësimi i arsyetimit/rrezikut që tregon se parametri është i bazuar ose jo i rëndësishëm.
6. Arsyetimi për parametrat e specifikimeve të reja dhe kufijtë

B.IV.3 Ndryshimi në procedurën e testimit të një pajisje matëse ose administruese për produktet medicinale veterinare	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshim i vogël në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2	1, 2	IA

b) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	1, 3	1, 2	IA
c) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	4	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë.
3. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re
4. Një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA/IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike dhe një përmbledhje të të dhënave të validimit.
2. Rezultatet e vlerësimit krahasues ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuar tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.V. NDRYSHIMET NDAJ AUTORIZIMIT TË MARKETINGUT QË REZULTOJNË NGA

PROCEDURAT TJERA RREGULLATIVE S B.V.a) *SMP/VAMF*

B.V.a.1 Përfshirja e një dosjeje të re, të përditësuar ose të ndryshuar të Master Plasma në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e fazës 2 të SMP)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përfshirja e parë e një skedari Master Plasma të ri që prek pronat e produktit të përfunduar			II
b) Përfshirja e parë e një skedari të ri Master të Plasma nuk ndikon në vetitë e produktit të përfunduar		1, 2, 3, 4	IB
c) Përfshirja e një skedari Master Plasma të azhurnuar / të ndryshuar kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		1, 2, 3, 4	IB

d) Përfshirja e një skedari Master Plasma të azhurnuar / të ndryshuar kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
---	---	------------	------------------

Kushtet

1. Dokumenti Master Plasma i përditësuar ose i ndryshuar i është dhënë një certifikatë e përputhshmërisë me legjislacionin e Unionit në përputhje me Aneksin I të Direktivës 2001/83/EC.

Dokumentacioni

1. Deklarimi se Certifikata e SMP dhe Raporti i Vlerësimit janë plotësisht të zbatueshme për produktin e autorizuar, mbajtësi i SMP ka ofruar Certifikatën e SMP, Raportin e Vlerësimit dhe dosjen e SMP-së të AM (ku MAM është ndryshe nga mbajtësi i SMP), Certifikata SMP dhe Raporti i Vlerësimit zëvendësonjnë dokumentacionin e mëparshëm të SMP për këtë Autorizim Marketingu.

2. Certifikata e SMP dhe Raporti i Vlerësimit.
3. Një deklaratë e ekspertëve që përshkruan të gjitha ndryshimet e paraqitura me SMP të certifikuar dhe vlerësimin e ndikimit të tyre potencial në produktet e përfunduara duke përfshirë vlerësimet e rrezikut specifik të produktit.
4. Formulari i aplikimit të vaacionit duhet të përshkruajë në mënyrë të qartë certifikatën "e pranishme" dhe "e propozuar" EMA SMP (numri i kodit) në dosjen MA. Kur është e aplikueshme, formulari i aplikimit për ndryshim duhet të tregojë qartë të gjitha SMP-të e tjera të cilave u referohet produkti medicinal edhe nëse ato nuk janë objekt i aplikimit.

B.V.a.2 Përfshirja e një dosjeje të re, të azhurnuar ose të ndryshuar të Antigjenit të Vaksinës në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e VAMF e II-të)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përfshirja e parë e një skedari master të re të antigjenit të vaksinës			II
b) Përfshirja e një skedari master të azhurnuar / ndryshuar të antigjenit të vaksinës, kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		1, 2, 3, 4	IB
c) Përfshirja e një skedari master të azhurnuar / ndryshuar të antigjenit të vaksinës, kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Kushtet

1. Azhurnimit ose ndryshimit të dokumentit Master të Antigjenit të Vaksinës i është dhënë një certifikatë e përputhshmërisë me legjislacionin e Unionit në përputhje me Aneksin I të Direktivës 2001/83/EC.

Dokumentacioni

1. Deklarimi që Raporti i VAMF dhe Raporti i Vlerësimit janë plotësisht të aplikueshme për produktin e autorizuar, mbajtësi i VAMF-it ka dorëzuar në dosjen e VAMF-it, Raportin e Vlerësimit dhe dosjen VAMF te MAM (ku MAM është i ndryshëm nga mbajtësi i VAMF) Raporti i Vlerësimit zëvendëson dokumentimin e mëparshëm të VAMF për këtë Autorizim Marketingu.
2. VAMF Certifikata dhe Raporti i Vlerësimit.
3. Një deklaratë e ekspertëve që përshkruan të gjitha ndryshimet e paraqitura me VAMF të certifikuar dhe vlerësimin e ndikimit të tyre të mundshëm në produktet e përfunduara duke përfshirë vlerësimet e rrezikut specifik të produktit.
4. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë qartë 'VAMF EMA Certificate (numri i kodit) 'të pranishëm' dhe 'të propozuar' në dosjen MA. Kur është e aplikueshme, formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të tregojë qartë edhe të gjitha VAMF-të e tjera të cilave u referohet produkti medicinal edhe nëse ato nuk janë

objekt i aplikimit.

B.V.b) *Referimi*

B.V.b.1 Azhurnimi i dosjes së cilësisë me qëllim të zbatimit të rezultatit të një procedure referimi të Bashkimit	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi zbaton rezultatin e referimit	1	1, 2	IA_{IN}
b) Harmonizimi i dosjes së cilësisë nuk ishte pjesë e referimit dhe azhurnimi ka për qëllim harmonizimin e tij			II

Kushtet

1. Rezultati nuk kërkon vlerësim të mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit për ndryshim: Një referencë ndaj vendimit të Komisionit në fjalë.
 2. Ndryshimet e paraqitura gjatë procedurës së referimit duhet të theksohen qartë në parashtresë.
-

C. SIGURIA, EFIKASITETI, NDRYSHIME TË FARMAKOVIGJILENCËS**C.I PRODUKTET MEDICINALE NJERËZORE DHE VETERINARE**

C.I.1 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakteristikës së Produktit, etiketimit dhe fletëpalosjes me qëllim të zbatimit të rezultatit të një procedure referimi të Bashkimit	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Produkti medicinal mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës	1	1, 2, 3	IA_{IN}
b) Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimet zbatojnë rezultatit e procedurës dhe nuk kërkohet që të dorëzohen të dhëna të reja shtesë nga MAM		1, 2, 3	IB
c) Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimet (ndryshimet) e zbatojnë rezultatit e procedurës me të dhëna shtesë të reja të dorëzuara nga MAM		1, 3	II

Kushtet

1. Variacioni zbaton formulimin e kërkuar nga autoriteti dhe nuk kërkon dorëzimin e informatave shtesë dhe/ose vlerësimin e mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën e mbulimit të aplikacionit për ndryshim: një referencë në vendimin e Komisionit në fjalë ose në marrëveshjen e arritur nga CMDh (sipas rastit) me Përmbledhjen e Përmbledhur të Karakteristikës së Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketimit.

2. Një deklaratë që përmbledhja e propozuar e Karakteristikës së Produktit, Etiketimit dhe Fletëzës së Paketimit është identike për seksionet përkatëse të asaj që i është bashkëngjitur Vendimit të Komisionit ose marrëveshjes së arritur nga CMDh (siç është e zbatueshme).

3. Informacion i rishikuar i produktit.

C.I.2 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakterit të Produktit, Etiketimit ose Fletët e Paketës së Produkteve gjenerike / hibride / biosimile pas vlerësimit të ndryshimit të njëjtë për produktin referues	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i ndryshimeve, për të cilat nuk ka të dhëna të reja shtesë, është e nevojshme që të dorëzohet nga MAM		1, 2	IB
b) Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të bazohen më tej me të dhëna të reja shtesë që duhet të dorëzohen nga MAM (p.sh. krahasueshmëria)			II

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit të ndryshimit: Kërkesa EMA / NCA, nëse është e aplikueshme.
2. Informacion i rishikuar i produktit.

C.I.3 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakterit të Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketimit të produkteve medicinale njerëzore që synojnë të zbatojnë rezultatin e një procedure lidhur me RPPS ose PASS ose rezultatin e vlerësimit të bërë nga autoriteti kompetent sipas nenit 45 ose 46 të Rregullores (EC) Nr 1901/2006	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i formulimit të miratuar nga autoriteti kompetent	1	1, 2	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të provohen më tej me të dhëna të reja shtesë që duhet të dorëzohen nga MAM		2	II

Kushtet

1. Variacioni zbaton formulimin e kërkuar nga autoriteti kompetent dhe nuk kërkon dorëzimin e informatave shtesë dhe / ose vlerësimin e mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit për ndryshim: referencë në marrëveshjen / vlerësimin e autoritetit kompetent.
2. Informacion i rishikuar i produktit.

C.I.4 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakterit të Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketës për shkak të cilësisë së re, të dhënave paraklinike, klinike ose farmakovigilencës.	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			II

Shënim: Ky ndryshim nuk zbatohet kur të dhënat e reja janë paraqitur sipas variantit C.I.13. Në raste të tilla, ndryshimet (ndryshimet) në SMPC, etiketimi dhe / ose fletëparaqitja e paketës mbulohen nga fushëveprimi i variacionit C.I.13.

C.I.5 Ndryshimi në statusin ligjor të një produkti medicinal për produktet e autorizuar të centralizuara	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës

a) Për produkte medicinale gjenerike / hibride / biosimile pas një ndryshimi të statusit të miratuar ligjor të produktit medicinal të referencës		1, 2	IB
b) Të gjitha ndryshimet e tjera ligjore			II

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit të ndryshimit: dëshmi e autorizimit për ndryshimin e statusit ligjor (p.sh. referencë në vendimin e Komisionit në fjalë).

2. Informacion i rishikuar i produktit.

Shënim: Për Produktet e Autorizuara Nacionale të miratuara me MRP / DCP, ndryshimi i statusit ligjor duhet të trajtohet në nivel kombëtar (jo përmes një variacioni MRP).

C.I.6 Ndryshimet në treguesit terapeutikë	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtimi i një treguesi të ri terapeutik ose modifikimi i një miratimi			II
b) Fshirja e një treguesi terapeutik			IB

Shënim: Ku ndryshimi ndodh në kontekstin e zbatimit të rezultatit të një procedure referimi, ose - për një produkt gjenerik / hibrid / biosimilar - kur ndryshimi i njëjtë është bërë për produktin referues, zbatohen variacionet CI1 dhe CI2, përkatësisht.

C.I.7 Fshirja e:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) formës farmaceutike		1, 2	IB
b) forcës		1, 2	IB

Dokumentacioni

1. Deklarimi se prezantimi i mbetur i produktit është i përshtatshëm për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.
2. Informacion i rishikuar i produktit

Shënim: Në rastet kur një formë farmaceutike ose forcë e dhënë ka marrë një autorizim të marketingut i cili është i ndarë nga autorizimi i marketingut për forma të tjera farmaceutike ose forca të forta, fshirja e të parëve nuk do të jetë një ndryshim, por tërheqja e autorizimit të marketingut.

C.I.8 Paraqitja, ose ndryshimet në, një përmbledhje të sistemit të farmakovigjilencës për produktet medicinale për përdorim njerëzor (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Paraqitja e një përmbledhje të sistemit të farmakovigjilencës, ndryshimet në QPPV (duke përfshirë detajet e kontaktit) dhe / ose ndryshimet në lokacionin Master File të Sistemit të Farmakovigjilencës (PSMF)		1, 2	IA_{IN}

Dokumentacioni

1. Përmbledhje e sistemit të farmakovigjilencës, ose azhurnimi i elementeve përkatëse (sipas rastit):

— Dëshmi se aplikanti ka në dispozicion një person i kualifikuar përgjegjës për farmakovigjilencën dhe një deklaratë të nënshkruar nga aplikuesi për efektin që aplikanti ka mjetet e nevojshme për të përmbushur detyrat dhe përgjegjësitë e rënditura në Titullin IX të Direktivës 2001/83/EC.

- Detajet e kontaktit të QPPV, Shteteve Anëtare në të cilat QPPV gjendet dhe kryen detyrat e tij/saj
- Lokacioni i PSMF

2. Numri PSMF (nëse është i disponueshëm)

Shënim: Ky variacion mbulon futjen e një PSMF pavarësisht nëse dosja teknike e AM përmban ose jo një PHSF. Pasi që baza e të dhënave të Nenit 57 të jetë funksionale, ndryshimet në QPPV, përfshirë detajet e kontaktit (numrat e telefonit dhe faksit, adresën postare dhe adresën e postës elektronike) si dhe ndryshimet në vendndodhjen e PSMF (rruga, qyteti, kodi postar, vendi) do të përditësohen në bazën e të dhënave të Nenit 57 vetëm (pa nevojën për një ndryshim).

Kur MAM shfrytëzon mundësinë për të azhurnuar informacionin e mësipërm përmes bazës së të dhënave të Nenit 57, MAM duhet të tregojë në autorizimin e marketingut që informacioni i azhurnuar i atyre veçorive të përfshihet në bazën e të dhënave.

(*) Për futjen e një sistemi të ri të farmakovigilencës për produktet medicinale veterinare ju lutemi referojuni C.II.7.

C.I.9 Ndryshimet në një sistem ekzistues të farmakovigilencës siç përshkruhet në përshkrimin e hollësishëm të sistemit të farmakovigilencës (PHSF).	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi në detajet e kontaktit të QPPV dhe / ose QPPV dhe / ose procedura e mbështetjes	1	1	IA _{IN}
b) Ndryshimet në bazën e të dhënave të sigurisë dhe / ose marrëveshjet më të mëdha kontraktuale për përmbushjen e detyrimeve të farmakovigilencës dhe / ose ndryshimin e vendit që i nënshtrohet aktiviteteve të farmakovigilencës	1, 2, 3	1	IA _{IN}
c) Ndryshime të tjera në PHSF që nuk ndikojnë në funksionimin e sistemit të farmakovigilencës (p.sh. ndryshimi i lokacionit kryesor të ruajtjes / arkivimit, ndryshimet administrative)	1	1	IA
d) Ndryshimet në një PHSF pas vlerësimit të të njëjtit PHSF në lidhje me një produkt medicinal tjetër të të njëjtit MAM	4	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Sistemi i farmakovigilencës mbetet i pandryshuar.
2. Sistemi i bazës së të dhënave është vërtetuar (kur është e aplikueshme).
3. Transferimi i të dhënave nga sistemet e tjera të bazës së të dhënave është vërtetuar (kur është e aplikueshme).
4. Të njëjtat ndryshime në PHSF paraqiten për të gjitha produktet medicinale të të njëjtit MAM (versioni i fundit PHSF i fundit)

Dokumentacioni

1. Versioni i fundit i PHSF dhe, aty ku është e aplikueshme, versioni i fundit i shtojcës specifike të produktit. Këto duhet të përfshijnë për ndryshime në QPPV a) CV përmbledhje të QPPV të reja, b) Dëshmi për regjistrimin e QPPV EudraVigilance,
-

dhe c) një deklaratë të re të MAM dhe QPPV lidhur me disponueshmërinë e tyre dhe mjetet për njoftimin e reaksioneve negative të nënshkruara nga QPPV e re dhe MAM, dhe duke pasqyruar çdo ndryshim tjetër, p.sh. në tabelën e organizimit.

Kur detajet e kontaktit të QPPV dhe/ose QPPV nuk janë të përfshira në PHSF ose nuk ekzistojnë në një PHSF, nuk kërkohej dorëzimi i versionit të rishikuar të PHSF dhe duhet të jepet formulari i aplikimit.

2. Referenca e aplikimit / procedurës dhe produktit në të cilin ndryshimet janë pranuar.

Shënim: C.1.9 mbulon ndryshimet në një sistem ekzistues të farmakovigilencës 1) për produkte medicinale veterinare dhe 2) për produktet medicinale njerëzore të cilat nuk kanë prezantuar ende një PSMF.

Shënim për a): Pasi që baza e të dhënave të Nenit 57 është funksionale, ndryshimet në QPPV, duke përfshirë detajet e kontaktit (numrat e telefonit dhe faksit, adresën postare dhe adresën e postës elektronike) mund të përditësohen vetëm përmes bazës së të dhënave të Nenit 57 (pa nevojën e një ndryshimi). Kur Shfrytëzuesi i Shfrytëzimit të Shfrytëzimit të Shfrytëzimit të mundësisë për të azhurnuar këtë informacion nëpërmjet bazës së të dhënave të Nenit 57, MAM duhet të tregojë në autorizimin e marketingut që informacioni i azhurnuar i atyre veçorive të përfshihet në bazën e të dhënave.

Shënim për d): Vlerësimi i një PHSF të paraqitur si pjesë e një MAA / Zgjatje / Variacion të ri mund të shkaktojë ndryshime në kërkesë të autoritetit kombëtar kompetent/EMA në këtë PHSF. Kur kjo ndodh, ndryshimet e njëjta mund të futen në PHSF në autorizimet e tjera të marketingut të të njëjtit MAM, duke dorëzuar një Tip (të Grupuar) variacioni IA_{IN}.

C.I.10 Ndryshimi në frekuencën dhe / ose datën e dorëzimit të raporteve periodike të përditësimit të sigurisë (RPPS) për produktet medicinale njerëzore	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Ndryshimi në frekuencën dhe / ose datën e dorëzimit të RPPS është rënë dakord nga CHMP/CMDh/NCA

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën e kërkesës së ndryshimit: Një referencë ndaj marrëveshjes së autoritetit kompetent (në rastin e autorizimeve të marketingut të dhëna sipas procedurës së centralizuar, CHMP).
2. Shpeshtësia e rishikuar dhe / ose data e dorëzimit të RPPS (për produktet medicinale të autorizuar nëpërmjet procedurës së centralizuar, duhet të sigurohet tërësia e shtojcave, përfshirë Aneksin e rishikuar II).

Shënim: Ky ndryshim zbatohet vetëm kur cikli RPPS është specifikuar në autorizimin e marketingut me mjete të tjera se një referencë në listën e datave të referimit të Bashkimit dhe ku kërkohet dorëzimi i RPPS.

C.I.11 Paraqitja ose ndryshimi i detyrimeve dhe kushteve të një autorizimi të marketingut, duke përfshirë planin e menaxhimit të rrezikut	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i formulimit të miratuar nga autoriteti kompetent	1	1, 2	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimeve (ndryshimeve) të cilat kërkojnë të jenë të mbështetura më tej me të dhëna të reja shtesë që duhet të dorëzohen nga Shfrytëzuesi ku kërkohet vlerësim i rëndësishëm nga autoriteti kompetent (*)			II

Kushtet

1. Ndryshimet zbatojnë veprimin e kërkuar nga autoriteti dhe nuk kërkon dorëzimin e informatave shtesë dhe / ose vlerësimin e mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën e kërkesës së ndryshimit: Një referencë në vendimin përkatës të autoritetit kompetent.

2. Përditësimi i seksionit përkatës të dosjes.

Shënim: Ky variacion mbulon situatën ku ndryshimi i vetëm i futur ka të bëjë me kushtet dhe / ose detyrimet e autorizimit të marketingut, përfshirë planin e menaxhimit të rrezikut dhe kushtet dhe / ose detyrimet e autorizimeve të marketingut në rrethana të jashtëzakonshme dhe autorizim të kushtëzuar për marketing.

(*) Futja e një plani të menaxhimit të rrezikut të kërkuar nga autoriteti kompetent gjithmonë kërkon vlerësim të rëndësishëm.

C.I.12 Përfshirja ose fshirja e simbolit të zi dhe deklaratat shpjeguese për produktet medicinale në listën e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Produkti medicinal përfshihet ose hiqet nga lista e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë (sipas rastit)

Dokumentacioni

- 1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit të ndryshimit: Një referencë në listën e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë
- 2. Informacion i rishikuar i produktit

Shënim: Ky variacion mbulon situatën ku përfshirja ose fshirja e simbolit të zi dhe deklaratat shpjeguese nuk është bërë si pjesë e një procedure tjetër rregulluese (p.sh. procedurat e ripërtëritjes ose ndryshimit që ndikojnë në informacionin e produktit).

C.I.13 Variacionet tjera që nuk mbulohen në mënyrë të veçantë diku tjetër në këtë Shtojcë që përfshijnë dorëzimin e studimeve tek autoriteti kompetent (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			II

Shënim: Në rastet kur vlerësimi nga autoriteti kompetent i të dhënave të paraqitura sjell një ndryshim të Përmbledhjes së Karakteristikës së Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketimit, ndryshimi përkatës në Përmbledhjen e Karakteristikës së Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketës mbulohet nga ndryshimi.

Përfshirja e Deklaratës së Pajtueshmërisë të parashikuar në Nenin 28 (3) të Rregullores (KE) Nr 1901/2006 është gjithashtu e mbuluar nga ky variacion (me kusht që kërkesat e Rregullores (EC) Nr. 1901/2006 janë plotësuar).

(*) Ky variacion nuk zbatohet për variacionet që mund të konsiderohen si Lloji IB sipas parazgjedhjes nën ndonjë seksion tjetër të këtij Aneksi.

APLIKACION PËR VARIACION NË AUTORIZIM MARKETINGU

Numri i procedurës së variacionit:

Lloji i aplikacionit (shënoni të gjitha opsionet e aplikueshme)

- | | |
|--|--|
| ☐ Tipi IA _{IN} | ☐ Variacion i vetëm |
| ☐ Tipi IA | ☐ Grupim i variacioneve |
| ☐ Tipi IB i paparashikuar ¹⁸ | |
| ☐ Tipi IB | ☐ Ndarja e punës |
| ☐ Tipi II | |
| ☐ Tipi II neni 29 ¹⁹ | |

Shqetësimi(et) e ndryshimit(eve) (vetëm për variacionet e tipit IB dhe tipit II, shënoni të gjitha ndryshimet e zbatueshme):

- ☐ Indikacioni
- ☐ Kërkesat
- ☐ Siguria
- ☐ Pas kufizimit urgjent të sigurisë
- ☐ Cilësia
- ☐ Variacioni vjetor për vaksinat e influencës njerëzore
- ☐ Llojet e synuara që nuk prodhojnë ushqim
- ☐ Të tjera

pediatrike

Emri dhe adresa e aplikantit/bartësit të
MA²⁰:

Emri dhe adresa e personit të kontaktit²¹:

Numri i telefonit:

Numri i faksit (opsionale):

E-mail:

¹⁸ Një variacion konsiderohet 'i paparashikuar' kur variacioni i propozuar nuk konsiderohet si variacion i vogël i Tipit IB sipas Udhëzimit të Komisionit, ose nuk është klasifikuar si variacion i Tipit IB në një rekomandim të Nenit 5. Kur një ose më shumë nga kushtet e përcaktuara në udhëzuesin për një variacion të tipit IA nuk plotësohen, ndryshimi në fjalë mund të paraqitet si variant i Tipit IB, përveç rasteve kur ndryshimi klasifikohet në mënyrë specifike si variacion kryesor i Tipit II.

¹⁹ Variacioni i Tipit II i paraqitur sipas nenit 29 të Rregullores (KE) nr. 1901/2006.

²⁰ Për ndarjen e punës ose variacionet e grupuara që prekin më shumë se një MA, tregoni mbajtësin e MA-së që do të përdoret si mbajtës referencë i MA-së për trajtimin e procedurës.

²¹ Siç specifikohet në seksionin 2.4.3 në Formularin e Aplikimit të Pjesës IA/Modulit 1. Nëse është ndryshe, bashkëngjitni letrën e autorizimit. Për variacionet e ndarjes së punës ose të grupuara që prekin më shumë se një MA, një kontakt i vetëm duhet të caktohet për aplikacionin (shih gjithashtu kutinë nënshkruese më poshtë). Në rastin e autorizimeve kombëtare të marketingut, disa pika kontakti në shtete të ndryshme anëtare mund të futen për variacionet e tipit II dhe ndarjen e punës.

PRODUKTET QË LIDHEN NGA KY APLIKACION²²

Emri(at) shpikur):	(i	Substanca(t) aktive	Forma farmaceutike	Forca	Emri(at) e mbajtësit të MA-së:	Numri(at) e MA- së: ²³	Numri i variacionit MRP ⁶

²² Nëse kjo listë është shumë e gjerë (më shumë se një faqe), ajo mund të shtohet si shtojcë në formularin e aplikimit.
Për produktet e autorizuara nëpërmjet Procedurës së Përqendruar, Shtojca A e produktit(eve) në fjalë duhet të jepet si shtojcë e formularit të aplikimit. Për procedurat e ndarjes së punës të dorëzuara në EMA, të cilat përfshijnë produkte të autorizuara në nivel kombëtar, detajet e produktit përkatës dhe të shtetit anëtar duhet të jepen si shtojca B në formularin e aplikimit (*duke përdorur shabllonin në faqen e internetit të EMA-s*).

²³ Tregoni numrat MA të prekur (një diapazon mund të jetë i përshtatshëm). Për numrin e variacionit MRP, i cili është një numër specifik i produktit, shihni Udhëzuesin e Praktikës më të Mirë mbi Variacionet, Kapitulli 1, shembull: NL/H/0123/001-004/IB/033/G. Për produktet thjesht të autorizuara në nivel kombëtar: numri duhet të plotësohet sipas kërkesave të Autoritetit Kombëtar Kompetent përkatës

LLOJI(ET) E NDRYSHIMIT(EVE)

☐ Kopja e faqes(eve) përkatëse nga Udhëzuesi për këtë/këto ndryshim(e) është bashkangjitur dhe kutitë përkatëse për kushtet dhe dokumentacionin (si për Tipin IA ashtu edhe për Tipin IB) janë shënuar.

VARIACIONET E PËRFSHIRA NË KËTË APLIKACION:

Numri dhe titulli i variacionit, sipas udhëzuesit të klasifikimit	Lloji i procedurës
Variacioni specifik që aplikohet, sipas udhëzuesit të klasifikimit	tipi

(Zgjidhni dhe përfshini në këtë seksion variacionin(et) e aplikueshme nga lista e paraqitur në fund të këtij modeli të formularit të aplikimit (shih udhëzimet e detajuara të dhëna me listën). Shembulli i mësipërm dhe lista e variacioneve në fund të formularit duhet të fshihen më pas nga formulari i plotësuar që do të dorëzohet).

FUSHËVEPRIMI DHE HISTORIKU I SAKTË PËR NDRYSHIM, DHE ARSYETIMI PËR GRUPIMIN, NDARJEN E PUNËS DHE KLASIFIKIMIN E NDRYSHIMEVE TË PAPARASHIKUARA (nëse është e aplikueshme)

(Përfshini një përshkrim dhe historik të të gjitha ndryshimeve të propozuara. Në rast të grupimit dhe ndarjes së punës, një arsyetim duhet të jepet në një paragraf të veçantë. Nëse një variacion ka të bëjë me një ndryshim të paparashikuar, përfshini një justifikim për klasifikimin e tij të propozuar).

I TANISHËM^{24,25}

I PROPOZUAR^{7,8}

²⁴ Specifikoni formulimin ose specifikimin e saktë aktual dhe të propozuar, duke përfshirë numrin(at) e seksionit të dosjes në nivelin më të ulët të mundshëm.

²⁵ Për ndryshimet e SPC, etiketimit dhe fletëpalosjes, nënvizoni ose theksoni fjalët e ndryshuara të paraqitura në tabelën e mësipërme ose jepini si një shtojcë të veçantë

Numri D-U-N-S: ²⁶ Numri i ASMF-së së BE-së ose asaj Kombëtare: ²⁷	Numri D-U-N-S: ⁹ Numri i ASMF-së së BE-së ose asaj Kombëtare: ¹⁰

APLIKACIONET E TJERA²⁸
--

²⁶Nëse është e aplikueshme, përfshini numrin D-U-N-S. Sistemi Universal i Numërimit të të Dhënave (D-U-N-S) është një sistem i zhvilluar nga Dun & Bradstreet (D&B) i cili i cakton një identifikues numerik unik një entiteti biznesi. Përdoret në këtë rast për të lehtësuar identifikimin e vendeve të prodhimit jashtë ZEE-së

²⁷Nëse është e aplikueshme, përfshini numrin e referencës së ASMF-së së BE-së ose asaj Kombëtare (vetëm nëse numri i referencës së ASMF-së së BE-së nuk është në dispozicion)

²⁸ Për shkak të kompleksitetit, nuk është e nevojshme të plotësohet ky seksion për ndarjen e punës ose variacionet e grupuara që prekin më shumë se një MA.

Variacionet e tipit II – Kërkesat Pediatrike:

(Vetëm për produkte mjekësore për njerëzit; seksioni të plotësohet vetëm për variacionet në lidhje me një tregues të ri ose për variacionet që lidhen me zbatimin e PIP)
(Shënim: Nocioni i "autorizimit global të marketingut" siç përcaktohet në nenin 6(1) nënparagrafin 2 të Direktivës 2001/83/EC, të ndryshuar, duhet të merret parasysh për produktet që i përkasin të njëjtit mbajtës të autorizimit të marketingut.)

☐ NENI 8 I RREGULLORES SË PEDIATRISË ZBATOHEP PËR KËTË APLIKACION PËR VARIACION, PASI:

- ☐ Aplikacioni lidhet me një tregues të ri për një produkt medicinal të autorizuar, i cili:
 - ☐ mbrohet nga një certifikatë shtesë e mbrojtjes sipas Rregullores (EC) Nr. 469/2009
 - ☐ mbrohet nga një patentë e cila kualifikohet për dhënien e certifikatës së mbrojtjes plotësuese
- ☐ Kërkesa ka të bëjë me një procedurë të mëparshme/në vazhdim/paralele e cila nxiti kërkesën e nenit 8. Numri i procedurës së autoritetit kompetent/EMA:

☐ NENI 8 I RREGULLORES SË PEDIATRISË NUK ZBATOHEP PËR KËTË APLIKACION, PASI:

- ☐ produkti medicinal i autorizuar nuk mbrohet nga një certifikatë e mbrojtjes sipas Rregullores (EC) nr. 469/2009 ose nga një patentë që kualifikohet për dhënien e mbrojtjes shtesë
- ☐ ka të bëjë me një përdorim të mirëpërcaktuar, autorizime gjenerike, hibride, bio-të ngjashme të marketingut ose produkte tradicionale medicinale bimore

☐ KY APLIKACION LIDHET ME NJË INDIKACION TË RI PËR NJË AUTORIZIM MARKETINGU PËR PËRDORIM PEDIATRIK (PUMA).

☐ KY APLIKIM KA TË BËJË ME STUDIMET PEDIATRIKE TË PARAQITURA SIPAS NENIT 45 OSE 46 TË RREGULLORES SË PEDIATRISË.

☐ KY APLIKACION LIDHET ME STUDIMET PEDIATRIKE TË PËRFSHIRA NË NJË PLAN HETIMI PEDIATRIK

KY APLIKACION PËRFSHIN:

- ☐ PIP²⁹
 - Numri(at) e vendimit PIP:
 - ☐ Heqja dorë për produktin specifik³⁰
 - Numri(at) e vendimit të heqjes dorë:
 - ☐ Heqja dorë nga klasa
 - Numri(at) e vendimit të heqjes dorë:
- (Shënim: një kopje e vendimit të heqjes dorë për PIP/Produktin specifik, duke përfshirë opinionin e Komitetit e Pediatrisë (PDCO) dhe Raportin Përmbledhës, duhet të përfshihet në Modulin 1.10)

²⁹ To be ticked when the PIP Opinion includes a waiver

³⁰ To be ticked only if there is a product-specific waiver opinion covering all the subsets of the paediatric population

A I ËSHTË NËNSHTRUAR KY APLIKACION VERIFIKIMIT TË PAJTUESHMËRISË ME PIP?

☐

Jo

☐

Po

Nëse po, ju lutemi specifikoni referencën(at) e dokumentit të pajtueshmërisë:

(Shënim: Nëse është në dispozicion, një kopje e raportit të pajtueshmërisë së PDCO-së, sipas rastit, me opinionin e PDCO-së ose dokumentin e lëshuar nga autoriteti kompetent kombëtar duhet të përfshihet në Modulin 1.10)

☐ Ju lutemi jepni tabelën e përgjithshme të rezultateve të PIP në Modulin 1.10

Variacionet e tipit II – Ekskluziviteti i zgjeruar i të dhënave/mbrojtja e tregut:

(Fshijeni këtë seksion nëse nuk zbatohet)

SHQYRTIMI I KËTIJ APLIKACIONI KËRKOHEM EDHE SIPAS NENIT TË MËPOSHTËM TË DIREKTIVËS 2001/83/KE

OSE

RREGULLORES

(KE)

N°

726/2004:

☐ Neni 10(1) i Direktivës 2001/83/KE/ Neni 14(11) i Rregullores (KE) Nr. 726/2004 (një vit mbrojtje tregu për një tregues të ri)

☐ Neni 10(5) i Direktivës 2001/83/KE (një vit ekskluzivitet i të dhënave për një tregues të ri)

☐ Neni 74(a) i Direktivës 2001/83/KE (një vit ekskluzivitet i të dhënave për një ndryshim në klasifikim)

(Shënim: Raporti që justifikon pretendimin për ekskluzivitet të zgjeruar të të dhënave/mbrojtje të tregut duhet të jepet në Modulin 1.5.3)

Propozimet e mëposhtme të informatave të ndryshuara për produktin jepen në seksionet përkatëse të formatit EU-CTD ose formatit NTA vëllimi 6B, aty ku është e aplikueshme:

- ☐ Përmbledhje e karakteristikave të produktit
- ☐ Mbajtësi i autorizimit të prodhimit përgjegjës për lëshimin e serisë dhe kushtet e Autorizimit të Marketingut³¹
- ☐ Etiketimi
- ☐ Fletëpalosja e paketimit

³¹vetëm për produktet e autorizuara në nivel qendror (Shtojca II e MA-së së BE-së)

- ☐ Modelet³²
- ☐ Mostrat¹⁵

Deklarata e aplikantit:

Nëpërmjet kësaj, unë paraqes njoftimin/aplikacionin që Autorizimi i mësipërm i Marketingut të variohet në përputhje me propozimet e dhëna më sipër. Unë deklaroj se (*Ju lutemi vendosni √ në deklaratat e duhura*):

- ☐ Nuk ka ndryshime të tjera përveç atyre të identifikuara në këtë aplikacion (përveç atyre të adresuara në variacione të tjera të paraqitura paralelisht);
- ☐ Aty ku është e aplikueshme, të gjitha kushtet e përcaktuara për variacionet në fjalë janë përmbushur;
- ☐ Për njoftimet e tipit IA: janë dorëzuar dokumentet e kërkuara siç është specifikuar për ndryshimet në fjalë; ☐ Kur është e aplikueshme, tarifat kombëtare janë parapaguar ose do të paguhen në përputhje me kërkesat kombëtare;
- ☐ Ky njoftim/aplikacion është dorëzuar njëkohësisht tek RMS dhe tek të gjitha CMS-të (*për produktet brenda Procedurës së Njohjes së Ndërsjellë dhe ndarjes së punës*) ose tek EMA dhe (Bashkë) Raportuesi (*për produktet brenda Procedurës së Përqendruar*) ose, në rast të ndarjes së punës që përfshin EMA-n, tek Autoritetet Kompetente Kombëtare përkatëse dhe/ose RMS/CMS (sipas rastit) dhe EMA;
- ☐ Për ndarjen e punës ose variacionet e grupuara që prekin më shumë se një MA: MA-të në fjalë i përkasin të njëjtit MAH.

Ndryshimet do të zbatohen nga³³:

- ☐ Prodhimi i radhës/printimi i radhës
- ☐ Data: _____

³²shih Kapitullin 7 të Vëllimit 6A të Njoftimit për Aplikantët ose Transferimi i informacionit që përmban Njoftimi për Aplikantët, Vëllimi 2A, Kapitulli 7 (<http://www.hma.eu>) ose Kërkesat e dosjes për Produktet e Autorizuara në nivel qendror (<http://www.ema.europa.eu>)

³³Për t'u plotësuar vetëm për variacionet e tipit IB dhe të tipit II.

☐ **Dëshmia e pagesës (kur është relevante)**

A u janë paguar të gjitha tarifat përkatëse autoriteteve kompetente?

☐ Po (për tarifat e paguara, bashkëngjitni dëshminë e pagesës në Shtojcë)

Ju lutemi specifikoni kategorinë e tarifës sipas Rregullave kombëtare:

☐ Jo

Për Shtetet Anëtare:

Ju lutemi specifikoni arsyet sipas Kërkesave kombëtare (përfshirë ose pagesë të mëvonshme).

☐ **Adresa e faturimit (kur është relevante)**

Emri i kompanisë:

Numri i TVSH-së:

Adresa:

Kodi postar:

Shteti:

Telefoni:

Telefaksi (opsionale):

E-mail:

Numri i porosisë së blerjes (PO):

Nënshkruesi
kryesor³⁴

Statusi (titulli i vendit të punës)

Emri në shkronja të mëdha të
shtypit

Data

☐ Për ndarjen e punës/grupimin për më shumë se një MA: nënshkruesi kryesor konfirmon autorizimin për të nënshkruar në emër të kontakteve të përcaktuara siç specifikohet në seksionin 2.4.3 në Pjesën IA/Moduli 1 Formulari i Aplikimit për secilën nga MA-të në fjalë.

Nënshkruesi
dytë

i

Statusi (titulli i vendit të punës)

Emri në shkronja të mëdha të
shtypit

Data

³⁴Nënshkrimi i nënshkruesi kryesor është i detyrueshëm

LISTA E VARIACIONEVE (të fshihet pas plotësimit të formularit)

Ju lutemi zgjidhni variacionet e aplikueshme nga lista e paraqitur më poshtë dhe përfshini në seksionin “Llojet e ndryshimeve – Variacionet e përfshira në këtë aplikacion” më sipër, në përputhje me udhëzimet e mëposhtme:

Duhet të përfshihet vetëm titulli kryesor i ndryshimit me variacionin e aplikuar. Për të aplikuar për variacione që nuk parashikohen në udhëzim, MAH-të duhet të deklarojnë një variacion tjetër të tillë (“z”) sipas seksionit të udhëzuesit specifik në fjalë në nivelin më të ulët të mundshëm, pra, ose brenda një variacioni specifik ose nën titullin e seksionit udhëzues të përshtatshëm, sipas rastit, duke përfshirë klasifikimin e tij të propozuar. Ju lutemi tregoni nëse variacioni i është nënshtruar një procedure të nenit 5. Shembuj të variacioneve të tilla z) janë përfshirë tashmë në një numër variacionesh përkatëse dhe tituj seksionesh, për ofrim lehtësie.

Për variacionet e tipit IA, data e zbatimit nga MAH duhet të shtohet në kolonën e fundit.

Detaje të plota mbi fushëveprimin e saktë të variacionit në fjalë duhet të jepen në seksionin ‘fushëveprimi i saktë’ i formularit të aplikimit.

Shembuj se si duhet të paraqiten variacionet në seksionin “Llojet e ndryshimeve” të formularit të aplikimit.

P.sh. kur aplikoni për një ndryshim jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara për substancën aktive:

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një lënde aktive, materiali fillestar/ndërmjetës/reagenti i përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës
Ndryshimi jashtë gamës së kufijve të specifikimeve të miratuara për substancën aktive	II

P.sh. kur aplikoni për një ndryshim ‘të paparashikuar’ në lidhje me kufijtë e specifikimeve për substancën aktive:

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një lënde aktive, materiali fillestar/ndërmjetës/reagenti i përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☒ IB ☐ II

P.sh. kur aplikoni për një ndryshim 'të paparashikuar' në lidhje me kontrollin e substancës aktive:

B.I.b Ndryshimi në kontrollin e substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☒ IB ☐ II

Lista e plotë e variacioneve duhet të fshihet nga formulari i dorëzuar i aplikimit.

A. Ndryshimi administrativ	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

	Lloji i procedurës	
Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e mbajtësit të autorizimit të marketingut		☐ IB ^c

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

A.2 Ndryshimi i emrit (të shpikur) të produktit medicinal	Lloji i procedurës	
për produktet e autorizuara nga niveli qendror		☐ IB ^a
për Produktet e Autorizuara Kombëtare	IB	

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
Ndryshimi i emrit të substancës aktive ose të një ekscipienti		☐ IB ^a

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
Ndryshimi i emrit dhe/ose adresës së një prodhuesi (përfshirë vendet përkatëse të testimit të kontrollit të cilësisë); ose një mbajtësi të ASMF; ose një furnizuesi të substancës aktive, materialit fillestar, reagentit ose ndërmjetësimit të përdorur në prodhimin e substancës aktive (aty ku është specifikuar në dosjen teknike) ku asnjë Ph. Eur. Certifikatë të Përshtatshmërisë nuk është		☐ IB ^a

pjesë e dosjes së miratuar; ose një prodhuesi të një eksipienti të ri (ku specifikohet në dosjen teknike)		
--	--	--

▫ Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

A.5 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e një prodhuesi/importuesi të produktit të përfunduar (përfshirë vendet e testimit të lëshimit të serisë ose kontrollit të cilësisë)	Lloji i procedurës	
Aktivitetet për të cilat prodhuesi/importuesi është përgjegjës përfshijnë lëshimin e serisë		☐ IB ^a
Aktivitetet për të cilat prodhuesi/importuesi është përgjegjës nuk përfshijnë lëshimin e serisë		☐ IB ^a

▫ Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
Ndryshim në Kodin ATC/Kodin ATC Vet		☐ IB ^a

▫ Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
Fshirja e vendeve të prodhimit për një substancë aktive, produkt të ndërmjetëm ose të përfunduar, vendit të paketimit, prodhuesit përgjegjës për lëshimin e serisë, vendit ku kryhet kontrolli i serisë ose furnizuesit të një materiali fillestar, reagjentit ose eksipientit (kur përmendet në dosje)*		☐ IB ^a

▫ Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

*Shënim: Kur është dhënë njoftim nga autoritetet për qëllimin për të kryer një inspektim, fshirja e vendit përkatës do të njoftohet menjëherë.

	Lloji i procedurës	
Ndryshimet deri në datën e auditimit për ta verifikuar përputhshmërinë me GMP të prodhuesit të substancës aktive*		☐ IA

B.I SUBSTANCA AKTIVE	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.a Ndryshimi në prodhimin e substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.a.1 Ndryshimi në prodhuesin e një materiali fillestar/reagenti/ndërmjetësi të përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive ose ndryshim në prodhues (duke përfshirë aty ku janë vendet përkatëse të testimit të kontrollit të cilësisë) të substancës aktive, ku asnjë Ph. Eur. Certifikatë e Përshtatshmërisë nuk është pjesë e dosjes së miratuar	Lloji i procedurës	
Prodhuesi i propozuar është pjesë e të njëjtit grup farmaceutik si prodhuesi i miratuar aktualisht.		☐ IB ^a
Prezantimi i një prodhuesi të substancës aktive të mbështetur nga një ASMF	II	
Prodhuesi i propozuar përdor një rrugë thelbësisht të ndryshme të sintezës ose kushteve të prodhimit, të cilat mund të kenë potencial për t'i ndryshuar karakteristikat e rëndësishme cilësore të substancës aktive, të tilla si profili cilësor dhe/ose sasior i papastërtive që kërkon kualifikim, ose vetitë fiziko-kimike që ndikojnë në disponueshmërinë biologjike.	II	
Prodhuesi i ri i materialit për të cilin kërkohet një vlerësim i sigurisë virale dhe/ose rrezikut të TSE	II	
Ndryshimi lidhet me një substancë aktive biologjike ose një material fillestar/reagent/ndërmjetës që përdoret në prodhimin e një produkti biologjik/imunologjik	II	
Ndryshimet në aranzhimet e testimit të kontrollit të cilësisë për substancën aktive - zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli/testimi i grupit		☐ IB ^a
Prezantimi i një prodhuesi të ri të substancës aktive që nuk mbështetet nga një ASMF dhe kërkon përditësim domethënës në seksionin përkatës të substancës aktive të dosjes	II	
Shtimi i një vendi alternativ sterilizimi për substancën aktive duke përdorur metodën Ph.Eur.	~~IB~~	

Prezantimi i një vendi të ri mikronizimi	☐ IA	☐ IB ^a
Ndryshimet në aranzhimet e testimit të kontrollit të cilësisë për një substancë aktive biologjike: zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli/testimi i grupit duke përfshirë një metodë biologjike/imunologjike/imunokimike	II	
Vendi i ri i ruajtjes së Master Cell Bank dhe/ose Working Cell Banks	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.a.2 Ndryshimet në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të substancës aktive		☐ IB ^a
Ndryshim thelbësor në procesin e prodhimit të substancës aktive që mund të ketë ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal.	II	
Ndryshimi i referohet një substance biologjike/imunologjike ose përdorimit të një substance të ndryshme me prejardhje kimike në prodhimin e një substance biologjike/imunologjike, e cila mund të ketë ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal dhe nuk ka lidhje me protokoll	II	

Ndryshimi lidhet me një produkt medicinal bimor dhe ka një ndryshim në ndonjë nga sa vijon: burimi gjeografik, mënyra e prodhimit ose prodhimi	II
Ndryshim i vogël në pjesën e kufizuar të një Skedari Master të substancës aktive	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

▣ Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.a.3 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë diapazonin e madhësisë së serisë) të substancës aktive ose të ndërmjetësit të përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Rritje deri në 10 herë në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht		☐ IB ^a
Zvogëlimi i shkallës në 10-fish		☐ IB ^a
Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një substance aktive biologjike/imunologjike	II	
Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht	IB	
Shkalla për një substancë aktive biologjike/imunologjike rritet/zvogëlohet pa ndryshim të procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

▣Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet specifikisht si Lloji II.

B.I.a.4 Ndryshimi në testet gjatë procesit ose kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve gjatë procesit		☐ IB ^a
Shtimi i një testi të ri gjatë procesit dhe kufijve		☐ IB ^a
Fshirja e një testi jo të rëndësishëm gjatë procesit		☐ IB ^a

Zgjerimi i kufijve të miratuar të testit gjatë procesit, i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive	II
Fshirja e një testi gjatë procesit i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive	II
Shtimi ose zëvendësimi i një testi gjatë procesit si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^a Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.a.5 Ndryshimet në substancën aktive të një vaksine sezonale, parapandemike ose pandemike kundër gripit njerëzor	Lloji i procedurës
Zëvendësimi i shtameve në një vaksinë sezonale, para-pandemike ose pandemike kundër gripit njerëzor	II

B.I.b Ndryshimi në kontrollin e substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një substance aktive, materiali fillestar/ndërmjetës/reagenti të përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve për produktet medicinale që i nënshtrohen lëshimit të serive nga Autoriteti Zyrtar i Kontrollit		☐ IB ^a
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve		☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe/ose produktit të përfunduar	II	
Ndryshimi jashtë gamës së kufijve të specifikimeve të miratuara për substancën aktive	II	
Zgjerimi i kufijve të specifikimeve të miratuara për materialet fillestare/ndërmjetësit, të cilat mund të kenë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe/ose produktit të përfunduar	II	
Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të substancës biologjike ose imunologjike) të një parametri specifikimi me metodën e tij përkatëse të testimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie	IB	
Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Evropiane ose në Farmakopenë Kombëtare të një Shteti Anëtar për substancën aktive, një ndryshim në specifikimet nga një farmakope e brendshme në një farmakope jozyrtare ose një farmakope të një vendi të tretë.	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.b.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për substancën aktive ose lëndën fillestare/reagentin/ndërmjetësin e përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi për substancën aktive ose një material fillestar/reagent/ndërmjetës, nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar.		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për një reagent, i cili nuk ka ndonjë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive		☐ IB ^a
Ndryshimi thelbësor ose zëvendësimi i një metode testimi biologjik/immunologjik/immunokimik ose një metode që përdor një reagent biologjik për një substancë aktive biologjike	II	
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për substancën aktive ose një material fillestar/ndërmjetës	IB	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.c Ndryshimi në sistemin e mbylljes së enëve të substancës aktive	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.c.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Lloji i procedurës
Përbërja cilësore dhe/ose sasiore	☐ IB ^a
Përbërja cilësore dhe/ose sasiore për substanca aktive biologjike/imunologjike sterile dhe jo të ngrira	II
Substancat aktive të lëngshme (jo sterile)	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.c.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të substancës aktive	Lloji i procedurës
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve	☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit	☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)	☐ IB ^a
Shtimi ose zëvendësimi i një parametri specifikimi si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.c.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Lloji i procedurës
~~Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar~~	~~☐ IB^a~~

Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.d.1 Ndryshimi në periudhën e ritestimit/periudhën e ruajtjes ose kushtet e ruajtjes së substancës aktive ku asnjë Ph. Eur. Certifikatë të Përshtatshmërisë që mbulon periudhën e ritestimit nuk është pjesë e dosjes së miratuar		Lloji i procedurës	
Periudha e ritestimit/periudha e ruajtjes			
Reduktimi		☐ IB ^a	
Zgjatja e periudhës së ritestimit bazuar në ekstrapolimin e të dhënave të stabilitetit jo në përputhje me udhëzimet ICH/VICH*	II		
Zgjatja e periudhës së ruajtjes së një substance aktive biologjike/imunologjike jo në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit	II		
Zgjatja ose futja e një periudhe ritestimi/periudhe ruajtjeje të mbështetur nga të dhënat në kohë reale	IB		
Kushtet e ruajtjes			
Ndryshimi i kushteve më kufizuese të ruajtjes së substancës aktive		☐ IB ^a	
Ndryshimi i kushteve të ruajtjes së substancave aktive biologjike/imunologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll stabiliteti të miratuar aktualisht.	II		
Ndryshimi në kushtet e ruajtjes së substancës aktive	IB		
Ndryshimi në një protokoll të miratuar të stabilitetit	☐ IA	☐ IA	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II		

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.e.1 Prezantimi i një hapësire të re projektimi ose zgjerimi i një hapësire projektimi të miratuar për substancën aktive, në lidhje me:	Lloji i procedurës
Operimin e një njësie në procesin e prodhimit të substancës aktive duke përfshirë kontrollet dhe/ose procedurat e testimit që rezultojnë gjatë procesit	II
Procedurat e testimit për materialet fillestare/reagentët/ndërmjetësit dhe/ose substancën aktive	II

	Lloji i procedurës
B.I.e.2 Prezantimi i një protokollit të menaxhimit të ndryshimit pas miratimit në lidhje me substancën aktive	II

	Lloji i procedurës
B.I.e.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me substancën aktive	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.I.e.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	II
Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.I.e.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	☐ IB ^a
Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	~~IB~~

Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik/imunologjik	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II PRODUKTI I PËRFUNDUAR	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.a Ndryshim në përshkrimin dhe përbërjen e Produktit të Përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.a.1 Ndryshimi ose shtimi i informatave për prodhuesin (<i>imprint</i>), <i>bossing</i> ose shënjimeve të tjera duke përfshirë zëvendësimin ose shtimin e bojërave të përdorura për shënjimin e produktit.	Lloji i procedurës	
Ndryshime në informatat për prodhuesin (<i>imprint</i>), <i>bossing</i> ose shenjësime të tjera		☐ IB ^a
Ndryshimet në linjat e pikësimit/ndërprerjes që synojnë të ndahen në doza të barabarta	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.a.2 Ndryshim në formën ose përmasat e formës farmaceutike	Lloji i procedurës	
Tableta, kapsula, supozitorë dhe pesarë me lëshim të menjëhershëm		☐ IB ^a
Forma farmaceutike gastro-rezistente, të modifikuara ose me lëshim të zgjatur dhe tableta të shënuara të destinuara për t'u ndarë në doza të barabarta	IB	
Shtimi i një kompleti të ri për një preparat radiofarmaceutik me vëllim tjetër mbushjeje	II	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.a.3 Ndryshimet në përbërjen (ekscipientët) e produktit të përfunduar		Lloji i procedurës
Ndryshimet në komponentët e sistemit të aromatizimit ose ngjyrosjes		
Shtimi, fshirja ose zëvendësimi		☐ IB ^a
Rritja ose reduktimi		☐ IB ^a
Produkte medicinale veterinare biologjike për përdorim oral për të cilat agjenti ngjyrues ose aromatizues është i rëndësishëm për marrjen nga speciet e synuara të kafshëve	II	
Ekscipientë të tjerë		
Çdo rregullim i vogël i përbërjes sasiore të produktit të përfunduar në lidhje me ekscipientet		☐ IB ^a
Ndryshime cilësore ose sasiore në një ose më shumë ekscipientë që mund të kenë ndikim të rëndësishëm në sigurinë, cilësinë ose efikasitetin e produktit medicinal	II	
Ndryshimi që lidhet me një produkt biologjik/imunologjik	II	
Çdo ekscipient i ri që përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilat kërkohet vlerësimi i të dhënave të sigurisë virale ose rrezikut të TSE	II	
Ndryshimi që mbështetet nga një studim bioekuivalence	II	
Zëvendësimi i një ekscipienti të vetëm me një ekscipient të krahasueshëm me të njëjtat karakteristika funksionale dhe në një nivel të ngjashëm	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.a.4 Ndryshim në peshën e shtresës së formave të dozimit oral ose ndryshim në peshën e lëvozhgave të kapsulave	Lloji i procedurës	
Forma të forta farmaceutike orale		☐ IB ^a
Forma farmaceutike gastro-rezistente, të modifikuara ose me lëshim të zgjatur ku shtresa është një faktor kritik për mekanizmin e lëshimit	II	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
B.II.a.5 Ndryshimi në përqendrimin e një produkti parenteral me një dozë të vetme, me përdorim total, ku sasia e substancës aktive për njësi dozë (pra forca) mbetet e njëjtë	II

	Lloji i procedurës
B.II.a.6 Fshirja e kontejnerit të tretësit/holluesit nga paketimi	IB

B.II.b Ndryshim në prodhimin e Produktit të Përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.b.1 Zëvendësimi ose shtimi i një vendi prodhimi për një pjesë ose të gjithë procesin e prodhimit të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Vendi i paketimit dytësor		☐ IB ^a
Vendi i paketimit primar		☐ IB ^a
Vendi ku kryhet ndonjë operacion(e) prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit dytësor, për produkte medicinale biologjike/imunologjike ose për forma farmaceutike të prodhuara nga procese komplekse prodhimi	II	
Vendi i cili kërkon inspektim fillestar ose specifik të produktit	II	
Vendi ku kryhet ndonjë operacion(e) prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë, paketimit parësor dhe dytësor, për produkte mjekësore josterile	IB	
Vendi ku kryhet ndonjë operacion(e) prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit dytësor, për produktet medicinale sterile (përfshirë ato prodhohen në mënyrë aseptike) duke përjashtuar produktet mjekësore biologjike/imunologjike	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.2 Ndryshimi tek importuesi, marrëveshjet e lëshimit të serisë dhe testimi i kontrollit të cilësisë së produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli/testimi i serisë		☐ IB ^a
Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku bëhet kontrolli/testimi i serisë për një produkt biologjik/imunologjik dhe secila nga metodat e testimit	II	

të kryera në vend është një metodë biologjike/imunologjike		
Zëvendësimi ose shtimi i një prodhuesi përgjegjës për importimin dhe/ose lëshimin e serisë		
☐ IA _{IN}		☐ IB ^a
☐ IA _{IN}		☐ IB ^a
II		II
Variacion tjetër		☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.3 Ndryshimi në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar, duke përfshirë një ndërmjetës të përdorur në prodhimin e produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit		☐ IB ^a
Ndryshime thelbësore në procesin e prodhimit që mund të kenë ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal		II
Produkti është produkt medicinal biologjik/imunologjik dhe ndryshimi kërkon vlerësim të krahasueshmërisë		II
Prezantimi i një metode jostandarde të sterilizimit terminal		II
Futja ose rritja e tepicës që përdoret për substancën aktive		II
Ndryshim i vogël në procesin e prodhimit të një suspensioni ujor oral		IB
Variacion tjetër		☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.4 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë gamën e madhësisë së serisë) të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Deri në 10-fish në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht		☐ IB ^a
Zvogëlimi i shkallës në 10-fish		☐ IB ^a
Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një produkti medicinal biologjik/imunologjik ose ndryshimi në madhësinë e serisë kërkon studim të ri bioekuivalence	II	
Ndryshimi lidhet me të gjitha format e tjera farmaceutike të prodhuara nga proceset komplekse të prodhimit	II	
Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht për format farmaceutike të lëshimit të menjëhershëm (orale)	IB	
Shkalla për një produkt medicinal biologjik/imunologjik është rritur/ulur pa ndryshim të procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.b.5 Ndryshimi në testet në proces ose kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve në proces		☐ IB ^a
Shtimi i testeve të reja dhe kufijve		☐ IB ^a
Fshirja e një testi jo të rëndësishëm në proces		☐ IB ^a
Fshirja e një testi në proces i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	
Zgjerimi i kufijve të miratuar të IPC, i cili mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	

Shtimi ose zëvendësimi i një testi në proces si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c Ndryshimi në kontrollin e eksipientëve në Produktin e Përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.c.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një eksipienti	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve		☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Ndryshim jashtë kufijve të kufijve të specifikimeve të miratuara	II	
Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	
Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) i një parametri specifikimi me metodën e tij përkatëse të testimit, si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie	IB	
Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Evropiane ose në Farmakopenë Kombëtare të një Shteti Anëtar për eksipientin, një ndryshim në specifikimet nga një farmakope e brendshme në një farmakope jozyrtare ose një farmakope të një vendi të tretë.	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c.2 Ndryshim në procedurën e testimit për një eksipient	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

Ndryshimi thelbësor ose zëvendësimi i një metode testimi biologjik/imunologjik/imunokimik ose një metode që përdor një reagent biologjik	II
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	IB

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c.3 Ndryshimi në burimin e një eksipienti ose reagjenti me rrezik TSE		Lloji i procedurës	
Nga materiali i rrezikut të TSE deri tek origjina bimore ose sintetike			
Për eksipientët ose reagentët që nuk përdoren në prodhimin e një substance aktive biologjike/imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik		☐ IB ^a	
Për eksipientët ose reagentët e përdorur në prodhimin e një substance aktive biologjike / imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik	IB		
Ndryshimi ose futja e një materiali rreziku të TSE ose zëvendësimi i një materiali të rrezikut të TSE nga një material tjetër rreziku i TSE, i cili nuk mbulohet nga një certifikatë e përshtatshmërisë e TSE	II		

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.c.4 Ndryshimi në sintezën ose rikuperimin e një eksipientit jofarmakopeial (kur përshkruhet në dosje) ose një eksipienti të ri		Lloji i procedurës	
Ndryshim i vogël në sintezën ose rikuperimin e një eksipientit jofarmakopeial ose një eksipienti të ri		☐ IB ^a	
Specifikimet janë prekur ose ka një ndryshim në vetitë fiziko-kimike të eksipientit që mund të ndikojë në cilësinë e produktit të përfunduar.		II	
Eksipienti është një substancë biologjike/imunologjike		II	
Variacion tjetër		☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.d Ndryshimi në kontrollin e produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.d.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve		☐ IB ^a
Shtrëngimi i kufijve të specifikimeve për produktet medicinale që i nënshtrohen lëshimit të serive nga Autoriteti Zyrtar i Kontrollit		☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit		☐ IB ^a
Fshirja e një parametri specifik jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar si aroma dhe shija ose testi i identifikimit për një material ngjyruar ose aromatizues)		☐ IB ^a
Ndryshim jashtë gamës së kufijve të specifikimeve të miratuara	II	
Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar	II	
Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) i një parametri specifikimi me metodën e tij përkatëse të testimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie	IB	
Përditësimi i dosjes në përputhje me dispozitat e një monografie të përgjithshme të përditësuar të Ph. Eur për produktin e përfunduar*		☐ IB ^a
Ph. Eur. 2.9.40 Uniformiteti i njësive të dozimit është futur për të zëvendësuar metodën e regjistruar aktualisht, ose Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformiteti i masës). ose Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformiteti i përmbajtjes)		☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.d.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për produktin e përfunduar	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një metodë alternative është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a
Ndryshimi thelbësor ose zëvendësimi i një metode testimi biologjik/imunologjik/imunokimik ose një metode që përdor një reagent biologjik ose zëvendësimi i një preparati referimi biologjik që nuk mbulohet nga një protokoll i miratuar	II	
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	IB	
Përditësimi i procedurës së testimit në përputhje me monografinë e përgjithshme të përditësuar në Ph. Eur.		☐ IB ^a
Për të pasqyruar përputhjen me Ph.Eur. dhe larguar referencën për metodën e vjetër të testimit të brendshëm dhe numrin e metodës së testimit*		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
B.II.d.3 Ndryshimet që lidhen me futjen e lëshimit në kohë reale ose lëshimit parametrik në prodhimin e produktit të përfunduar	II

B.II.e Ndryshimi në sistemin e mbylljes së kontejnerëve të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.e.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Përbërja cilësore dhe sasiore	
Format e ngurta farmaceutike	☐ IB ^a
Forma farmaceutike të lëngshme gjysmë të ngurta dhe josterile	IB
Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike/imunologjike.	II
Ndryshimi lidhet me një paketë më pak mbrojtëse ku ka ndryshime shoqëruese në kushtet e ruajtjes dhe/ose reduktim të jetëgjatësisë.	II
Ndryshimi i llojit të kontejnerit ose shtimi i një kontejneri të ri	
Forma farmaceutike të lëngshme të ngurta, gjysmë të ngurta dhe josterile	IB
Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike/imunologjike	II
Fshirja e një kontejneri të menjëhershëm paketimi që nuk çon në fshirjen e plotë të një force ose forme farmaceutike	☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës
Shtërngimi i kufijve të specifikimeve	☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit	☐ IB ^a

Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Shtimi ose zëvendësimi i një parametri specifikimi si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.4 Ndryshimi i formës ose dimensioneve të kontejnerit ose mbylljes (paketimi i menjëhershëm)	Lloji i procedurës	
Produkte medicinale josterile		☐ IB ^a
Ndryshimi në formë ose dimensione ka të bëjë me një pjesë thelbësore të materialit të paketimit, i cili mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në dorëzimin, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar.	II	
Produkte medicinale sterile	IB	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.5 Ndryshimi në madhësinë e paketimit të produktit të përfunduar		Lloji i procedurës
Ndryshimi në numrin e njësive (p.sh. tableta, ampula, etj.) në një paketë		
☐ IA _{IN}		☐ IB ^a
IB	IB	
Fshirja e madhësive të paketimit		☐ IB ^a
Ndryshimi në peshën e mbushjes/vëllimit mbushës të produkteve medicinale sterile me shumë doza (ose një dozë, përdorim të pjesshëm) parenteral, duke përfshirë produktet medicinale biologjike/imunologjike.	II	
Ndryshimi në peshën e mbushjes/vëllimit mbushës të produkteve joparenterale me shumë doza (ose me një dozë, përdorim të pjesshëm)	IB	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.6 Ndryshim në ndonjë pjesë të materialit (primar) të paketimit që nuk është në kontakt me formulimin e produktit të përfunduar (si p.sh. ngjyra e kapakëve me rrokullisje (<i>flip-off caps</i>), unazat e kodeve me ngjyra në ampula, ndryshimi i mburojës së gjilpërës (plastika e ndryshme e përdorur))	Lloji i procedurës	
Ndryshimi që ndikon në informacionin e produktit		☐ IB ^a
Ndryshim që nuk ndikon në informacionin e produktit		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.e.7 Ndryshimi i furnizuesit të komponentëve ose pajisjeve të paketimit (kur përmendet në dosje)	Lloji i procedurës	

Fshirja e një furnizuesi		☐ IB ^a
Zëvendësimi ose shtimi i një furnizuesi		☐ IB ^a
Çdo ndryshim për furnizuesit e pajisjeve ndarëse për inhalatorët me dozë të matur	II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.f.1 Ndryshim në jetëgjatësinë ose kushtet e ruajtjes së produktit të përfunduar	Lloji i procedurës	
Reduktimi i jetëgjatësisë së produktit të përfunduar		
Siç është paketuar për shitje		☐ IB ^a
Pas hapjes së parë		☐ IB ^a
Pas hollimit ose rikonstituimit		☐ IB ^a
Zgjatja e afatit të ruajtjes së produktit të përfunduar		
Siç është paketuar për shitje (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)	IB	
Pas hapjes së parë (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)	IB	
Pas hollimit ose rikonstituimit (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)	IB	
Zgjatja e afatit të ruajtjes bazuar në ekstrapolimin e të dhënave të stabilitetit jo në përputhje me udhëzimet ICH/VICH*	II	
Zgjatja e afatit të ruajtjes së një produkti medicinal biologjik/imunologjik në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit.	IB	
Ndryshimi i kushteve të ruajtjes së produkteve medicinale biologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit	II	
Ndryshimi në kushtet e ruajtjes së produktit të përfunduar ose produktit të holluar/rikonstituar	IB	
Ndryshimi në një protokoll të miratuar të stabilitetit		☐ IA
_____ Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.g.1 Prezantimi i një hapësire të re projektimi ose zgjerimi i një hapësire projektimi të miratuar për produktin e përfunduar, në lidhje me:	Lloji i procedurës
Një ose më shumë operacione njësi në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar duke përfshirë kontrollet në proces dhe/ose procedurat e testimit që rezultojnë	II
Procedurat e testimit për eksipientët/ndërmjetësit dhe/ose produktin e përfunduar.	II

	Lloji i procedurës
B.II.g.2 Prezantimi i një protokollit të menaxhimit të ndryshimit pas miratimit në lidhje me produktin e përfunduar	II

	Lloji i procedurës
B.II.g.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me produktin e përfunduar	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.g.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	II
Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.II.g.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Lloji i procedurës
Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	☐ IB ^a
~~Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse~~	~~IB~~

Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik/imunologjik	IB
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.II.h.1 Përditësimi i informacionit të “Vlerësimit të Sigurisë së Agjentëve të Rastësishëm” (seksioni 3.2.A.2)	Lloji i procedurës
Studimet në lidhje me hapat e prodhimit të hetuara për herë të parë për një ose më shumë agjentë të rastësishëm	II
Zëvendësimi i studimeve të vjetruara në lidhje me hapat e prodhimit dhe agjentët e rastësishëm të raportuara tashmë në dosje	
1) me modifikim të vlerësimit të rrezikut	II
2) pa modifikim të vlerësimit të rrezikut	IB

B.III.1 Dorëzimi i një certifikate Eur të re ose të përditësuar të përshtatshmërisë ose fshirjen e certifikatës Ph. Eur. të përshtatshmërisë: - Për një substancë aktive - Për një material fillestar/reagent/ndërmjetës që përdoret në procesin e prodhimit të substancës aktive - Për një eksipient	Lloji i procedurës	
Certifikata Evropiane Farmakopeale e Përshtatshmërisë për Monografi Ph. Eur përkatëse.		
Certifikatë e re nga një prodhues tashmë i miratuar		☐ IB^a
Certifikatë e përditësuar nga një prodhues tashmë i miratuar		☐ IB^a
Certifikatë e re nga një prodhues i ri (zëvendësim ose shtesë)		☐ IB^a
Fshirja e certifikatave (në rast se ekzistojnë certifikata të shumta për material)		☐ IB^a
Certifikatë e re për një substancë aktive josterile që do të përdoret në një produkt medicinal steril, ku uji përdoret në hapat e fundit të sintezës dhe materiali nuk pretendohet të jetë pa endotoksina	IB	
Certifikata Evropiane e TSE Farmakopeale e përshtatshmërisë për një substancë aktive/material fillestar/reagent/ndërmjetës/ose eksipient		
Certifikatë e re për një substancë aktive nga një prodhues i ri ose tashmë i miratuar		☐ IB^a
Certifikatë e re për një material fillestar / reagent / ndërmjetës / ose eksipient nga një prodhues i ri ose tashmë i miratuar		☐ IB^a
Certifikatë e përditësuar nga një prodhues tashmë i miratuar		☐ IB^a

Fshirja e certifikatave (në rast se ekzistojnë certifikata të shumta për material)		☐ IB ^a
Certifikatë e re/përditësuar nga një prodhues tashmë i miratuar/i ri që përdor materiale me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilat kërkohet një vlerësim i rrezikut në lidhje me ndotjen e mundshme me agjentë të rastësishëm	II	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.III.2 Ndryshim në përputhje me Ph. Eur. ose me një farmakope kombëtare të një shteti anëtar		Lloji i procedurës
Ndryshimi i specifikimit(eve) të një substance të mëparshme farmakopeale që nuk është e BE-së për të qenë plotësisht në përputhje me Ph. Eur. ose me një farmakope kombëtare të një shteti anëtar		
Substanca aktive		☐ IB ^a
Eksipienti/substanca aktive/materiali fillestar		☐ IB ^a
Ndryshimi në përputhje me një përditësim të monografisë përkatëse të Ph. Eur. ose farmakopenë kombëtare të një shteti anëtar		☐ IA
Ndryshimi në specifikimet nga një farmakope kombëtare e një shteti anëtar në Ph. Eur.		☐ IA
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.IV Ndryshimi në Pajisjet Mjekësore	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

B.IV.1 Ndryshimi i një pajisjeje matëse ose administrimi	Lloji i procedurës
Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje që nuk është pjesë e integruar e paketimit parësor	
Pajisje me shenjën CE	☐ IB ^a
Pajisje pa shenjën CE (vetëm për produktet veterinare)	IB
Pajisje ndarëse për inhalatorët me dozë të matur ose pajisje tjetër që mund të ketë ndikim të rëndësishëm në shpërndarjen e substancës aktive në produkt (p.sh. nebulizator)	II
Fshirja e një pajisjeje	☐ IB ^a
Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje e cila është pjesë e integruar e paketimit parësor	II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.IV.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijtë e një pajisjeje matëse ose administruese për produktet medicinale veterinare	Lloji i procedurës
Shtirëngimi i kufijve të specifikimeve	☐ IB ^a
Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikim me metodën përkatëse të testimit	☐ IB ^a
Zgjerimi i kufijve të specifikimeve të miratuara, gjë që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes	II
Fshirja e një parametri specifikimi që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes	II

Shtimi i një parametri specifikimi si rezultat i një çështje sigurie ose cilësie	IB	
Fshirja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar)		☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.IV.3 Ndryshimi në procedurën e testimit të një pajisjeje matëse ose administruese për produktet medicinale veterinare	Lloji i procedurës	
Ndryshim i vogël në një procedurë testimi të miratuar		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në një procedurë testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		☐ IB ^a
Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.V.a.1 Përfshirja e një skedari të ri, të përditësuar ose të ndryshuar të Plasma Master në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e hapit të dytë PMF)	Lloji i procedurës	
Përfshirja për herë të parë e një skedari të ri Plasma Master që ndikon në vetitë e produktit të përfunduar	II	
Përfshirja për herë të parë e një skedari të ri Plasma Master që nuk ndikon në vetitë e produktit të përfunduar	IB	
Përfshirja e një skedari të përditësuar/ndryshuar Plasma Master kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	IB	
Përfshirja e një skedari të përditësuar/ndryshuar Plasma Master kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		☐ IA _{IN}

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

B.V.a.2 Përfshirja e një skedari të ri, të përditësuar ose të modifikuar Master të Antigjenit të Vaksinës në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e hapit të dytë VAMF)	Lloji i procedurës	
Përfshirja për herë të parë e një skedari të ri Master të Antigjenit të Vaksinës	II	
Përfshirja e një skedari Master të Antigjenit të Vaksinës të përditësuar/ndryshuar, kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	IB	
Përfshirja e një skedari Master të Antigjenit të Vaksinës të përditësuar/ndryshuar, kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		☐ IA _{IN}

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

BVb1 Përditësimi i dosjes së cilësisë që synon të zbatojë rezultatin e një procedure referimi nga Unioni	Lloji i procedurës	
Ndryshimi zbaton rezultatin e referimit*		☐ IB ^a
Harmonizimi i dosjes së cilësisë nuk ishte pjesë e referimit dhe përditësimi synon ta harmonizojë atë	II	

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I Ndryshimet (Siguria/Efikasiteti) te Produktet Medicinale Njerëzore dhe Veterinare	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

C.I.1 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit që synon të zbatojë rezultatin e një procedure referimi nga Unioni	Lloji i procedurës
Produkti medicinal mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës	☐ IB ^a
Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimi zbaton rezultatin e procedurës dhe nuk kërkohet të dorëzohen të dhëna të reja shtesë nga MAH.	IB
Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimi zbaton rezultatin e procedurës me të dhëna të reja shtesë të paraqitura nga MAH	II

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I.2 Ndryshimi në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit të një produkti medicinal gjenerik/hibrid/biosimilar pas vlerësimit të të njëjtit ndryshim për produktin referencë	Lloji i procedurës
Zbatimi i ndryshimeve për të cilat nuk kërkohet të dorëzohen të dhëna të reja shtesë nga MAH	IB
Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të vërtetohen më tej me të dhëna të reja shtesë që do të dorëzohen nga MAH (p.sh. krahasueshmëria)	II

C.I.3 Ndryshimi në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit të produkteve medicinale njerëzore që synojnë të zbatojnë rezultatin e një procedure në lidhje me PSUR ose PASS, ose rezultatin e vlerësimit të bërë nga autoriteti kompetent sipas neneve 45 ose 46 të Rregullores 1901/2006	Lloji i procedurës
Zbatimi i formulimit të rënë dakord nga autoriteti kompetent	☐ IB ^a

Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të vërtetohen më tej me të dhëna të reja shtesë që do të dorëzohen nga MAH	II
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

*Nëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
C.I.4 Ndryshimi në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit, Etiketimin ose Fletëudhëzimin e Paketimit për shkak të të dhënave të reja cilësore, paraklinike, klinike ose të farmakovigjilencës.	II

C.I.5 Ndryshim në statusin ligjor të një produkti medicinal për produktet e autorizuar në nivel qendror	Lloji i procedurës
Për produktet medicinale gjenerike/hibride/biosimilare pas një ndryshimi të statusit ligjor të miratuar të produktit medicinal të referencës	IB
Të gjitha ndryshimet e tjera të statusit ligjor	II

C.I.6 Ndryshimi në indikacionet terapeutike	Lloji i procedurës
Shtimi i një indikacioni të ri terapeutik ose modifikimi i një modifikimi të miratuar	II
Heqja e një indikacioni terapeutik	IB

C.I.7 Fshirja e:	Lloji i procedurës
një forme farmaceutike	IB
një force	IB

C.I.8 Prezantimi ose ndryshimet në një përmbledhje të sistemit të farmakovigjilencës për produktet medicinale për përdorim njerëzor*	Lloji i procedurës	
Prezantimi i një përmbledhjeje të sistemit të farmakovigjilencës, ndryshimet në QPPV (përfshirë detajet e kontaktit) dhe/ose ndryshimet në vendndodhjen e skedarit Master të Sistemit të Farmakovigjilencës (PSMF)		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I.9 Ndryshimi në një sistem ekzistues të farmakovigjilencës siç përshkruhet në përshkrimin e detajuar të sistemit të farmakovigjilencës (DDPS)	Lloji i procedurës	
Ndryshim në detajet e kontaktit të QPPV dhe/ose QPPV dhe/ose procedurën rezervë		☐ IB ^a
Ndryshim në bazën e të dhënave të sigurisë dhe/ose marrëveshjet kryesore kontraktuale për përmbushjen e detyrimeve të farmakovigjilencës dhe/ose ndryshimin e vendit që i nënshtrohet aktiviteteve të farmakovigjilencës		☐ IB ^a
Ndryshime të tjera në DDPS që nuk ndikojnë në funksionimin e sistemit të farmakovigjilencës (p.sh. ndryshimi i vendndodhjes kryesore të ruajtjes/arkivimit, ndryshimet administrative		☐ IB ^a
Ndryshimi në një DDPS pas vlerësimit të të njëjtit DDPS në lidhje me një produkt tjetër medicinal të të njëjtës MAH		☐ IB ^a
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
C.I.10 Ndryshimi në frekuencën dhe/ose datën e paraqitjes së raporteve periodike të përditësimit të sigurisë (PSUR) për produktet mjekësore për njerëzit		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

C.I.11 Prezantimi ose ndryshimi i detyrimeve dhe kushteve të një autorizimi marketingu, duke përfshirë planin e menaxhimit të rrezikut	Lloji i procedurës	
Zbatimi i formulimit të rënë dakord nga autoriteti kompetent		☐ IB ^a
Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të vërtetohen më tej me të dhëna të reja shtesë që do të dorëzohen nga MAH, ku kërkohet vlerësim i rëndësishëm nga autoriteti kompetent*	II	
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
C.I.12 Përfshirja ose fshirja e simbolit të zi dhe deklaratave shpjeguese për produktet medicinale në listën e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
C.I.13 Ndryshime të tjera që nuk përfshihen në mënyrë specifike diku tjetër në këtë Shtojcë, të cilat përfshijnë dorëzimin e studimeve tek autoriteti kompetent*	II	

C.II Ndryshimet në produktet medicinale veterinare	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

	Lloji i procedurës
C.II.1 Variacionet në lidhje me një ndryshim ose shtim të një specie të synuar prodhuese joushqimore.	II

C.II.2 Fshirja e një specie të synuar prodhuese ushqimore ose prodhuese joushqimore.	Lloji i procedurës
Fshirja si rezultat i një problemi sigurie	II
Fshirja nuk rezulton nga një problem sigurie	IB

	Lloji i procedurës
C.II.3 Ndryshimet në periudhën e tërheqjes për një produkt medicinal veterinar	II

	Lloji i procedurës
C.II.4 Ndryshimet në lidhje me zëvendësimin ose shtimin e një serotipi, shtami, antigjeni ose kombinimi serotipësh, shtamesh ose antigjenesh për një vaksinë veterinare kundër gripit të shpendëve, sëmundjes Afta Epizootike ose Gjuhës së Kaltër.	II

	Lloji i procedurës
C.II.5 Ndryshimet në lidhje me zëvendësimin e një shtami për një vaksinë veterinare kundër gripit të kuajve	II

	Lloji i procedurës
C.II.6 Ndryshime në etiketim ose fletëudhëzim të cilat nuk lidhen me përmbledhjen e karakteristikave të produktit.	IB
a) Informata administrative në lidhje me përfaqësuesin e mbajtësit	☐ IA _{IN}
b) Ndryshime të tjera	IB

C.II.7 Prezantimi i një sistemi të ri farmakovigjilence	Lloji i procedurës
I cili nuk është vlerësuar nga autoriteti kompetent kombëtar/EMA për një produkt tjetër të të njëjtës MAH	II
I cili është vlerësuar nga autoriteti kompetent kombëtar përkatës/EMA për një produkt tjetër të të njëjtës MAH(*)	IB

	Lloji i procedurës	
C.II.8 Ndryshimi në frekuencën dhe/ose datën e dorëzimit të raporteve periodike të përditësimit të sigurisë (PSUR)		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

D. Ndryshimet në PMF/VAMF	Lloji i procedurës
Variacion tjetër	☐ IA ☐ IB ☐ II

	Lloji i procedurës
D.1 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e mbajtësit të certifikatës VAMF	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.2 Ndryshimi i emrit dhe/ose adresës së mbajtësit të certifikatës PMF	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.3 Ndryshimi ose transferimi i mbajtësit aktual të certifikatës PMF tek një mbajtës i ri i certifikatës PMF – pra, entitet juridik tjetër -	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.4 Ndryshimi i emrit dhe/ose adresës së një institucioni gjaku duke përfshirë qendrat e grumbullimit të gjakut/plazmës	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.5 Zëvendësimi ose shtimi i një qendre të grumbullimit të gjakut/plazmës brenda një institucioni gjaku të përfshirë tashmë në PMF	IB

	Lloji i procedurës
D.6 Fshirja ose ndryshimi i statusit (operativ/jooperativ) të institucionit(institucioneve)/qendrës(qendrave) të përdorura për grumbullimin e gjakut/plazmës ose në testimin e dhurimeve dhe grupeve të plazmës (<i>plasma pools</i>)	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.7 Shtimi i një institucioni të ri gjaku për grumbullimin e gjakut/plazmës që nuk përfshihet në PMF	II

	Lloji i procedurës
D.8 Zëvendësimi ose shtimi i një qendre gjaku për testimin e dhurimeve dhe/ose grupeve të plazmës (<i>plasma pools</i>) brenda një institucioni të përfshirë tashmë në PMF	IB

	Lloji i procedurës
D.9 Shtimi i një institucioni të ri gjaku për testimin e dhurimeve dhe/ose grupit të plazmës që nuk përfshihet në PMF	II

	Lloji i procedurës
D.10 Zëvendësimi ose shtimi i një institucioni të ri gjaku ose qendrave në të cilat kryhet ruajtja e plazmës	IB

	Lloji i procedurës
D.11 Fshirja e një institucioni gjaku ose qendrash në të cilat kryhet ruajtja e plazmës	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.12 Zëvendësimi ose shtimi i një organizate të përfshirë në transportin e plazmës.	IB

	Lloji i procedurës
D.13 Fshirja e një organizate të përfshirë në transportin e plazmës	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.14 Shtimi i një kompleti testimi të shënuar me CE për të testuar donacionet individuale si një komplet i ri testimi ose si një zëvendësim i një kompleti testimi ekzistues	☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

D.15 Shtimi i një kompleti testimi jo të shënuar me CE për të testuar donacionet individuale si një komplet i ri testimi ose si një zëvendësim i një kompleti testimi ekzistues	Lloji i procedurës	
Kompleti i ri i testimit nuk është miratuar më parë në PMF për asnjë qendër gjaku për testimin e dhurimeve	II	
Kompleti i ri i testimit është miratuar në PMF për qendrat e tjera të gjakut për testimin e dhurimeve		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
D.16 Ndryshimi i kompletit/metodës së përdorur për testimin e grupeve (<i>pools</i>) (testi i antitropave ose antigenit ose i NAT).	II	

	Lloji i procedurës	
D.17 Prezantimi ose zgjatja e procedurës së mbajtjes së inventarit.		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës	
D.18 Heqja e periudhës së mbajtjes së inventarit ose zvogëlimi i gjatësisë së saj.	IB	

D.19 Zëvendësimi ose shtimi i kontejnerëve të gjakut (p.sh. qese, shishe)	Lloji i procedurës	
Kontejnerët e rinj të gjakut janë të shënuar me CE		☐ IB ^a
Kontejnerët e rinj të gjakut nuk janë të shënuar me CE	II	

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

D.20 Ndryshimi në ruajtje/transport	Lloji i procedurës	
kushtet e ruajtjes dhe/ose transportit		☐ IB ^a
koha maksimale e ruajtjes për plazmën		☐ IB ^a

^aNëse një nga kushtet nuk plotësohet dhe ndryshimi nuk renditet në mënyrë specifike si Lloji II.

	Lloji i procedurës
D.21 Prezantimi i testit për markerët viralë kur ky prezantim do të ketë ndikim të rëndësishëm në vlerësimin e rrezikut viral.	II

	Lloji i procedurës
D.22 Ndryshimi në përgatitjen e grupit të plazmës (<i>plasma pools</i>) (p.sh. metoda e prodhimit, madhësia e grupit, ruajtja e mostrave të grupit të plazmës)	IB

	Lloji i procedurës
D.23 Ndryshim në hapat që do të ndërmerreshin nëse konstatohet në mënyrë retrospektive se donacionet) duhet të ishin përjashtuar nga përpunimi (procedura e rishikimit të mëparshëm “ <i>look-back</i> ”).	II

Shtojca II - Ekstensioni i marketing autorizimit

1. Ndryshimet në substancën aktive:

- 1.1 zëvendësimi i substances kimike aktive nga një kripë tjetër / kompleks esteri/ derivat, me efekt të njëjt terapeutik, ku karakteristikat e sigurisë/efikasiteti nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante;
- 1.2 zëvendësimi nga një izomer tjetër, një përzirje e ndryshme e izomerëve, ose nga një përzirje e izomerit të izoluar (p.sh. racemati nga një enantiomer i vetëm),ku karakteristikat e sigurisë /efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante;
- 1.3 zëvendësimi i substancës biologjike aktive me një ndryshim të vogël të strukturës molekulare ku karakteristikat e sigurisë/efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante, me përjashtim të :
 - 1.3.1 Ndryshimet e substancës aktive të vaksinave pandemike ose pre-pandemike sezonale kundër gripit të njeriut;
- 1.4 modifikimi i vektorit të përdorur për prodhimin e antigenit ose materialit burimor, përfshirë edhe master qelizën e re bankare nga një burim tjetër, ku karakteristikat e sigurisë/efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante;
- 1.5 mekanizmi i ri lidhës ose çiftëzues për radiofarmakët ku karakteristikat e sigurisë/efikasiteti nuk ndryshon në mënyrë sinjifikante;
- 1.6 ndryshimi i tretësit ekstraktues ose raporti i barit herbal ndaj preparatit herbal ku karakteristikat e sigurisë/efikasitetit nuk ndryshojnë në mënyrë sinjifikante.

2. Ndryshimet në fortësi (dozë), formën farmaceutike dhe mënyrën e administrimit:

- 2.1 ndryshimi i biodisponueshmërisë;
- 2.2 ndryshimi i vetive farmakokinetike p.sh. ndryshimi në raportin e lirit;
- 2.3 ndryshimi ose shtimi i dozës së re/potencës;
- 2.4 ndryshimi ose shtimi i një forme të re farmaceutike;
- 2.5 ndryshimi ose shtimi i një forme të re të administrimit. Për administrim parenteral, është e domosdoshme të bëhet dallim ndërmjet rrugëve intra-arteriale, intravenoze, intramuskulare ose subkutane. Për administrim përmes ajrit, sistemit respirator, rrugëve orale dhe okulare (nebulizim) që përdoren për vaksinat konsiderohen rrugë ekuivalente të administrimit.

Shtojca III - Klasifikimi i variacioneve

1. Variacionet e mëposhtme do të klasifikohen si variacione minor të tipit I:

- 1.1 variacione të natyrës thjesht administrative që kanë të bëjnë me identitetin dhe detajet e kontaktit të:
 - 1.1.1 Bartësit të autorizim marketingut;
 - 1.1.2 Prodhuesit ose furnizuesit të lëndës së parë, reagentit, produkti i ndërmjetëm, substancës aktive të përdorur në procesin e prodhimit ose produktit final.
- 1.2 variacionet lidhur me shlyerjen e cilit do vijë të prodhimit, duke përfshirë edhe prodhuesin e substancës aktive, produktit të ndërmjetëm ose produktit final, vendin e paketimit, prodhuesit përgjegjës për lejin e serisë në qarkullim, vendin e kontrollit të serisë;
- 1.3 variacionet minore lidhur me ndryshimet në procedurat e miratuara për testimet fiziko-kimike, ku procedura e përditësuar është vërtetuar se është ekuivalente të paktën me procedurën paraprake të testimit, janë kryer studimet e duhura të validimit dhe rezultatet tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën paraprake;
- 1.4 variacionet lidhur me ndryshimet e bëra në karakteristikat e substancës aktive apo të një ekscipienti në mënyrë që të përputhen me përditësimin me monografin përkatëse në Farmakopenë Evropiane, ku ndryshimi është bërë ekskluzivisht në përputhje me farmakopenë dhe specifikimet për vetitë e veçanta të produktit janë të pandryshuara;
- 1.5 variacionet lidhur me ndryshimet në materialin e paketimit të cilat nuk janë në kontakt me produktin final, të cilat nuk ndikojnë në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë apo qëndrueshmërinë e produktit medicinal;

1.6 variacionet lidhur me vendosjen e kufizimeve më të rrepta specifike, ku ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë zotimi nga vlerësimi paraprak për të rishikuar kufizimet specifike dhe nuk janë rezultat i ngjarjeve të paparashikuara që shfaqen gjatë procesit të prodhimit.

2. Variacionet e mëposhtme do të klasifikohen si variacione madhore të tipit II:

- 2.1 variacionet që lidhen me shtimin e indikacionit të ri terapeutik ose modifikimin e indikacionit ekzistues;
- 2.2 variacionet që lidhen me ndryshimet e rëndësishme të përmbledhjes së karakteristikave të produktit në bazë të hulumtimeve të reja paraklinike, klinike, cilësore dhe të dhënave të farmakovigilences;
- 2.3 variacionet që lidhen me ndryshimet që e tejkalojnë specifikimet e miratuara, kufizimet ose kriteret e pranimit;
- 2.4 variacionet që lidhen me ndryshimet thelbësore të procesit të prodhimit, formulimit, specifikimet ose profili i papastërtisë së substancës aktive ose produktit final të cilat mund të kenë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal;
- 2.5 variacionet në lidhje me ndryshimet në procesin e prodhimit ose në vijat e prodhimit të substancës aktive të produktit medicinal biologjikë;
- 2.6 variacionet në lidhje me paraqitjen e Design Space (ndryshimet që kanë të bëjnë me zhvillimin e produktit) ose ekstensionin e asaj të miratuar, Design Space është zhvilluar në përputhje me udhëzimet përkatëse shkencore evropiane dhe ndërkombëtare;
- 2.7 variacionet në lidhje me ndryshimin e substancës aktive të vaksinës sezonale, pre-pandemike ose pandemike kundërgripit të njeriut;

Shtojca IV - Rastet për grupimin e variacioneve referuar sipas nenit 7 paragraf 1.2

1. Një nga variacionet në grup është apo mund të jetë një ekstension i autorizimit të marketingut.
2. Një nga variacionet në grup është apo mund të jetë një variacion madhor i tipit II; të gjitha variacionet grupore të tjera janë variacione/ndryshime të cilat janë konsekuente apo i përkasin këtij variacioni madhor të tipit II.
3. Një nga variacionet në grup është apo mund të jetë një variacion minor i tipit IB; të gjitha variacionet grupore të tjera janë variacione/ndryshime të cilat janë konsekuente ose i përkasin këtij variacioni minor të tipit IB.
4. Të gjitha variacionet në grup të cilat kanë të bëjnë vetëm me ndryshime të dokumentacionit administrativ në përmbledhjen e karakteristikave të produktit, etiketimit dhe fletëudhëzimit të pacientëve.
5. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë ndryshime në Active Substance Master File, Vaccine Antigen Master File ose Plasma Master File.
6. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që kanë të bëjnë me një projekt që ka për qëllim për të përmirësuar procesin e prodhimit dhe cilësinë e produktit medicinal në fjalë ose substancën/substancat e saj aktive.
7. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë ndryshime të cilat ndikojnë në cilësinë e një vaccine të gripit human pandemik.
8. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që kanë të bëjnë me implementimin e dhënies së klasës së caktuar të etiketimit.
9. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë konsekuente apo të lidhura me vlerësimin e një raporti të përditësuar periodik të sigurisë.
10. Të gjitha variacionet në grup mund të jenë ato variacione që janë konsekuente apo të lidhura me një studim të bërë pas-autorizimit të kryer nën mbikëqyrjen e Bartësit të Autorizim Marketingut.

Shtojca V - Elementet që do të paraqiten

1. Një listë e të gjitha certifikatave të autorizimeve të marketingut të prekura nga njoftimi i kërkesës.
 2. Një përshkrim i të gjitha variacioneve të paraqitura, duke përfshirë:
 - 2.1 në rastin e variacioneve minor të tipit I, data e zbatimit për çdo variacion të përshkruar;
 - 2.2 në rastin e variacioneve minor të tipit I të cilat nuk kërkojnë njoftim të menjëhershëm, të të gjitha përshkrimeve të variacioneve minore të tipit I të bërë në 12 muajt e fundit të një autorizim marketingu dhe të cilat nuk kanë qenë të njoftuara deri tani.
 2. Te gjitha dokumentet e nevojshme të listuara në udhërrëfyes dhe dokumentacioni në nenin 6 ,13 dhe 14.
 3. Kur një variacion të shpie në një variacion apo është pasojë e variacioneve tjera të të njëjtit autorizim marketingu, duhet një përshkrim i kësaj lidhshmërie në mes të këtyre variacioneve.
-

SHTOJCA VI

**UDHËRRËFYES I DOKUMENTACIONIT SIPAS LLOJIT TË PROCEDURAVE PËR APLIKIM TË VARIACIONEVE TË
PRODUKTEVE MEDICINALE**

A. NDRYSHIMET ADMINISTRATIVE

A.1 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e mbajtësit të autorizimit të marketingut	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

- Mbajtësi i autorizimit të marketingut duhet të mbetet i njëjti person juridik.

Dokumentacioni

- Një dokument zyrtar nga një organ përkatës zyrtar (p.sh. Oda Ekonomike) në të cilin përmendet emri i ri ose adresa e re.
- Informacion i rishikuar i produktit.

A.2 Ndryshimi në emrin (e shpikur) të produktit medicinal	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) për produktet e autorizuar të centralizuara	1	1, 2	IA _{IN}
b) për produktet e autorizuar kombëtare		2	IB

Kushtet

- Kontrolli nga EMA mbi pranueshmërinë e emrit të ri është finalizuar dhe ishte pozitiv.

Dokumentacioni

- Kopje e letrës së pranimi nga EMA e emrit të ri (të shpikur).
- Informacion i rishikuar i produktit.

A.3 Ndryshimi i emrit të substancës aktive ose të një ekscipienti	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1, 2	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

- Substanca aktive/ekscipienti duhet të mbetet i njëjtë.
- Për produktet medicinale veterinarë për speciet që prodhojnë ushqime, emri i ri është publikuar në Rregulloren (EC) Nr. 470/2009 të Parlamentit Evropian dhe Këshillit të datës 6 maj 2009 që përcakton procedurat e Komunitetit për përcaktimin e kufijve të mbetjeve të substancave farmakologjike aktive në ushqime me origjinë shtazore, shfuqizimin e Rregullores së Këshillit (EEC) Nr. 2377/90 dhe që ndryshon Direktivën 2001/82/EC të Parlamentit Evropian dhe të Këshillit dhe të Rregullores (EC) Nr. 726/2004 të Parlamentit Evropian dhe të Këshillit para zbatimit të këtij ndryshimi.

Dokumentacioni

1. Dëshmia e pranimit nga OBSH ose kopja e listës INN. Nëse është e aplikueshme, dëshmia se ndryshimi është në përputhje me Ph. Eur. Për produktin medicinal bimor, deklarata që emri është në përputhje me Shënimin për Udhëzimet mbi Cilësinë e Produkteve Medicinale Bimore dhe me udhëzimin për deklarimin e substancave bimore dhe preparateve bimore në produktet medicinale tradicionale bimore.

2. Informacion i rishikuar i produktit

A.4 Ndryshimi në emrin dhe/ose adresën e: një prodhuesi (duke përfshirë këtu edhe vendet përkatëse për kontrollin e cilësisë); ose një mbajtës ASMF; ose furnizuesi të substancës aktive, materialit fillestar, reagjentit ose ndërmjetësimi të përdorur në prodhimin e substancës aktive (ku specifikohet në dosjen teknike) ku nuk ka Ph. Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë është pjesë e dosjes së aprovuar; ose një prodhuesi të një eksipienti të ri (ku specifikohet në dosjen teknike)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2, 3	IA

Kushtet

1. Vendi i prodhimit dhe të gjitha operacionet prodhuese duhet të mbeten të njëjta.

Dokumentacioni

1. Një dokument zyrtar nga një organ përkatës zyrtar (p.sh. Oda Ekonomike) në të cilin përmendet emri i ri dhe/ose adresa e re.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
3. Në rast të ndryshimit të emrit të mbajtësit të titullarit të dokumentit kryesor të substancës aktive, përditësimi i “letrës së qasjes”.

A.5 Ndryshimi në emrin dhe / ose adresën e një prodhuesi / importuesi të produktit të përfunduar (duke përfshirë lëshimin e serisë ose kontrollin e cilësisë)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Aktivitetet për të cilat është përgjegjës prodhuesi / importuesi përfshijnë lëshimin e serisë	1	1, 2	IA _{IN}
b) Aktivitetet për të cilat është përgjegjës prodhuesi / importuesi nuk përfshijnë lëshimin e serisë	1	1, 2	IA

Kushtet

1. Vendi i prodhimit që i nënshtrohet ndryshimit të emrit dhe / ose adresës dhe të gjitha operacioneve prodhuese duhet të mbetet i njëjtë.

Dokumentacioni

1. Kopje e autorizimit të modifikuar të prodhimit, nëse është e mundur; ose një dokument zyrtar nga një organ zyrtar përkatës (p.sh. Oda Ekonomike, ose nëse nuk është e mundur, nga një Agjenci Rregullatore) ku përmendet emri dhe/ose adresa e re.
2. Nëse është e aplikueshme, ndryshimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose formatin NTA 6B të vëllimit të produkteve veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

A.6 Ndryshimi në kodin ATC / Kodi ATC Vet	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA

Kushtet

1. Ndryshoni pas dhënies ose amendamentimit të Kodit ATC nga OBSH/ Kodi ATC Vet.

Dokumentacioni

1. Dëshmia e pranimit (nga OBSH) ose kopja e listës së kodit ATC (Vet).

2. Informacion i rishikuar i produktit

A.7 Fshirja e vendeve prodhuese për një substancë aktive, produkt të ndërmjetëm ose të përfunduar, vendi i paketimit, prodhuesi përgjegjës për lëshimin e seris, vendi ku kryhet kontrolli i serisë ose furnizuesi i një materiali fillestar, reagenti ose ekscipienti (kur përmendet në dosje) (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1, 2	1, 2	IA

Kushtet

1. Duhet të paktën të mbetet një vend/prodhues, siç është i autorizuar më parë, duke kryer të njëjtin funksion si ai (at) që ka të bëjë me fshirjen. Aty ku është e zbatueshme, të paktën një prodhues përgjegjës për lëshimin e serisë që është në gjendje të vërtetojë testimin e produktit për qëllime të lëshimit të serisë brenda BE/EEA mbetet në BE/EEA.
2. Fshirja nuk duhet të jetë për shkak të mangësive kritike në lidhje me prodhimin.

Dokumentacioni

1. Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë prodhuesit "të pranishëm" dhe "të propozuar" siç janë shënuar në seksionin 2.5 të formularit të aplikimit për autorizimet e marketingut.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

(*) Shënim: ku njoftimi është dhënë nga autoritetet për qëllimin e kryerjes së një inspektimi, fshirja e zonës përkatëse do të njoftohet menjëherë.

A.8 Ndryshimet në datën e auditimit për të verifikuar përputhshmërinë PMP të prodhuesit të substancës aktive (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			IA

Dokumentacioni

1. Vërtetim me shkrim nga prodhuesi i produktit të përfunduar ku vërtetohet përputhshmëria e prodhuesit të substancës aktive me parimet dhe udhëzimet e praktikave të mira prodhuese.

(*) Shënim: ky ndryshim nuk zbatohet kur informacioni është transmetuar ndryshe tek autoritetet (p.sh. përmes të ashtuquajturës 'deklaratë QP').

B. NDRYSHIMET E CILËSISË

B.I SUBSTANCA AKTIVE

B.I.a) Prodhimi

B.I.a.1 Ndryshimi në prodhuesit e një materiali fillestar / reagjenti/ndërmjetësi që përdoret në procesin e prodhimit të substancës aktive ose ndryshimi në prodhuesit (përfshirë këtu vendet përkatëse të kontrollit të cilësisë) të substancës aktive, ku nuk ka Ph. Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë është pjesë e dosjes së aprovuar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Prodhuesi i propozuar është pjesë e të njëjtit grup farmaceutik si prodhuesi i miratuar aktualisht	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Prezantimi i një prodhuesi të substancës aktive të mbështetur nga një ASMF			II
c) Prodhuesi i propozuar përdor një rrugë thelbësore të sintezës ose prodhimit të kushteve, të cilat mund të kenë potencial për të ndryshuar karakteristikat e rëndësishme të cilësisë së substancës aktive, siç janë profilet e papërshtatshmërisë cilësore dhe/ose sasiore që kërkojnë kualifikime ose vetitë fiziko-kimike që ndikojnë në biodisponibilitetin			II
d) Prodhues i ri i materialit për të cilin kërkohet një vlerësim për sigurinë virale dhe / ose rrezikun e BSE-së			II

e) Ndryshimi lidhet me një substancë aktive biologjike ose me një material fillestar / reagjent / ndërmjetës që përdoret në prodhimin e një produkti biologjik / imunologjik			II
f) Ndryshimet në rregullimet e testimit të kontrollit të cilësisë për zëvendësimin e substancës aktive ose shtimin e një vendi ku kryhet kontrolli / testimi i serisë	2, 4	1, 5	IA
g) Prezantimi i një prodhuesi të ri të substancës aktive që nuk mbështetet nga një ASMF dhe kërkon përditësimin e rëndësishëm të seksionit përkatës të substancës aktive të dosjes			II
h) Shtimi i një vendi alternativ të sterilizimit për substancën aktive duke përdorur një Ph.Eur. metodë		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Prezantimi i një vendi të ri të mikronizimit	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) Ndryshimet në rregullimet e testimit të kontrollit të cilësisë për një substancë aktive biologjike: zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku kryhet kontrolli / testimi i serisë duke përfshirë një metodë biologjike / imunologjike / imuno kimike			II
k) Vend i ri magazinimi i Master Cell Bank dhe/ose Bankave Qelizore të punës		1, 5	IB

Kushtet

- Për materialet fillestare dhe reagjentët specifikimet (duke përfshirë kontrollet e procesit, metodat e analizës së të gjitha materialeve), janë identike me ato që tashmë janë miratuar. Për ndërmjetësit dhe substancat aktive specifikimet (duke përfshirë kontrollet e procesit, metodat e analizës së të gjitha materialeve), mënyra e përgatitjes (përfshirë madhësinë e grumbullit) dhe rruga e detajuar e sintezës janë identike me ato të miratuara.
- Substanca aktive nuk është substancë biologjike / imunologjike ose sterile.
- Kur materialet me origjinë njerëzore ose shtazore përdoren në proces, prodhuesi nuk përdor asnjë furnizues të ri për të cilin kërkohet vlerësimi i sigurisë virale ose të përputhshmërisë me *Shënimin aktual për Udhëzime për Minimimin e Rrezikut të Transmetimit të Agjentëve Spongiform Encefalopati të Kafshëve Nëpërmjet Produkteve Medicinale të Njeriut dhe Veterinare*.
- Transferimi i metodës nga vendi i vjetër në vendin e ri është përfunduar me sukses.
- Specifikimi i madhësisë së grimcave të substancës aktive dhe metodës përkatëse analitike mbeten të njëjta.

Dokumentacioni

- Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
- Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose mbajtësi i SMSA-së, aty ku është e mundur,

që rruga sintetike (ose në rastin e produkteve medicinale bimore, ku është e përshtatshme metoda e përgatitjes, burimi gjeografik, prodhimi i barnave bimore dhe rruga e prodhimit) procedurat dhe specifikimet e substancës aktive dhe të materialit fillestar / reagjent / ndërmjetës në procesin e prodhimit të substancës aktive (nëse është e aplikueshme) janë të njëjta me ato të miratuara.

3. Ose një TSE Ph. Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë për çdo burim të ri të materialit ose, kur është e mundur, dëshmi dokumentare që burimi specifik i materialit të rrezikut të TSE-së është vlerësuar paraprakisht nga autoriteti kompetent dhe është treguar në përputhje me *Shënimin aktual për Udhëzimet për Minimizimin e Rrezikut të Shpërndarjes së Kafshëve Agjentët Spongiform Encefalopati nëpërmjet Produkteve Medicinale të Njeriut dhe Veterinarisë*. Informacioni duhet të përfshijë: Emrin e prodhuesit, specieve dhe indeve nga të cilat materiali është derivat, vendi i origjinës së kafshëve burimore, përdorimi i tij dhe pranimi paraprak. Për Procedurën e Centralizuar, ky informacion duhet të përfshihet në një tabelë të përditësuar të TSE-së A (dhe B, nëse është e rëndësishme).
-

4. Të dhënat e analizës së serisë (në një format tabelore krahasues) për të paktën dy grupe (shkalla minimale pilot) e substancës aktive nga prodhuesit / vendet aktuale dhe të propozuara.
5. Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë prodhuesit “e pranishëm” dhe “të propozuar” siç janë
shënuar në pjesën 2.5 të formularit të aplikimit për autorizimin e marketingut.
6. Një deklaratë nga personi i kualifikuar (OK) i secilit prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit të listuar në aplikacionin ku substanca aktive përdoret si material fillestar dhe një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) i secilit prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit Në aplikacionin si përgjegjës për lirim nga grumbullimi. Këto deklarata duhet të deklarojnë se prodhuesit e substancave aktive të përmendura në aplikacion veprojnë në përputhje me udhëzimet e hollësishme për praktikën e mira prodhuese për materialet fillestare. Një deklaratë e vetme mund të jetë e pranueshme në rrethana të caktuara - shih shënimin në ndryshimin nr. B.II.b.1.
7. Kur është e rëndësishme, angazhimi i prodhuesit të substancës aktive për të informuar mbajtësen e AM për çdo ndryshim në procesin e prodhimit, specifikimet dhe procedurat e testimit të substancës aktive.
8. Dëshmi që vendi i propozuar është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme për formën farmaceutike ose produktin ose operacionin prodhues në fjalë, p.sh.:

Për një vend prodhimi brenda EU/EEA: një kopje të autorizimit aktual të prodhimit. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraPMP.

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku ekziston një marrëveshje operationale e njohjes reciproke të PMP (MNjR) ndërmjet vendit përkatës dhe BE-së: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent.

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku nuk ekziston një marrëveshje e tillë reciproke e njohjes: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare të BE / EEA. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraPMP.

B.I.a.2 Ndryshimet në procesin e prodhimit të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të substancës aktive	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Ndryshim substancial në procesin e prodhimit të substancës aktive që mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë ose efikasitetin e produktit medicinal			II
c) Ndryshimi ka të bëjë me një substancë biologjike / imunologjike ose përdorimin e një substance të ndryshme kimikisht të derivuar në prodhimin e një substance biologjike / imunologjike, e cila mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal dhe nuk është i lidhur me Një protokoll			II

d) Ndryshimi ka të bëjë me një produkt medicinali bimor dhe ka një ndryshim në ndonjë nga këto: burimi gjeografik, rruga e prodhimit ose prodhimi			II
e) Ndryshimi i vogël në pjesën e kufizuar të një skedari master të substancave aktive		1, 2, 3, 4	IB

Kushtet

1. Asnjë ndryshim i pafavorshëm në profilin e papastërtisë cilësore dhe sasiore ose në vetitë fiziko-kimike.
2. Rruga sintetike mbetet e njëjtë, pra, ndërmjetësit mbeten të njëjta dhe nuk ka reagensë të reja, katalizatorë ose tretës të përdorur në proces. Në rastin e produkteve medicinale bimore, burimi gjeografik, prodhimi i substancës bimore dhe rruga e prodhimit mbeten të njëjta.

3. Specifikimet e substancës aktive ose ndërmjetëse janë të pandryshuara.
4. Ndryshimi është përshkruar plotësisht në pjesën e hapur ('aplikanti') të një dosjeje kryesore të substancës aktive, nëse është e aplikueshme.
5. Substanca aktive nuk është një substancë biologjike / imunologjike.
6. Ndryshimi nuk i referohet burimit gjeografik, rrugës prodhuese ose prodhimit të një produkti medicinal bimor.
7. Ndryshimi nuk i referohet pjesës së kufizuar të një skedari Master të substancave aktive.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, dhe të dosjes kryesore të miratuar të substancës aktive (aty ku është e aplikueshme), duke përfshirë një krahasim të drejtpërdrejtë të procesit aktual dhe procesit të ri.
2. Të dhënat e analizës së grumbullimit (në formatin krahasues tabelor) të të paktën dy grupeve (shkalla minimale pilot) e prodhuar sipas procesit të miratuar dhe të propozuar aktualisht.
3. Kopje e specifikimeve të miratuara të substancës aktive.
4. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi i SMSA, aty ku është e aplikueshme, që nuk ka ndryshim në profilin e papërshtatshmërisë cilësore dhe sasiore ose në vetitë fiziko-kimike, se rruga sintetike mbetet e njëjtë dhe se specifikimet e substancës aktive ose ndërmjetësve janë të pandryshuara.

Shënim: për B.I.a.2.b), për substancat aktive kimike, kjo i referohet ndryshimeve thelbësore në rrugën sintetike ose kushtet e prodhimit të cilat mund të kenë potencial për të ndryshuar karakteristikat e rëndësishme të cilësisë së substancës aktive, siç është profili cilësor dhe / ose sasi i papastërtisë që kërkon kualifikimin, ose vetitë fiziko-kimike që ndikojnë në biodisponibilitetin.

B.I.a.3 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë shkallët e madhësisë së grumbulluar) të substancës aktive ose të ndërmjetme të përdorur në procesin e prodhimit të lëndës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Deri në 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Zvogëlimi deri në 10-fish	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së substancës aktive biologjike / imunologjike			II

d) Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht		1, 2, 3, 4	IB
e) Shkalla për një substancë aktive biologjike / imunologjike rritet / zvogëlohet pa ndryshim të procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)		1, 2, 3, 4	IB

Kushtet

1. Çdo ndryshim në metodat e prodhimit janë vetëm ato të domosdoshme nga rritja ose zbritja, p.sh. përdorimi i pajisjeve të ndryshme.
2. Rezultatet e provës së të paktën dy serive sipas specifikimeve duhet të jenë në dispozicion për madhësinë e propozuar të serisë.
3. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.
4. Ndryshimi nuk ndikon negativisht në riprodhueshmërinë e procesit.
5. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.

6. Specifikimet e substancës aktive / ndërmjetme mbeten të njëjta.
7. Substanca aktive nuk është sterile.
8. Madhësia e serisë është brenda intervalit dhjetëfish të madhësisë së serisë të parashikuar kur autorizimi i marketingut është dhënë ose pas një ndryshimi pasues nuk është rënë dakord si një variant i tipit IA.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Numrat e serisë së grupeve të testuara që kanë madhësinë e propozuar të serisë.
3. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) mbi një minimum të një grumbullimi të prodhimit të substancës aktive ose të ndërmjetme siç është e përshtatshme, të prodhuara në të dyja madhësitë e miratuara dhe të propozuara. Të dhënat e grumbullimit në dy grupet e tjera të prodhimit duhet të vihen në dispozicion sipas kërkesës dhe të raportohen nga mbajtësi i autorizimit të marketingut nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
4. Kopje e specifikimeve të miratuara të substancës aktive (dhe të ndërmjetme, nëse është e aplikueshme).

5 Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose mbajtësi i ASMF siç është e përshtatshme që ndryshimet në metodat e prodhimit janë vetëm ato që nevojiten nga shkallëzimi ose zvogëlimi, p.sh. Përdorimi i pajisjeve të ndryshme, se ndryshimi nuk ndikon negativisht në riprodhueshmërinë e procesit, që nuk është rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit dhe se specifikimet e substancës aktive / ndërmjetësve mbeten të njëjta.

B.I.a.4 Ndryshimi në testet në proces ose në kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve në proces	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një prove dhe kufijve të rinj në proces	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Fshirja e një prove jo të rëndësishme në proces	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Zgjerimi i kufijve të testimit të miratuar në proces, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive			II
e) Fshirja e një procesi në proces, i cili mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive			II

f) Shtimi ose zëvendësimi i një prove në proces si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB
--	--	---------------	----

Kushtet

Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).

1. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
3. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
4. Çdo metodë e re testimi nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.

5. Metoda e re e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë biologjike aktive (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
6. Parametri i specifikimit nuk ka të bëjë me një parametër kritik për shembull ndonjë nga sa vijon: analiza, papastërtitë (përveç nëse një tretës i caktuar definitivisht nuk përdoret në prodhimin e substancës aktive), çdo karakteristikë fizike kritike, p.sh. Madhësia e grimcave, pjesa më e madhe ose dendësia e goditur, testi i identitetit, uji, çdo kërkesë për ndryshimin e frekuencës së testimit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e testeve aktuale dhe të propozuara në proces.
3. Detajet e çdo metode të re analitike jo farmakopeale dhe të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të prodhimit (3 seri prodhimi për biologjikë, nëse nuk justifikohet ndryshe) të substancës aktive për të gjitha parametrat e specifikimit.
5. Vlerësimi i justifikimit / rrezikut nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi i ASMF, sipas rastit, që testet në proces nuk janë të rëndësishme ose që testet në proces janë të vjetruara.
6. Arsyetimi nga Mbajtësi i MAH ose ASMF si të përshtatshme për testin e ri në proces dhe limitet.

B.I.a.5 Ndryshimet në substancën aktive të vaksinës sezonale, para-pandemike ose pandemike kundër gripit njerëzor	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zëvendësimi i llojit në një vaksinë sezonale, para-pandemike ose pandemike kundër influencës njerëzore			II

B.I.b) Kontrolli i substancës aktive

B.I.b.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e një substance aktive, materiali fillestar / ndërmjetësi / reagjenti i përdorur në procesin e prodhimit të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtyrërimi i limiteve të specifikimeve për produktet medicinale që i nënshtrohen Autorizimit Zyrtar të Autoritetit të Kontrollit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}

b) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Fshirja e një parametri të specifikimit që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe / ose të produktit të përfunduar			II
f) Ndryshimi jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara varet nga substanca aktive			II

g) Zgjerimi i limiteve të specifikuara të miratuara për fillimin e materialeve / ndërmjetësve, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive dhe / ose të produktit të përfunduar			II
h) Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të substancës biologjike ose imunologjike) të një parametri të specifikimit me metodën përkatëse të provës si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Europiane ose në farmakopenë kombëtare të një Shteti Anëtar për substancën aktive, një ndryshim në specifikim nga shtëpia në një Farmakope ose në një Farmakope të një vendi të tretë		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. Papastërti e re e pakualifikuar; Ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagent biologjik për një substancë biologjike aktive (nuk përfshin metoda standarde të farmakopesë mikrobiologjike).
7. Për çdo material, ndryshimi nuk ka të bëjë me papastërtinë gjenotoksike. Nëse përfshin substancën aktive përfundimtare, përveç tretësve të mbetjeve që duhet të jenë në përputhje me kufijtë ICH / VICH, çdo kontroll i ri i papastërtisë duhet të jetë në përputhje me Ph. Eur. Ose Farmakopesë Kombëtare të një Shteti Anëtar.
8. Parametri i specifikimit nuk ka të bëjë me një parametër kritik, për shembull ndonjë nga këto: analiza, papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret në prodhimin e substancës aktive), çdo karakteristikë fizike kritike, p.sh. Madhësia e grimcave, pjesa më e madhe ose densiteti i përgjuar, testimi i identitetit, uji, çdo kërkesë për testimin e kalimit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.

2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
 3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
 4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të prodhimit (3 seri prodhimi për biologjitë, nëse nuk është e justifikuar ndryshe) të substancës përkatëse për të gjitha parametrat e specifikimit.
 5. Kur është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në të paktën një grup pilot që përmban substancën aktive që përputhet me specifikimet aktuale dhe të propozuara. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
 6. Vlerësimi i justifikimit / rrezikut nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi ASMF, sipas rastit, që parametri në proces nuk është i rëndësishëm ose se parametri në proces është i vjetërsuar.
 7. Arsytimi nga Mbajtësi i MAH ose ASMF si të përshtatshme për parametrat e specifikimeve të reja dhe kufijtë.
-

B.I.b.2 Ndryshimi në procesin e testimit për substancën aktive ose materialin fillestar / reagjent / ndërmjetës që përdoret në procesin e përpunimit të lëndës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Fshirja e një procedure testimi për substancën aktive ose një material fillestar / reagjent / ndërmjetës, nëse një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar.	7	1	IA
c) Ndryshime të tjera të një procedure testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për një reagjent, i cili nuk ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të substancës aktive	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Ndryshim substancial ose zëvendësim i një metode biologjike / imunologjike / imunokimike të testimit ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë biologjike aktive			II
e) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për substancën aktive ose një material fillestar / ndërmjetës		1, 2	IB

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Nuk ka pasur ndryshime në kufijtë total të papastërtisë; Nuk zbulohen papastërti të reja të pakualifikuara.
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
4. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike, ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë aktive biologjike (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Substanca aktive nuk është biologjike / imunologjike.

7 Një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA / IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse aplikohen).
2. Rezultatet e krahasimit të validimit, ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit

të një procedure të re testimi.

B.I.c) *Sistemi i mbylljes së kontejnerëve*

B.I.c.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përbërja cilësore dhe / ose sasiore	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

b) Përbërja cilësore dhe / ose sasiore për substancat aktive biologjike / imunologjike sterile dhe jo të ngrira			II
c) Substancat e lëngshme aktive (jo-sterile)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Kushtet

1. Materiali i paketimit i propozuar duhet të jetë të paktën ekuivalent me materialin e miratuar në lidhje me pronat e tij përkatëse.
2. Studimet përkatëse të stabilitetit janë nisur sipas parametrave ICH/VICH Kushtet dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy grupe pilot ose shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit. Megjithatë, nëse paketimi i propozuar është më rezistent sesa paketimi ekzistues, të dhënat e stabilitetit prej 3 muajsh nuk duhet të jenë ende në dispozicion. Këto studime duhet të finalizohen dhe të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të periudhës së pranimi / përsëritjes (me veprim të propozuar).
3. Substancat aktive sterile, likuide dhe biologjike / imunologjike përjashtohen.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Të dhëna të përshtatshme për paketimin e ri (p.sh., të dhënat krahasuese për përshkueshmërinë, p.sh. për O₂, lagështia e CO₂), duke përfshirë konfirmimin se materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse farmakopee ose legjislacionin e Unionit për materialet plastike dhe objektet në kontakt me ushqimet.
3. Kur është e përshtatshme, duhet të sigurohet dëshmi se nuk ka ndonjë ndërveprim ndërmjet përmbajtjes dhe materialit të paketimit (p.sh. nuk ka migrim të përbërësve të materialit të propozuar në përmbajtje dhe asnjë humbje të komponentëve të produktit në paketim), duke përfshirë konfirmimin se Materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse të farmakopesë ose legjislacionin e Unionit në materialet plastike dhe objektet në kontakt me ushqimet.
4. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose mbajtësi i ASMF, sipas rastit, që studimet e kërkuara të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH (me shenjë e numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, Në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe se të dhënat në dispozicion nuk treguan ndonjë problem. Duhet gjithashtu të sigurohet siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
5. Rezultatet e studimeve të stabilitetit që janë kryer sipas kushteve ICH/VICH Kushtet, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy grupe pilot ose industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe është dhënë një siguri se këto studime Do të finalizohen dhe që të dhënat do t'u

ofrohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të periudhës së riaftësisimit të miratuar (me veprim të propozuar).

6. Krahësimi i specifikimeve aktuale dhe të propozuara të paketimit të menjëhershëm, nëse është e aplikueshme.

B.I.c.2 Ndryshimi në parametrat e specifikut dhe / ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve të specifikut	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikut në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Fshirja e një parametri të specifikut jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Shtimi ose zëvendësimi i një parametri të specifikut si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kushtet

Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh. të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizimin e marketingut ose procedurën e variacionit të tipit II) nëse nuk është vlerësuar më parë dhe është pajtuar si pjesë e një procesi të masës përcjellëse.

1. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarjet e papritura që lindin gjatë prodhimit të materialit paketues ose gjatë ruajtjes së substancës aktive.
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
3. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
4. Çdo metodë e re testimi nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të paketimit të menjëhershëm për të gjitha parametrat e specifikimit.
5. Vlerësimi i justifikimit / rrezikut nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi i ASMF, sipas rastit, që parametri në proces nuk është i rëndësishëm ose se parametri në proces është i vjetërsuar.
6. Arsyetimi nga mbajtësi i autorizimit të marketingut ose Mbajtësi ASMF, sipas rastit, të parametratit të specifikimit të ri dhe kufijve.

B.I.c.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të substancës aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3,	1, 2	IA

b) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	5	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
3. Çdo metodë e re testimi nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
4. Substanca aktive / produkti i përfunduar nuk është biologjik / imunologjik.
5. Ka ende një procedurë testimi të regjistruar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes një njoftimi IA / IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit.
2. Rezultatet e krahasimit të validimit ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.I.d) Stabiliteti

B.I.d.1 Ndryshimi në periudhën e riaftësimit / periudhës së magazinimit ose magazinimit Kushtet e substancës aktive ku nuk ka Ph. Eur. Certifikata e përshtatshmërisë që mbulon periudhën e testimit është pjesë e dosjes së aprovuar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Periudha e ritestimit / periudha e magazinimit			
1. Reduktim	1	1, 2, 3	IA
2. Zgjerimi i periudhës së testimit bazuar në shtimin ekstra të të dhënave të stabilitetit jo në përputhje me udhëzimet e ICH / VICH (*)			II
3. Zgjerimi i periudhës së magazinimit të një substance aktive biologjike / imunologjike që nuk është në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit			II
4. Zgjerimi ose futja e periudhës së riprovimit / periudhës së ruajtjes të mbështetur nga të dhënat në kohë reale		1, 2, 3	IB
b) Kushtet e magazinimit			
1. Ndryshimi në ruajtje më kufizuese Kushtet e substancës aktive	1	1, 2, 3	IA
2. Ndryshimi në magazinim kushtet e substancave aktive biologjike / imunologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll të miratuar aktualisht të stabilitetit			II
3. Ndryshimi në kushtet e ruajtjes së substancës aktive		1, 2, 3	IB
c) Ndryshoni në një protokoll të miratuar të stabilitetit	1, 2	1, 4	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.
2. Ndryshimet nuk kanë të bëjnë me zgjerimin e kritereve të pranimi në parametrat e testuar, heqjen e stabilitetit që tregon parametrat ose reduktimin e frekuencës së testimit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit). Kjo duhet të përmbajë rezultatet e studimeve të përshtatshme të stabilitetit në kohë reale,

të kryera në përputhje me udhëzimet përkatëse të stabilitetit për të paktën dy (tre për produktet medicinale biologjike) pilot ose grupet e shkallës së prodhimit të substancës aktive në materialin e paketimit të autorizuar dhe që mbulojnë kohëzgjatjen e kërkesës së periudhës së testimit ose kushteve të ruajtjes së kërkuar.

2. Konfirmimi se studimet e stabilitetit janë bërë në protokollin e miratuar aktualisht. Studimet duhet të tregojnë se specififikimet përkatëse të akorduara janë ende të përmbushura.
3. Kopje e specifikimeve të miratuara të substancës aktive.
4. Arsyeimi për ndryshimet e propozuara.

(*) Shënim: Periudha e ritestimit nuk është e aplikueshme për substancën aktive biologjike / imunologjike.

B.I.e) Hapësirat e dizajnit dhe protokollat e menaxhimit të ndryshimeve pas miratimit

B.I.e.1 Futja e një hapësire të re të projektimit ose zgjerimi i hapësirës së projektuar të miratuar për substancën aktive, në lidhje me:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Një operacion njësie në procesin e prodhimit të substancës aktive duke përfshirë kontrollet e procesit rezultues dhe / ose procedurat e testimit		1, 2, 3	II
b) Procedurat e testimit për fillimin e materialeve / reagentëve / të ndërmjetmeve dhe/ose substancës aktive		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

1. Hapësira e dizajnit është zhvilluar në përputhje me udhëzimet përkatëse shkencore evropiane dhe ndërkombëtare. Duhet të studiohen rezultatet e studimit të produktit, procesit dhe zhvillimit analitik (p.sh. ndërveprimi i parametrave të ndryshëm që formojnë hapësirën e dizajnit, duke përfshirë vlerësimin e rrezikut dhe studimet multivariate, sipas rastit) duke treguar aty ku është e rëndësishme që një kuptim sistematik mekanik i attributeve materiale dhe parametrave të procesit Atributet kritike të cilësisë së substancës aktive janë arritur.
2. Përshkrimi i hapësirës së Projektimit në format tabelë, duke përfshirë variablat (atributet materiale dhe parametrat e procesit, sipas rastit) dhe vargjet e tyre të propozuara.
3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit).

B.I.e.2 Futja e një protokollit të menaxhimit të ndryshimit pas miratimit në lidhje me substancën aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

1. Përshkrimi i detajuar për ndryshimin e propozuar.
2. Ndryshoni protokollin e menaxhimit në lidhje me substancën aktive¹.
3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.

B.I.e.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me substancën aktive	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Fshirja e protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që lidhet me substancën aktive nuk është rezultat i ngjarjeve të papritura ose rezultateve të specifikuara gjatë zbatimit të ndryshimeve të përshkruara në protokoll dhe nuk kanë efekt në informacionin e miratuar tashmë në dosje.

Dokumentacioni

1. Arsyetimi për fshirjen e propozuar.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.

B.I.e.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve			II
b) Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll		1	IB

Dokumentacioni

1. Deklarimi se çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.

B.I.e.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse		1, 2, 3, 4	IB
c) Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik / imunologjik		1, 2, 3, 4, 5	IB

Kushtet

1. Ndryshimi i propozuar është bërë plotësisht në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.

Dokumentacioni

1. Referenca në protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
2. Deklarimi se ndryshimi është në përputhje me menaxhimin e ndryshimeve të miratuara dhe se rezultatet e studimit përmbushin kriteret e pranimin të specifikuar në protokoll. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.
3. Rezultatet e studimeve të kryera në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
4. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.

5. Kopja e specifikimeve të miratuara të substancës aktive.

B.II. PRODUKTI I PËRFUNDUAR

B.II.a) *Përshkrimi dhe përbërja*

B.II.a.1 Ndryshimi ose shtimi i shtypjeve, mbulesave ose shënimeve të tjera, duke përfshirë zëvendësimin ose shtimin e ngjyrave të përdorura për shënjimin e produktit.	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimet në shtypje, ngritje ose shënime të tjera	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}

b) Ndryshimet në linjat e shënimit / thyerjes që synojnë të ndahen në doza të barabarta		1, 2, 3	IB
---	--	---------	----

Kushtet

1. Lëshimi i produktit të përfunduar dhe fundi i specifikave të afatit të ruajtjes nuk janë ndryshuar (përveç pamjes).
2. Çdo ngjyrë duhet të përputhet me legjislacionin përkatës farmaceutik.
3. Linjat e shënimit / thyerjes nuk kanë për qëllim të ndahen në doza të barabarta.
4. Shënimet e produktit që përdoren për të dalluar pikat e forta nuk duhet të fshihen tërësisht.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë një vizatim të hollësishëm ose përshkrim me shkrim të pamjes së tanishme dhe të re dhe duke përfshirë Informacion i rishikuar i produktit sipas rastit.
2. Mostrat e produktit të përfunduar aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
- 3 Rezultatet e testeve të duhura Ph.Eur që demonstrojnë ekuivalencë në karakteristikat / dozimin e saktë.

B.II.a.2 Ndryshimi në formën ose dimensionet e formës farmaceutike	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Lëshimi i menjëhershëm i tabletave, kapsulave, supositoreve dhe vagjinaleteve	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Forma farmaceutike gastro-rezistente, lëshim i modifikuar ose i zgjatur, dhe tabletat e shënuara, të destinuara për t'u ndarë në doza të barabarta		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Shtimi i një kopmpleti të ri për një preparat radiofarmaceutik me një vëllim tjetër mbushjeje			II

Kushtet

1. Nëse është e përshtatshme, profili i shpërndarjes së produktit të riformuluar është i krahasueshëm me atë të vjetër. Për produktet medicinale bimore, ku testimi i tretjes mund të mos jetë i mundshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri në krahasim me atë të vjetër.
2. Lëshimi dhe përfundimi i specifikave të afatit të ruajtjes së produktit nuk janë ndryshuar (përveç dimensioneve).

3. Përbërja cilësore ose sasiore dhe masa mesatare mbeten të pandryshuara.
4. Ndryshimi nuk ka të bëjë me një tabletë të shënuar që ka për qëllim të ndahet në doza të barabarta.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit, duke përfshirë një vizatim të hollësishëm të situatës aktuale dhe të propozuar, dhe duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas nevojës.
2. Të dhënat e shpërbërjes krahasuese mbi të paktën një seri pilote të dimensioneve aktuale dhe të propozuara (nuk ka dallime të rëndësishme në lidhje me krahasueshmërinë, shih udhëzimin përkatës (Njeriut ose Veterinari mbi Biodisponibilitetin). Për të dhënat e shpërbërjes krahasuese të produkteve medicinale bimore mund të jenë të pranueshme.
3. Arsyeimi për mos dorëzimin e një studimi të ri të bioekvivalencës sipas udhëzimeve relevante (njerëzore ose veterinare) mbi biodisponibilitetin.

4. Mostrat e produktit të përfunduar aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
5. Rezultatet e testeve të duhura Ph.Eur që demonstrojnë ekuivalencë në karakteristikat / dozimin e saktë.

Shënim: për B.II.a.2.c), aplikantët që u rikujtohet se çdo ndryshim në 'forcën' e produktit medicinal kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjatues.

B.II.a.3 Ndryshimet në përbërjen (ekscipientet) e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimet në përbërësit e sistemit aromatizues ose ngjyrosës			
1. Shtimi, fshirja ose zëvendësimi	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Rritja ose reduktimi	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Produktet medicinale veterinare biologjike për përdorim oral, për të cilat agjenti ngjyrosës ose aromatizues është i rëndësishëm për marrjen nga speciet e kafshëve të synuara			II
b) Eksipientë të tjerë			
1. Çdo rregullim i vogël i përbërjes sasiore të produktit të përfunduar në lidhje me ekscipientët	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Ndryshime cilësore ose sasiore në një ose më shumë ekscipientë që mund të kenë një ndikim të rëndësishëm në sigurinë, cilësinë ose efikasitetin e produktit medicinal			II
3. Ndryshimi që lidhet me një produkt biologjik / imunologjik			II
4. Çdo eksipient i ri që përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilën kërkohet vlerësimi i të dhënave të sigurisë së virusit ose rrezikut të TSE			II
5. Ndryshimi që mbështetet nga një studim bioekuivalence			II
6. Zëvendësimi i një eksipienti të vetme me një eksipient të krahasueshëm me të njëjtat funksione funksionale dhe në një nivel të ngjashëm		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Kushtet

1. Asnjë ndryshim në karakteristikat funksionale të formës farmaceutike, p.sh. koha e shpërbërjes, profili i shpërbërjes.

2. Çdo rregullim i vogël i formulimit për të mbajtur peshën totale duhet të bëhet nga një eksipient që aktualisht përbën një pjesë të madhe të formulimit të produktit të përfunduar.
 3. Specifikimi i produktit të përfunduar është përditësuar vetëm në lidhje me pamjen / erën / shijen dhe nëse është e përshtatshme, fshirja e një prove identifikimi.
 4. Studimet e stabilitetit janë nisur sipas kushteve të ICH / VICH (me tregues të numrave grumbullues) dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy grupe pilote ose në shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të Aplikanti (në kohën e zbatimit për Tipin IAs
-

dhe në kohën e njoftimit për Tipit IB) dhe se profili i stabilitetit është i ngjashëm me situatën e regjistruar aktualisht. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e jashtme munden në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar). Përveç kësaj, aty ku është e rëndësishme, duhet të kryhet testimi i stabilitetit të foto-stabilitetit.

5. Çdo përbërës i ri i propozuar duhet të jetë në përputhje me direktivat përkatëse (p.sh. Direktiva 94/36 /EC e Parlamentit Evropian dhe e Këshillit ⁽¹⁾ dhe Direktiva e Komisionit 2008/128/EC ⁽²⁾ për ngjyrat për përdorim në ushqime dhe Këshillit Direktiva 88/388/EEC ⁽³⁾ për shije).

6. Çdo përbërës i ri nuk përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore, për të cilat kërkohet vlerësimi i të dhënave të sigurisë së virusit ose përputhshmëria me *Shënimin e tanishëm për udhëzimin për minimizimin e rrezikut të transmetimit të agentëve spongiformë të encefalopatorëve të kafshëve nëpërmjet produkteve medicinale të njeriut dhe veterinarë*.

7. Aty ku është e mundur, ndryshimi nuk ndikon në diferencimin midis pikave të forta dhe nuk ka ndonjë ndikim negativ në pranueshmërinë e shijes për formulimet pediatrike.
8. Profili i shpërbërjes së produktit të ri të përcaktuar në një minimum prej dy grupeve pilot është i krahasueshëm me atë të vjetër (nuk ka dallime të konsiderueshme në lidhje me krahasueshmërinë, shih udhëzimin përkatës (Udhëzime të Njeriut apo Veterinarë mbi Biodisponibilitetin). Për produktet medicinale bimore ku testimi i tretjes mund të mos jetë i mundshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri është e krahasueshme me atë të vjetër.
9. Ndryshimi nuk është rezultat i çështjeve të stabilitetit dhe / ose nuk duhet të rezultojë në shqetësime të mundshme të sigurisë, d.m.th. Diferencimin midis forcave.
10. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.
11. Për produktet medicinale veterinarë për përdorim oral, ndryshimi nuk ndikon në marrjen nga speciet e kafshëve të synuara.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë metodën e identifikimit për çdo ngjyruar të ri, ku është e përshtatshme, dhe duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.
2. Një deklaratë që ka filluar studimet e nevojshme të stabilitetit sipas kushteve ICH / VICH (me shenjë e numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe Që të dhënat në dispozicion nuk tregojnë ndonjë problem. Duhet të sigurohet gjithashtu siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
3. Rezultatet e studimeve të stabilitetit të kryera sipas kushteve të ICH / VICH, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy grupe pilot ose industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3

muajsh dhe është dhënë një siguri se këto studime Do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u ofrohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

4. Shembull i produktit të ri, aty ku është e mundur (shih Njoftimin për Kërkesat e Aplikantëve për mostrat në Shtetet Anëtare).
5. Ose një Ph Eur. Certifikata e Përshtatshmërisë për çdo përbërës të ri të kafshëve të ndjeshëm ndaj rrezikut të BSE-së ose kur është e mundur, dëshmi dokumentare që burimi specifik i materialit të rrezikut të BSE-së është vlerësuar paraprakisht nga autoriteti kompetent dhe është treguar se është në përputhje me objektin e *Shënimit aktual për Udhëzim Minimizimi i rrezikut të transmetimit të encefalopatorëve spongiformë të kafshëve nëpërmjet produkteve medicinale të njeriut dhe veterinare*. Për çdo material të tillë duhet të përfshihen informacionet e mëposhtme: Emri i prodhuesit, llojet dhe indet nga të cilat materiali është derivat, vendi i origjinës së kafshëve burimore dhe përdorimi i tij.

Për Procedurën e Centralizuar, ky informacion duhet të përfshihet në një tabelë të përditësuar të TSE-së A (dhe B, nëse është relevante).

6. Të dhëna për të demonstruar që ekscipienti i ri nuk ndërhyr me metodat e provave të specifikimit të produktit të përfunduar, nëse është e përshtatshme.
- 7 Arsyetimi për ndryshimin / zgjedhjen e ekscipienteve, etj., Duhet të jepet nga farmacistë e përshtatshme të zhvillimit (duke përfshirë aspektet e stabilitetit dhe ruajtjen antimikrobike kur është e përshtatshme).

8. Për forma të forta të dozimit, të dhënat e profilit krahasues të profilit të shpërndarjes së të paktën dy grupeve pilot të produktit të përfunduar në përbërjen e re dhe të vjetër. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.

9. 9. Arsytimi për mos dorëzimin e një studimi të ri të bioekvivalencës sipas *Shënimit aktual për Udhëzime mbi Hetimin e Biodisponibilitetit dhe Bioekvivalencës*.

10. Për barëra veterinare të destinuara për përdorim në speciet shtazore që prodhojnë ushqime, provë se ekscipienti është klasifikuar sipas Nenit 14 (2) (c) të Rregullores (EC) Nr 470/2009 ose, nëse jo, justifikimin që ekscipienti nuk ka aktivitet farmakologjik në dozën në të cilën ajo administrohet tek kafsha e synuar.

⁽¹⁾ OJ L 237, 10.9.1994, p. 13.

⁽²⁾ OJ L 6, 10.1.2009, p. 20.

⁽³⁾ OJ L 184, 15.7.1988, p. 61.

B.II.a.4 Ndryshimi në shtresën e peshës së formave të dozimit orale ose ndryshimi në peshën e kapsulave	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Forma të ngurta farmaceutike orale	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Forma farmaceutike gastro-rezistente, të modifikuara ose të zgjatura, ku veshja është një faktor kritik për mekanizmin e lirim			II

Kushtet

1. Profili i shpërbërjes së produktit të ri të përcaktuar në një minimum prej dy serive pilot është i krahasueshëm me atë të vjetër. Për produktet medicinale bimore ku testimi i tretjes mund të mos jetë i mundshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri është e krahasueshme me atë të vjetër.
2. Veshja nuk është një faktor kritik për mekanizmin e lirim.
3. Specifikimi i produktit të përfunduar është përditësuar vetëm në lidhje me peshën dhe dimensionet, nëse është e aplikueshme.
4. Studimet e stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse janë nisur me të paktën dy mostra në shkallë pilot ose në shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe sigurimin që këto studime do të jenë finalizuar. Të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.
2. Një deklaratë që ka filluar studimet e nevojshme të stabilitetit sipas kushteve ICH / VICH (me shenjë e numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe Që të dhënat në dispozicion nuk tregojnë ndonjë problem. Duhet të sigurohet gjithashtu siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar). Përveç kësaj, aty ku është e rëndësishme, duhet të kryhet testimi i stabilitetit të foto-stabilitetit.

B.II.a.5 Ndryshimi në përqendrimin e një doze të vetme, produkti total parenteral i përdorimit, ku sasia e substancës aktive për doza njësi (d.m.th. forca) mbetet e njëjtë	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			II

B.II.a.6 Fshirja e kontejnerit të tretësit / holluesve nga paketa	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
		1, 2	IB

Dokumentacioni

1. Arsyetimi për fshirjen, duke përfshirë një deklaratë në lidhje me mjetet alternative për të marrë tretësin / holluesin siç kërkohet për përdorimin e sigurt dhe efektiv të produktit medicinal.

2. Informacion i rishikuar i produktit.

B.II.b) Prodhimi

B.II.b.1 Zëvendësimi ose shtimi i një vendi prodhimi për një pjesë ose të gjithë procesin e prodhimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Vendi i paketimit dytësor	1, 2	1,3, 8	IA _{IN}
b) Vendi i paketimit primar	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Vendi ku kryhet ndonjë operacion prodhimi, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të grumbullimit dhe paketimit dytësor, për produktet medicinale biologjike /imunologjike ose për format farmaceutike të prodhuara nga proceset komplekse të prodhimit			II
d) vendi i cili kërkon një inspektim fillestar ose specifik të produktit			II
e) vendi ku ndodhen operacionet prodhuese, përveç lëshimit me grumbull, kontrollit të grumbullimit, paketimit primar dhe sekondar, për produktet medicinale jo sterile		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Vendi ku kryhet ndonjë operacion prodhimi, përveç lëshimit të grumbullimit, kontrollit të grumbullimit dhe paketimit dytësor, për produktet medicinale sterile (përfshirë ato që prodhohen aseptikisht) duke përjashtuar produktet medicinale biologjike / imunologjike		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Kushtet

1. Inspektimi i kënaqshëm në 3 vitet e fundit nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare të BE / EEA ose të një vendi ku ekziston një Marrëveshje e Njohjes së Njohurisë së Praktikës së Mirë të Prodhimit (GMP) midis vendit përkatës dhe BE-ja.
2. Vendi i autorizuar në mënyrë të përshtatshme (për të prodhuar formën ose produktin farmaceutik në fjalë).
3. Produkti në fjalë nuk është produkt steril.
4. Kur është e rëndësishme, p.sh. për pezullime dhe emulsione, është në dispozicion skema e validimit

ose validimi i prodhimit në vendin e ri është kryer me sukses sipas protokollit aktual me së paku tri seri në shkallë prodhimi.

5. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.

Dokumentacioni

1. Dëshmi se vendi i propozuar është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme për formën ose produktin farmaceutik në fjalë, d.m.th.:

Për një vend prodhimi brenda BE / EEA: një kopje të autorizimit aktual të prodhimit. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraGMP;

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku ekziston një marrëveshje operationale e njohjes reciproke të (MNjR) ndërmjet vendit përkatës dhe BE-së: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent;

Për një vend prodhimi jashtë EU/EEA, ku nuk ekziston një marrëveshje e tillë reciproke e njohjes: një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare të BE / EEA. Do të mjaftojë një referencë në bazën e të dhënave EudraGMP.

2. Kur është e rëndësishme, duhet të tregohen numrat e grumbullimit, madhësia korresponduese e grumbullit dhe data e prodhimit të grupeve (≥ 3) të përdorura në studimin e validimit dhe të paraqiten të dhënat e validimit ose protokollin e validimit (skemën) që do të dorëzohet.
3. Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë prodhuesit e produktit "të pranishëm" dhe "të propozuar" të listuara në seksionin 2.5 të formularit të aplikimit.
4. Kopje të lëshimeve të aprovuara dhe specifikave të afatit të fundit të depozitimit nëse është relevante.
5. Të dhënat e analizës së serisë për një seri prodhimi dhe dy seri pilot që simulojnë procesin e prodhimit (ose dy serive të prodhimit) dhe të dhënat krahasuese për tre seritë e fundit nga vendi i mëparshëm; të dhënat e serisë në dy grupet e ardhshme të prodhimit duhet të jenë në dispozicion sipas kërkesës ose nëse raportohen nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
6. Për formulimet gjysmë të ngurta dhe të lëngshme në të cilat substanca aktive është e pranishme në formë jo të tretur, të dhënat përkatëse të validimit duke përfshirë imazhin mikroskopik të shpërndarjes së madhësisë së grimcave dhe morfologjinë ose ndonjë teknikë tjetër të përshtatshme të imazhit.
7. i) Nëse vendi i ri i prodhimit përdor substancën aktive si një material fillestar - Një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) në vendin përgjegjës për lëshimin në seri që substanca aktive prodhohet në përputhje me udhëzimet e detajuara mbi praktikën e mira prodhuese për materialet fillestare miratuar nga Bashkimi.

ii) Përveç kësaj, nëse vendi i ri i prodhimit ndodhet brenda BE/EEA dhe përdor substancën aktive si material fillestar - Një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) i vendit të ri të prodhimit ku substanca aktive e përdorur është prodhuar në përputhje me udhëzime të detajuara mbi praktikën e mira prodhuese për materialet fillestare të miratuara nga Bashkimi.
8. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
9. Nëse vendi i prodhimit dhe vendi i paketimit primar janë të ndryshëm, kushtet e transportit dhe magazinimit në masë duhet të specifikohen dhe të vërtetohen.

Shënime:

Në rast të një ndryshimi në një vend të ri prodhimi në një vend jashtë BE/EEA pa një marrëveshje operationale të njohjes reciproke të PMP me BE, mbajtësit e autorizimit të marketingut këshillohen që të konsultohen me autoritetet kompetente përkatëse para se të bëjnë dorëzimin e njoftimit dhe Për të siguruar informacion në lidhje me çdo inspektim të mëparshëm të BE / EEA në vitet e fundit 2-3 dhe / ose çdo inspektim të planifikuar BE/EEA duke përfshirë datat e inspektimit, kategorinë e produktit të inspektuar, Autoritetin Mbikëqyrës dhe informacione të tjera relevante. Kjo do të lehtësojë rregullimin e një inspektimi PMP nga një shërbim inspektimi i një prej Shteteve Anëtare nëse është e nevojshme.

Deklaratat e PK në lidhje me substancat aktive

Mbajtësit e autorizimit të prodhimit janë të detyruar të përdorin vetëm si lëndë fillestare substancat aktive që janë prodhuar në përputhje me PMP kështu që pritet një deklaratë nga secili mbajtës i autorizimit të prodhimit që përdor substancën aktive si material fillestar. Përveç kësaj, pasi PK përgjegjës për certifikimin e grumbullimit merr përgjegjësinë e përgjithshme për secilën grumbull, një deklaratë e mëtejshme nga KP përgjegjës për certifikimin e grumbullimit pritet kur vendi i lëshimit të grumbullit është një vend tjetër nga sa më sipër.

Në shumë raste përfshihet vetëm një mbajtës i autorizimit të prodhimit dhe prandaj kërkohet vetëm një deklaratë. Sidoqoftë, kur është i përfshirë më shumë se një mbajtës i autorizimit të prodhimit dhe jo deklarata të shumëfishta, mund të jetë e pranueshme të sigurohet një deklaratë e vetme e nënshkruar nga një KP. Kjo do të pranohet me kusht që:

Deklarata e bën të qartë se është nënshkruar në emër të të gjithë PK të përfshirë.

Marrëveshjet janë mbështetur nga një marrëveshje teknike siç përshkruhet në Kapitullin 7 të Udhëzuesit të PMP dhe PK që siguron deklaratën është ajo e identifikuar në marrëveshje si marrja e përgjegjësisë specifike për pajtueshmërinë PMP të prodhuesit (eve) të substancave aktive. Shënim: këto marrëveshje janë subjekt i inspektimit nga autoritetet kompetente.

Aplikantëve u kujtohet se një person i kualifikuar është në dispozicion të një mbajtësi të autorizimit të prodhimit sipas Nenit 41 të Direktivës 2001/83/EC dhe Nenit 45 të Direktivës 2001/82/EC dhe që gjendet në BE/EEA. Prandaj deklaratat nga personeli i punësuar nga prodhuesit në vendet e treta, duke përfshirë ato që ndodhen brenda vendeve partnere të MNjR-së nuk janë të pranueshme.

Sipas nenit 46a (1) të Direktivës 2001/83/EC dhe nenit 50a (1) të Direktivës 2001/82/EC, prodhimi përfshin prodhimin, importimin, ndarjen, paketimin ose paraqitjen e plotë ose të pjesshme para se të përfshihet në një Produkti medicinal, duke përfshirë ripaketimin ose ripërpilimin siç kryhet nga një shpërndarës.

Nuk kërkohet një deklaratë për gjakun ose përbërësit e gjakut që i nënshtrohen kërkesave të Direktivës 2002/98 / KE të Parlamentit Evropian dhe të Këshillit (1).

(1) OJ L 33, 8.2.2003, p. 30.

B.II.b.2 Ndryshimi në importues, aranzhimet për çlirimin e grumbullimit dhe testimi i kontrollit të kualitetit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku bëhet kontrolli / testimi i serisë	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Zëvendësimi ose shtimi i një vendi ku zhvillohet kontrolli/testimi i serisë për një produkt biologjik / imunologjik dhe çdo metodë testimi e kryer në vend është një metodë biologjike / imunologjike			II
c) Zëvendësimi ose shtimi i një prodhuesi përgjegjës për importimin dhe / ose lëshimin e serisë			
1. Pa përfshirë kontrollin / testimin e serisë	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Duke përfshirë kontrollin / testimin e serisë	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Përfshirja e kontrollit të grumbullit / testimit për një produkt biologjik / imunologjik dhe ndonjë nga metodat e testimit të kryera në atë vend është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike			II

Kushtet

1. Prodhuesi përgjegjës për lëshimin e serisë duhet të jetë brenda BE / EEA. Të paktën një vend për lirim e grumbullit mbetet brenda BE/EEA që është në gjendje të vërtetojë testimin e produktit me qëllim të lëshimit të grumbullit brenda BE/EEA.
2. Vendi është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme.
3. Produkti nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.

4. Transferimi i metodës nga vendi i vjetër në vendin e ri ose laborator i ri testues është përfunduar me sukses.
5. Të paktën një vend kontrolli / testimi i serisë mbetet brenda BE/EEA ose në një vend ku ekziston një marrëveshje operationale dhe e përshtatshme për njohjen reciproke të MRA ndërmjet vendit përkatës dhe BE-së, që është në gjendje të kryejë testimin e produktit Për qëllimin e lëshimit të serisë brenda BE/EEA.

Dokumentacioni

1. Për një vend brenda BE/EEA: Bashkëngjitni kopjen e autorizimit të prodhimit ose nëse nuk ka autorizim për prodhim ekziston një certifikatë e pajtueshmërisë PMP e lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent.

Për një vend prodhimi jashtë EEA, ku ekziston një marrëveshje operationale e njohjes reciproke të MRA midis vendit përkatës dhe BE-së: një certifikatë GMP, lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti përkatës kompetent. Kur nuk ekziston një marrëveshje e tillë një certifikatë GMP lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga një autoritet kompetent i BE/EEA.

2. Formulari i aplikimit për variacion duhet të përshkruajë qartë prodhuesit, importuesit, kontrollin e serisë / testimit dhe vendet e lirimit të grumbulluar të produktit të 'pranishëm' dhe 'të propozuar' siç janë shënuar në seksionin 2.5 të formularit të aplikimit për autorizim të marketingut.
3. Vetëm për procedurën e centralizuar: detajet e kontaktit të personit të ri të kontaktit në BE/EEA për defektet dhe tërheqjet, nëse është e aplikueshme.
4. Një deklaratë nga personi i kualifikuar (QP) përgjegjës për certifikimin e serisë duke deklaruar se prodhuesit e substancave aktive të përmendura në autorizimin e marketingut veprojnë në përputhje me udhëzimet e hollësishme për praktikën e mira të prodhimit për materialet fillestare. Një deklaratë e vetme mund të jetë e pranueshme nën rrethana të caktuara - shih shënimin nën variacioni No B.II.b.1.

5 Amendimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

B.II.b.3 Ndryshimi në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar, duke përfshirë një ndërmjetës që përdoret në prodhimin e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Ndryshime substanciale në një proces prodhimi që mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efikasitetin e produktit medicinal			II
c) Produkti është një produkt medicinal biologjik / imunologjik dhe ndryshimi kërkon një vlerësim të krahasueshmërisë			II
d) Futja e një metode terminale sterilizimi jo standarde			II
e) Paraqitja ose rritja e mbi-moshën që përdoret për substancën aktive			II
f) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të një suspensioni ujor oral		1, 2, 4, 6, 7,8	IB

Kushtet

1. Asnjë ndryshim në profilin e papastërtisë cilësore dhe sasiore ose në vetitë fiziko-kimike.

2. Ose ndryshimi ka të bëjë me një formë dozimi orale të ngurta të lirit të menjëhershëm / solucioni oral dhe produkti medicinal në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik ose bimor;

ose ndryshimi lidhet me parametrat e procesit që në kontekstin e një vlerësimi të mëparshëm janë konsideruar të mos kenë ndikim në cilësinë e produktit të përfunduar (pavarësisht nga lloji i produktit dhe / ose forma e dozimit).

3. Parimi i prodhimit, duke përfshirë hapat e vetëm të prodhimit, mbeten të njëjta, p.sh. përpunimi i ndërmjetësuesve dhe nuk ka ndryshime në ndonjë tretës prodhimi të përdorur në proces.

4. Procesi i regjistruar aktualisht duhet të kontrollohet nga kontrollet relevante në proces dhe nuk kërkohet asnjë ndryshim (zgjerimi ose fshirja e limiteve) këtyre kontrolleve.
-

-
5. Specifikimet e produktit të përfunduar ose ndërmjetësve janë të pandryshuara.
 6. Procesi i ri duhet të çojë në një produkt identik në lidhje me të gjitha aspektet e cilësisë, sigurisë dhe efikasitetit.
 7. Studimet relevante të stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse kanë filluar me të paktën një shkallë pilot ose grumbull në shkallë industriale dhe të dhënat e stabilitetit të paktën 3 muaj janë në dispozicion të aplikantit. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'i sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA të vëllimit 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë një krahasim të drejtpërdrejtë të procesit aktual dhe procesit të ri.
 2. Për produktet gjysmë të ngurta dhe të lëngshme në të cilat substanca aktive është e pranishme në formë jo të tretur: validimi i duhur i ndryshimit duke përfshirë imazhin mikroskopik të grimcave për të kontrolluar ndryshimet e dukshme në morfologji; Të dhënat krahasuese të shpërndarjes së madhësisë me një metodë të përshtatshme.
 3. Për format e forta të dozimit: të dhënat e profilit të shpërndarjes së një grupi prodhimi përfaqësues dhe të dhënave krahasuese të tri grupeve të fundit nga procesi i mëparshëm; Të dhënat për dy grupet e ardhshme të prodhimit duhet të jenë të disponueshme sipas kërkesës ose raportohen nëse specifikohen jashtë (me veprim të propozuar). Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
 4. Arsyeimi për mos dorëzimin e një studimi të ri të bioekvivalencës sipas udhëzimeve relevante (njerëzore ose veterinarë) mbi biodisponibilitetin.
 5. Për ndryshime në parametrat e procesit që konsiderohen të mos kenë ndikim në cilësinë e produktit të përfunduar, deklarata për këtë qëllim arrihet në kontekstin e vlerësimit të rrezikut të miratuar paraprakisht.
 6. Kopja e specifikimeve të miratuara të lëshimit dhe të afatit të fundit të lëshimit.
 7. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese), në një minimum prej një seri të prodhuar për të dy procesisht të miratuar dhe të propozuar. Të dhënat e grumbullimit në dy seri tjera të prodhimit duhet të vihen në dispozicion sipas kërkesës dhe të raportohen nga mbajtësi i autorizimit të marketingut nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
 8. Deklarimi se studimet përkatëse të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH, sipas rastit (me treguesin e numrave të serisë në fjalë) dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në së paku një shkallë pilot ose seri në shkallë industriale dhe së paku 3 muaj të dhëna të kënaqshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e njoftimit dhe se profili i stabilitetit është i ngjashëm me situatën e regjistruar aktualisht. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'i sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
-

B.II.b.4 Ndryshimi në madhësinë e serisë (duke përfshirë shkallët e madhësisë së serisë) të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Deri në 10-fish në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar fillimisht	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Zvogëlimi deri në 10-fish	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një produkti medicinal biologjik / imunologjik ose ndryshimi në madhësinë e grumbullimit kërkon një studim të ri të bioekvivalencës			II
d) Ndryshimi lidhet me të gjitha format e tjera farmaceutike të prodhuara nga proceset komplekse të prodhimit			II

e) Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë së miratuar në mënyrë origjinale për forma farmaceutike me lirim të menjëhershëm (oral)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Shkalla e një produkti medicinal biologjik / imunologjik rritet / zvogëlohet pa ndryshimin e procesit (p.sh. dyfishimi i linjës)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk ndikon riprodhueshmërinë dhe / ose konsistencën e produktit.
2. Ndryshimi lidhet me format farmaceutike orale konvencionale të lirim të menjëhershëm ose me forma farmaceutike jo-sterile të bazuara në lëngje.
3. Çdo ndryshim në metodën e prodhimit dhe / ose në kontrollet në proces janë vetëm ato që nevojiten nga ndryshimi në madhësinë e grumbullimit, p.sh. përdorimi i pajisjeve me madhësi të ndryshme.
4. Ekziston skema e validimit ose validimi i prodhimit është kryer me sukses sipas protokollit aktual me së paku tre seri në madhësinë e re të propozuar të grumbullimit në përputhje me udhëzimet përkatëse.
5. Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.
6. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.
7. Madhësia e serisë është brenda intervalit dhjetëfish të madhësisë së grumbullit të parashikuar kur autorizimi i marketingut është dhënë ose pas një ndryshimi pasues nuk është rënë dakord si një variant i tipit IA.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) në një minimum prej një seri prodhimi të prodhuar për të dyja madhësitë e miratuara dhe të propozuara aktualisht. Të dhënat e serisë në dy grupet e serisë të prodhimit të ardhshëm duhet të bëhen të disponueshme sipas kërkesës dhe të raportohen nga MAH nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).
3. Kopje e specifikimeve të lëshimit të aprovuar dhe afateve të skadimit.
4. Kur është relevante, duhet të tregohen numrat e serisë, madhësia korresponduese e serisë dhe data e prodhimit të serive (≥ 3) të përdorura në studimin e validimit ose të dorëzohen protokollat (skemat) e validimit.
5. Duhet të sigurohen rezultatet e validimit
6. Rezultatet e studimeve të stabilitetit të kryera sipas kushteve të ICH/VICH, mbi parametrat përkatës

të stabilitetit, në të paktën një grup pilot ose industrial, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe një siguri është dhënë që këto studime Do të finalizohen dhe këto të dhëna do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse janë jashtë specifikimeve ose potencialisht jashtë specifikimeve në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar). Për biologjitë / imunologjitë: një deklaratë që nuk kërkohet një vlerësim i krahasueshmërisë.

B.II.b.5 Ndryshimi në testet në proces ose në kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve në proces	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i testeve dhe limiteve të reja	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Fshirja e një testi jo të rëndësishëm në proces	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

d) Fshirja e një testi në proces, i cili mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
e) Zgjerimi i limiteve të miratuara të IPC, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
f) Shtimi ose zëvendësimi i një testi në proces si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Metoda e re testuese nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë biologjike aktive (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
7. Testi në proces nuk ka të bëjë me kontrollin e një parametri kritik, p.sh.:

analizë,

papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret

në prodhim)

çdo karakteristikë kritike fizike (madhësia e grimcave, pjesa më e

madhe, densiteti i goditur, etj.) test identiteti (përveç nëse ekziston një

kontroll alternativ i përshtatshëm tashmë i pranishëm)

kontroll mikrobiologjik (nëse nuk kërkohet për formën e veçantë të dozimit)

Dokumentacioni

1. Amendamentimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
 2. Tabela krahasuese e testeve aktuale dhe të propozuara në proces dhe kufij.
 3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
 4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seri të prodhimit (3 seri të prodhimit për biologjitë, nëse nuk justifikohet ndryshe) të produktit të përfunduar për të gjitha parametrat e specifikimit.
 5. Kur është e përshtatshme, të dhënat e profilit krahasues të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në të paktën një grumbull pilot të prodhuar duke përdorur testet aktuale dhe të reja në proces. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të grumbullimit mund të jenë të pranueshme.
 - 6 Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.
 7. Arsytimi i testit të ri në proces dhe kufijtë.
-

B.II.c.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e një eksipienti	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtërngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Ndryshimi jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara			II
e) Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
f) Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) të një parametri specifikimi me metodën përkatëse të testit, si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Kur nuk ka monografi në Farmakopenë Europiane ose farmakopedën kombëtare të një Shteti Anëtar për eksipientin, një ndryshim në përshkrimin e speculimit nga shtëpia në një macopere jo zyrtare Phar ose një Farmakopee të një vendi të tretë		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike, ose një metodë që përdor një reagjent biologjik (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee)

7. Ndryshimi nuk ka të bëjë me papastërtinë gjenotoksike.

8. Parametri i specifikimit nuk ka të bëjë me kontrollin e një parametri kritik, p.sh.:

papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret në

prodhimin e ekscipientit)

çdo karakteristikë kritike fizike (madhësia e grimcave, pjesa më e madhe,

dendësia e goditur, etj.)

test identiteti (përveç nëse tashmë ekziston një kontroll alternativ i përshtatshëm)

kontroll mikrobiologjik (nëse nuk kërkohet për formën e veçantë të dozimit)

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seritë e prodhimit (3 tufa prodhimi për ekscipientet biologjikë) të ekscipientit për të gjithë parametrat e specifikimit.
5. Kur është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në të paktën një grup pilot që përmban plotësuesin që përputhet me specifikimet aktuale dhe të propozuara. të dhënat e shpërbërjes krahasuese mund të jenë të pranueshme për produktet medicinale bimore.
6. Arsytimi për mos dorëzimin e një studimi të ri bioekvivalencës sipas Udhëzimeve relevante (të Njeriut, Veterinarë) mbi Biodisponibilitetin, nëse është e përshtatshme.
7. Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.
8. Arsytimi i parametratit të ri të specifikimit dhe kufijtë.

B.II.c.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për një ekscipient	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të anovuar	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	5	1	IA
c) Ndryshim substancial ose zëvendësim i metodës biologjike / imunologjike / imunokimike të testimit ose një metode që përdor një reagjent biologjik			II
d) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		1, 2	IB

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
 2. Nuk ka pasur ndryshime në kufijtë total të papastërtisë; nuk zbulohen papastërti të reja të pakualifikuara.
-

3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
4. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopëe).
5. Një procedurë alternative testimi është tashtë e autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA/IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse është e aplikueshme).
2. Rezultatet e vlerësimit krahasues ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.II.c.3 Ndryshimi në burimin e një ekscipienti ose reagjenti me rrezik të TSE-së	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Nga materiali i rrezikut të TSE-së deri në origjinë bimore ose sintetike			
1. Për ekscipientet ose reagjentët që nuk përdoren në prodhimin e një substance aktive biologjike / imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik	1	1	IA
2. Për ekscipientet ose reagjentët e përdorur në fabrikimin e një substance aktive biologjike / imunologjike ose në një produkt medicinal biologjik / imunologjik		1, 2	IB
b) Ndryshimi ose futja e materialit të rrezikut të TSE-së ose zëvendësimi i një materiali të rrezikut të TSE nga një material i rrezikut të TSE-së, i cili nuk mbulohet nga një certifikatë TSE e përshtatshmërisë			II

Kushtet

1. Lirimi i ekscipientit dhe produktit të përfunduar dhe specifikat e afatit të ruajtjes mbeten të njëjta.

Dokumentacioni

1. Deklarata nga prodhuesi ose mbajtësi i autorizimit të marketingut të materialit që është i pastër me prejardhje bimore ose sintetike.
2. Studimi i ekuivalencës së materialeve dhe ndikimi në prodhimin e materialit përfundimtar dhe ndikimi në sjellje (p.sh. karakteristikat e shpërbërjes) të produktit të përfunduar.

B.II.c.4 Ndryshimi në sintezën ose rimëkëmbjen e një ekscipienti jo-farmakopee (kur përshkruhet në dosje) ose një ekscipient të ri	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në sintezën ose rimëkëmbjen e një ekscipienti jo-farmakopee ose një ekscipienti të ri	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Specifikimet janë prekur ose ka një ndryshim në vetitë fiziko-kimike të ekscipientit që mund të ndikojnë në cilësinë e produktit të përfunduar.			II
c) Ekscipienti është një substancë biologjike / imunologjike			II

Kushtet

1. Rruga sintetike dhe specifikimet janë identike dhe nuk ka ndryshim në profilin e papastërtisë cilësore

dhe sasiore (përfshirë tretësit e mbetur, me kusht që ato të kontrollohen në përputhje me kufijtë ICH/VICH) ose në vetitë fiziko-kimike.

2. Adjuvantët përjashtohen.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) të të paktën dy serive (shkalla minimale pilot) e ekscipientit të prodhuar sipas procesit të vjetër dhe të ri.

3. Aty ku është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar të të paktën dy grupeve (shkalla minimale pilot). Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.
4. Kopja e specifikimeve të aprovuara dhe të reja (nëse aplikohen) të ekscipientit.

B.II.d) Kontrolli i produktit të përfunduar

B.II.d.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit për produktet medicinale që i nënshtrohen Autorizimit Zyrtar të Autoritetit të Kontrollit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar si aroma dhe shija ose test identifikimi për një ngjyrosje ose aromatizues)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Ndryshimi jashtë kufijve të specifikimeve të miratuara			II
f) Fshirja e një parametri specifikimi që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit të përfunduar			II
g) Shtimi ose zëvendësimi (me përjashtim të produktit biologjik ose imunologjik) të parametrimit të specifikimit me metodën përkatëse të provës si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Azhurnimi i dosjes në përputhje me dispozitat e një monografi të përgjithshme të përditësuar të Ph Eur për produktin e përfunduar (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{IN}
i) Ph Eur. 2.9.40 Uniformiteti i njësive dozuese është futur për të zëvendësuar metodën e regjistruar aktualisht, ose Ph. Eur. 2.9.5 (Uniformiteti i masës) ose Ph. Eur. 2.9.6 (Uniformiteti i përmbajtjes)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë

e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizimin e marketingut ose procedurën e variacionit të tipit II), përveç nëse dokumentacioni mbështetës tashmë është vlerësuar dhe miratuar brenda një procedure tjetër.

2. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti e re e pakualifikuar; ndryshim në kufijtë total të papastërtisë.
 3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
 4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
-

5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
6. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik për një substancë aktive biologjike.
7. Ndryshimi nuk ka të bëjë me ndonjë papastërti (përfshirë gjenotoksikën) ose shpërbërjen.
8. Ndryshimi ka të bëjë me azhurnimin e kufijve të kontrollit mikrobial për të qenë në përputhje me Farmakopenë e tanishme dhe kufijtë e kontrollit mikrobial të regjistruar aktualisht (gjendja aktuale) janë në përputhje me gjendjen para janarit 2008 (jo harmonizuar) dhe nuk përfshijnë Çdo kontroll shtesë i specifikuar mbi kërkesat e Farmakopesë për formën e veçantë të dozimit dhe kontrollet e propozuara janë në përputhje me monografinë e harmonizuar.
9. Parametri i specifikimit ose propozimi për formën specifike të dozimit nuk ka të bëjë me një parametër kritik p.sh:

analizë,

papastërtitë (përveç nëse një tretës i veçantë definitivisht nuk përdoret në prodhimin e produktit të përfunduar) çdo karakteristikë kritike fizike (ngurtësinë ose ngërdheshmërinë për tableta të paveshura, përmasat etj.)

një test që kërkohet për formën e veçantë të dozimit në përputhje me njoftimet e përgjithshme të Ph. Eur.;

çdo kërkesë për test skip (të rastësishëm).

10. Kontrolli i propozuar është plotësisht në përputhje me Tabelën 2.9.40.-1 të Ph. Eur. 2.9.40 monografi, dhe nuk përfshin propozimin alternativ për testimin e uniformitetit të njësive të dozave sipas Variacionit të Masës në vend të Uniformitetit të Përmbajtjes kur ky i fundit është specifikuar në Tabelën 2.9.40.-1.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seri të prodhimit (3 seri të prodhimit për biologjitë, nëse nuk justifikohet ndryshe) të produktit të përfunduar për të gjitha parametrat e specifikimit

5. Kur është e përshtatshme, të dhënat e profilit të shpërndarjes krahasuese për produktin e përfunduar në të paktën një grup pilot që përputhet me specifikimet aktuale dhe të propozuara. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të grumbullimit mund të jenë të pranueshme.

6 Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.

7. Arsytimi i parametrut të ri të specifikut dhe kufijtë

(*) *Shënim:* Nuk ka nevojë të njoftohen autoritetet kompetente të një monografie të përditësuar të Farmakopesë Evropiane ose një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar në rast se referimi është bërë në 'edicionin aktual' në dosjen e një produkti medicinal të autorizuar. Kjo variacion vlen, pra, për rastet kur nuk ka referencë në monografinë e përditësuar të farmakopesë është përfshirë në dosjen teknike dhe ndryshimi është bërë për t'u referuar në versionin e përditësuar.

B.II.d.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për produktin e përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3, 4,	1,2	IA
b) Fshirja e një procedure testimi nëse një metodë alternative është tashmë e autorizuar	4	1	IA

c) Ndryshim substancial në ose zëvendësim i metodës biologjike / imunologjike / imunokimike të testimit ose një metode që përdor një reagjent biologjik ose zëvendësim të një preparati referimi biologjik që nuk mbulohet nga një protokoll i miratuar			II
d) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		1, 2	IB
e) Azhurnimi i procedurës së testimit në përputhje me monografinë e përgjithshme të përditësuar në Ph Eur.	2, 3, 4, 5	1	IA
f) Për të pasqyruar pajtueshmërinë me Ph.Eur. Dhe për të hequr referencën në metodën e vjetër të testimit të brendshëm dhe numrin e metodës së testimit (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Nuk ka pasur ndryshime në kufijtë total të papastërtisë; nuk zbulohen papastërti të reja të pakualifikuara
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër);
4. Metoda e testimit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë që përdor një reagjent biologjik (nuk përfshin metoda standarde mikrobiologjike farmakopee).
5. Procedura e testimit të regjistruar tashmë i referohet monografisë së përgjithshme të Ph. Eur. dhe çdo ndryshim është i vogël në natyrë dhe kërkon azhurnimin e dosjes teknike.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse është e aplikueshme).
2. Rezultatet e vlefshmërisë krahasuese ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe ai i propozuar janë të barasvlershme; Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

(*) Shënim: Nuk ka nevojë të njoftohen autoritetet kompetente të një monografie të përditësuar të Farmakopesë Evropiane në rast se referimi është bërë në "edicionin aktual" në dosjen e një produkti medicinal të autorizuar.

B.II.d.3 Variacionet që lidhen me futjen e lirit në kohë reale ose lirin parametrik në prodhimin e produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
--	-----------------------	------------------------------	--------------------

			II
--	--	--	-----------

B.II.e) *Sistemi i mbylljes së kontejnerit*

B.II.e.1 Ndryshimi në paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përbërja cilësore dhe sasiore			
1. Forma farmaceutike solide	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Forma farmaceutike të lëngshme gjysmë të ngurta dhe jo sterile		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike / imunologjike.			II
4. Ndryshimi lidhet me një paketë më pak mbrojtëse ku ka ndryshime të lidhura në Kushtet e ruajtjes dhe/ose reduktimin e afatit të ruajtjes.			II
b) Ndryshimi në llojin e enës ose shtimin e një ene të re			
1. Forma të forta farmaceutike gjysmë të ngurta dhe jo sterile		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Produkte medicinale sterile dhe produkte medicinale biologjike / imunologjike			II
3. Fshirja e një ene të ambalazhimit të menjëhershëm që nuk çon në fshirjen e plotë të forcës ose formës farmaceutike	4	1, 8	IA

Kushtet

1. Ndryshimi ka të bëjë vetëm me llojin e njëjtë të paketimit / kontejnerit (p.sh. blister në blister).
2. Materiali i paketimit të propozuar duhet të jetë së paku ekuivalent me materialin e miratuar në lidhje me pronat e tij përkatëse.
3. Studimet përkatëse të stabilitetit janë nisur sipas kushteve të ICH/VICH dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy grupe pilot ose shkallë industriale dhe të paktën 3 muaj të dhënat e qëndrueshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit. Megjithatë, nëse paketimi i propozuar është më rezistent sesa paketimi ekzistues, p.sh. Paketim më të trashë të flluskës, të dhënat e stabilitetit të 3 muajve ende nuk duhet të jenë në dispozicion. Këto studime duhet të finalizohen dhe të dhënat do të sigurohen menjëherë tek autoritetet kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
4. Prezantimet e mbetura të produktit duhet të jenë të përshtatshme për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA formati vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.
2. Të dhëna të përshtatshme për paketimin e ri (të dhënat krahasuese mbi përshkueshmërinë, p.sh. lagështia, për O₂, e CO₂).
3. Kur është e përshtatshme, duhet të sigurohet dëshmi se nuk ka ndonjë ndërveprim ndërmjet përmbajtjes dhe materialit të paketimit (p.sh. nuk ka migrim të përbërësve të materialit të propozuar në përmbajtje dhe asnjë humbje të komponentëve të produktit në paketim), duke

përfshirë konfirmimin se Materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse farmakopee ose legjislacionin e Unionit në materialet plastike dhe objektet në kontakt me ushqimet.

4. Një deklaratë se studimet e nevojshme të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH (me shenjën e numrave të serisë përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe Që të dhënat në dispozicion nuk tregojnë ndonjë problem. Duhet të sigurohet gjithashtu siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme apo specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).
5. Rezultatet e studimeve të stabilitetit që janë kryer sipas kushteve ICH/VICH Kushtet, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy grupe pilot ose industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe është dhënë një siguri se këto studime Do të finalizohen dhe këto të dhëna do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

-
6. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara të paketimit të menjëhershëm, nëse është e aplikueshme.
 7. Mostrat e enës / mbylljes së re aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare/ EMA).
 8. Deklarimi se madhësia e paketimeve të mbetura është / janë në përputhje me regjimin e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit dhe të përshtatshme për udhëzimet e dozimit siç janë miratuar në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.
-

Shënim: për B.II.e.1.b), aplikantëve u kujtohen se çdo ndryshim që rezulton në një "formë të re farmaceutike" kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjerues.

B.II.e.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e paketimit të menjëhershëm të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtirëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Shtimi ose zëvendësimi i një parametri të specifikimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizim të marketingut ose për një procedurë të variacionit të tipit II).
 2. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarje të papritura që dalin gjatë prodhimit.
 3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
 4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në procedurën e testimit janë të vogla.
 5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re
-

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.

2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të të dhënave të validimit, aty ku është e përshtatshme.
4. Të dhënat e analizës së serisë në dy grupe të paketimit të menjëhershëm për të gjitha parametrat e specifikimit.
5. Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se testi në proces nuk është i rëndësishëm ose se është i vjetruar.
6. Arsytimi i parametrat të ri të specifikimit dhe kufijtë.

B.II.e.3 Ndryshimi në procedurën e testimit për paketimin e menjëhershëm të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të vogla në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2, 3	1, 2	IA

b) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	5	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe studimet e validimit tregojnë se procedura e azhurnuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një kolonë ose metodë tjetër).
3. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
4. Substanca aktive / produkti i përfunduar nuk është biologjik / imunologjik.
5. Një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA/IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit.
2. Rezultatet e vlerësimit krahasues ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.II.e.4 Ndryshimi në formë ose përmasa të enës ose mbylljes (paketimi i menjëhershëm)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Produkte medicinale jo sterile	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Ndryshimi në formë ose përmasa ka të bëjë me një pjesë themelore e materialit paketues, i cili mund të ketë një ndikim të rëndësishëm në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar			II
c) Produkte medicinale sterile		1, 2, 3, 4	IB

Kushtet

1. Nuk ka ndryshim në përbërjen cilësore apo sasiore të kontejnerit.
2. Ndryshimi nuk ka të bëjë me një pjesë themelore të materialit paketues, i cili ndikon në shpërndarjen,

përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar.

3. Në rast të një ndryshimi në hapësirën e hapjes ose një ndryshim në raportin sipërfaqësor / vëllim, studimet e stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse janë nisur dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy shkallë pilot (tre për Produktet medicinale biologjike / imunologjike) ose grupet në shkallë industriale dhe së paku 3 muaj (6 muaj për produktet biologjike / imunologjike medicinale) të dhënat e stabilitetit janë në dispozicion të aplikuesit. Sigurohet se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u ofrohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet jashtë ose specifikimet e jashtme jashtë përdorimit në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA 6B për produktet veterinare, sipas rastit), duke përfshirë përshkrimin, vizatimin e detajuar dhe përbërjen e kontejnerit ose materialit të mbylljes, dhe duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

2. Mostrat e enës së re / mbylljes aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
3. Studimet e rivalidimit kryhen në rastet e produkteve sterile përfundimisht të sterilizuara. Duhet të tregohen numrat grumbull të serive të përdorura në studimet e rivlerësimit, aty ku është e aplikueshme.
4. Në rast të një ndryshimi në hapësirën e hapjes ose një ndryshim në raportin sipërfaqësor / vëllim, një deklaratë që studimet e kërkuara të stabilitetit janë nisur sipas kushteve ICH/VICH (me shenjën e numrave të serisë përkatëse) dhe që, Të dhënat minimale të kërkuara të qëndrueshme të stabilitetit ishin në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit për një njoftim të Lloji IA dhe kohën e dorëzimit të një njoftimi të Tipit IB dhe se të dhënat në dispozicion nuk tregonin ndonjë problem. Duhet gjithashtu të sigurohet siguri se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente nëse specifikimet e jashtme ose specifikimet e mundshme jashtë në fund të afatit të miratuar (me veprim të propozuar).

B.II.e.5 Ndryshimi në madhësinë e paketimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi në numrin e njësive (p.sh. tableta, ampula, etj.) në një paketë			
1. Ndryshoni brenda sferës së madhësive të paketimit të miratuara aktualisht	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Ndryshimi jashtë sferës së madhësive të paketës së miratuar aktualisht		1, 2, 3	IB
b) Fshirje e madhësisë së paketimeve	3	1, 2	IA
c) Ndryshimi në vëllimin e mbushjes së mbushjes / sterilitetit (ose me një dozë, përdorim të pjesshëm) të produkteve medicinale parenterale, përfshirë produktet medicinale biologjike / imunologjike			II
d) Ndryshimi në volumin e mbushjes / vëllimit të mbushjes së produkteve multi-dozë jo-parenterale (ose me një dozë, përdorim të pjesshëm)		1, 2, 3	IB

Kushtet

1. Madhësia e re e paketës duhet të jetë në përputhje me kohëzgjatjen e dozimit dhe trajtimit të miratuar në Përmbledhjen e Karakteristikave të Produktit.
2. Materiali primar i paketimit mbetet i njëjtë.
3. Prezantimet e mbetura të produktit duhet të jenë të përshtatshme për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në Përmbledhjen e Karakteristikës së Produktit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.
2. Arsyeimi për madhësinë e paketës së re / të mbetur, duke treguar se madhësia e re / e mbetur është / është në përputhje me regjimin e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit të miratuar në përmbledhjen e karakteristikave të produktit
3. Deklarimi se studimet e stabilitetit do të bëhen në përputhje me udhëzimet përkatëse për produktet ku mund të ndikohen parametrat e stabilitetit. Të dhënat duhet të raportohen vetëm nëse specifikimet e jashtme (me veprim të propozuar).

Shënim: për B.II.e.5.c) dhe d), aplikantëve u kujtohet se çdo ndryshim në "forcën" e produktit medicinal kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjatues.

B.II.e.6 Ndryshimi në çdo pjesë të materialit paketues (primar) që nuk është në kontakt me formularin e produktit të përfunduar (të tilla si ngjyra e kapakëve të rrokullisjes, unazat e kodit të ngjyrave në ampula, ndryshimi i mburojës së gjilpërave (përdoret plastika tjetër)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi që ndikon në informacionin e produktit	1	1	IA _{IN}
b) Ndryshimi që nuk ndikon në informacionin e produktit	1	1	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk ka të bëjë me një pjesë të materialit paketues, i cili ndikon në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit të përfunduar.

Dokumentacioni

1. Amendimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë informacionin e rishikuar të produktit sipas rastit.

B.II.e.7 Ndryshimi në furnizuesin e komponentëve të paketimit ose pajisjeve (kur përmendet në dosje)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Fshirja e një furnizuesi	1	1	IA
b) Zëvendësimi ose shtimi i një furnizuesi	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Çdo ndryshim në furnizuesit e pajisjeve “spacer” për inhalatorët me dozë të matur			II

Kushtet

1. Asnjë fshirje e komponentit ose pajisjes së paketimit.
2. Përbërja cilësore dhe sasiore e komponentëve të paketimit / pajisjes dhe specifikave të projektimit mbeten të njëjta.
3. Specifikimet dhe metoda e kontrollit të cilësisë janë të paktën ekuivalente.
4. Metoda e sterilizimit dhe kushtet mbesin të njëjta, nëse aplikohen.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit).
2. Për pajisjet për produktet medicinale për përdorim njerëzor, prova e shënjitimit të CE.

3. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara, if applicable.

B.II.f) *Stabiliteti*

B.II.f.1 Ndryshimi në kushtet e afatit të ruajtjes ose magazinimit të produktit të përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Reduktimi i afatit të ruajtjes së produktit të përfunduar			
1. Si të paketuara për shitje	1	1, 2, 3	IA _{IN}

2. Pas hapjes së parë	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Pas hollimit ose rindërtimit	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Zgjatja e afatit të ruajtjes së produktit të përfunduar			
1. Si të paketuara për shitje (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)		1, 2, 3	IB
2. Pas hapjes së parë (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)		1, 2, 3	IB
3. Pas hollimit ose rindërtimit (mbështetur nga të dhënat në kohë reale)		1, 2, 3	IB
4. Zgjatja e afatit të ruajtjes në bazë të informacionit shtesë të stabilitetit të stabilitetit nuk është në përputhje me udhëzimet e ICH / VICH (*)			II
5. Zgjatja e afatit të ruajtjes së produktit medicinal biologjik / imunologjik në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit.		1, 2, 3	IB
c) Ndryshimi në kushtet e ruajtjes për produkte medicinale biologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll të miratuar të stabilitetit			II
d) Ndryshimi i kushteve të magazinimit të produktit të përfunduar ose produktit të holluar/rikonstituuar		1, 2, 3	IB
e) Ndryshimi në një protokoll të miratuar të stabilitetit	1, 2	1, 4	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose për shkak të shqetësimeve të stabilitetit.
2. Ndryshimi nuk ka të bëjë me zgjerimin e kritereve të pranimit në parametrat e testuar, heqjen e stabilitetit duke treguar parametrat ose një reduktim në frekuencën e testimit.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit). Kjo duhet të përmbajë rezultatet e studimeve të përshtatshme të qëndrueshmërisë në kohë reale (që mbulojnë të gjithë periudhën e ruajtjes) të kryera në përputhje me udhëzimet përkatëse të stabilitetit për të paktën dy grupe pilot (1) të produktit të përfunduar në materialin e paketimit të autorizuar dhe / ose pas hapjes së parë Ose rikonstituim, sipas rastit; Aty ku është e mundur, duhet të përfshihen rezultatet e testimit të duhur mikrobiologjik.

2. Informacion i rishikuar i produktit

3. Kopja e fundit të aprovuar të periudhës së skadimit të produktit të përfunduar dhe kur është e aplikueshme, specifikimet pas hollimit / rindërtimit ose hapjes së parë.

4. Arsytimi për ndryshimet e propozuara.

(*) *Shënim:* ekstrapolimi nuk aplikohet për produktin medicinal biologjik / imunologjik.

(¹) Grumbullimet në shkallë pilot mund të pranohen me një angazhim për të verifikuar jetëgjatësinë në grupet e shkallës së prodhimit.

B.II.g.1 Futja e një hapësire të re të projektimit ose zgjerimi i hapësirës së projektuar të miratuar për produktin e përfunduar, në lidhje me:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Një ose më shumë operacione njësie në procesin e prodhimit të produktit të përfunduar duke përfshirë kontrollet në procesin e procesit dhe / ose procedurat e testimit		1, 2, 3	II
b) Procedurat e testimit për eksipientet / ndërmjetësuesit dhe / ose produktin e përfunduar.		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

- Rezultatet nga studimet e zhvillimit të produktit dhe procesit (duke përfshirë vlerësimin e rrezikut dhe studimet multivariate, sipas rastit) duke demonstruar se është arritur një kuptim sistematik mekanik i attributeve materiale dhe parametrave të procesit tek cilësitë kritike të cilësisë së produktit të përfunduar.
- Përshkrimi i hapësirës së projektimit në format tabelar, duke përfshirë variablat (atributet materiale dhe parametrat e procesit, sipas rastit) dhe vargjet e tyre të propozuara.
- Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit).

B.II.g.2 Futja e një protokollit të menaxhimit të ndryshimeve pas miratimit në lidhje me produktin e përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
		1, 2, 3	II

Dokumentacioni

- Përshkrimi i detajuar për ndryshimin e propozuar.
- Ndryshimi i protokollit të menaxhimit në lidhje me produktin e përfunduar.
- Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit).

B.II.g.3 Fshirja e një protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve në lidhje me produktin e përfunduar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

- ~~Fshirja e protokollit të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që lidhet me produktin e përfundimit nuk është rezultat i ngjarjeve të papritura ose rezultateve~~

të specifikuara gjatë zbatimit të ndryshimeve të përshkruara në protokoll dhe nuk kanë ndonjë efekt në informacionin e miratuar tashmë në dosjen.

Dokumentacioni

1. Arsyetimi për fshirjen e propozuar.
2. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.

B.II.g.4 Ndryshimet në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshime të mëdha në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve			II

b) Ndryshime të vogla në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve që nuk ndryshojnë strategjinë e përcaktuar në protokoll		1	IB
---	--	---	----

Dokumentacioni

1. Deklarimi se çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.

B.II.g.5 Zbatimi i ndryshimeve të parashikuara në një protokoll të miratuar të menaxhimit të ndryshimeve	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i ndryshimit nuk kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimit kërkon të dhëna të mëtejshme mbështetëse		1, 2, 3, 4	IB
c) Zbatimi i një ndryshimi për një produkt medicinal biologjik / imunologjik		1, 2, 3, 4, 5	IB

Kushtet

1. Ndryshimi i propozuar është bërë plotësisht në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve, i cili kërkon njoftimin e menjëhershëm pas zbatimit.

Dokumentacioni

1. Referenca në protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
2. Deklarimi se ndryshimi është në përputhje me menaxhimin e ndryshimeve të miratuara dhe se rezultatet e studimit përmbushin kriteret e pranimit të specifikuara në protokoll. Përveç kësaj, deklarimi se një vlerësim i krahasueshmërisë nuk kërkohet për produktet medicinale biologjike / imunologjike.
3. Rezultatet e studimeve të kryera në përputhje me protokollin e miratuar të menaxhimit të ndryshimeve.
4. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
5. Kopja e specifikimeve të miratuara të produktit të përfunduar.

B.II.h.1 Përditëso informacionin 'Vlerësimi i Sigurisë së Agjentëve të Rastit' (neni 3.2.A.2)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Studimet në lidhje me hapat e prodhimit u studiuan për herë të parë për një ose më shumë agjentë të rastësishëm			II
b) Zëvendësimi i studimeve të vjetruara që lidhen me hapat e fabrikimit dhe agjentët e rasteve të paraqitura në dosje			
1) me modifikimin e vlerësimit të rrezikut			II
2) pa modifikimin e vlerësimit të rrezikut		1, 2, 3	IB

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjeve duke përfshirë futjen e studimeve të reja për të hetuar aftësinë e hapave të prodhimit për të çaktivizuar / zvogëluar agjentët e rastësishëm.

2. Arsyetimi që studimet nuk e ndryshojnë vlerësimin e rrezikut.
3. Ndryshimi i informacionit të produktit (ku është e aplikueshme).

B.III MONOGRAFITË/CEP/TSE

B.III.1 Dorëzimi i një Certifikatën Ph. Eur. të përshtatshmërisë ose fshirjen të Certifikatës Ph. Eur.e përshtatshmërisë:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
Për një substancë aktive			
Për një material fillestar / reagjent / ndërmjetës që përdoret në procesin e prodhimit të substancës aktive			
Për një ekscipient			
a) Certifikata Evropiane Farmakopeike e Përshtatshmërisë me Monografi Ph Eur..			
1. Certifikatë e re nga një prodhues i miratuar tashmë	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Certifikata e përditësuar nga një prodhues i miratuar tashmë	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certifikatë e re nga një prodhues i ri (zëvendësim ose shtim)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
4. Fshirja e certifikatave (në rast se ekzistojnë certifikata të shumëfishta për material)	10	3	IA
5. Certifikatë e re për një substancë aktive jo sterile që do të përdoret në një produkt medicinal steril, ku uji përdoret në hapat e fundit të sintezës dhe materiali nuk pretendohet të jetë pa endotoksinë		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Certifikata evropiane e farmacopesë TSE për aftësinë e përshtatshme për substancën aktive / materialin fillestar / reagjentin / ndërmjetësin / ose ekscipientin			
1. Certifikatë e re për një substancë aktive nga një prodhues i ri ose një prodhues i miratuar tashmë	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Certifikatë e re për një material fillestar / reagjent / ndërmjetësues / ose plotësues nga një prodhues i ri ose një prodhues i miratuar tashmë	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certifikata e përditësuar nga një prodhues i miratuar tashmë	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA

4. Fshirja e certifikatave (në rast se ekzistojnë certifikata të shumëfishta për material)	10	3	IA
5. Certifikata e re / e përditësuar nga një prodhues i miratuar tashmë / i ri duke përdorur materiale me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilën kërkohet një vlerësim i rrezikut lidhur me kontaminimin potencial me agjentë të rastësishëm			II

Kushtet

1. Lëshimi i produktit përfundimtar dhe specifikat e afatit të ruajtjes mbeten të njëjta.
2. Specifikimet të pandryshuara (duke përjashtuar shtrëngimin) shtesë (për Ph. Eur.) për papastërtitë (përjashtuar tretëset e mbetura, me kusht që ato janë në përputhje me ICH/VICH) dhe kërkesat specifike të produktit (p.sh. profile të madhësisë së grimcave, formë polimorfike) nëse është e aplikueshme.
3. Procesi i prodhimit të substancës aktive, material fillestar / reagjent / ndërmjetës nuk përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore, për të cilat kërkohet një vlerësim i të dhënave të sigurisë virale.
4. Vetëm për substancën aktive, ajo do të testohet menjëherë para përdorimit, nëse nuk përfshihet periudha e testimit për Certifikatën e Përshtatshmërisë Ph. Eur. ose nëse të dhënat për të mbështetur një periudhë të testimit nuk janë dhënë tashmë në dosje.
5. Substanca aktive / materiali fillestar / reagjenti / ndërmjetësi / ekscipienti nuk është steril.
6. Substanca nuk përfshihet në një produkt medicinal veterinar për përdorim në llojet e kafshëve të prekshme ndaj TSE
7. Për produktet medicinale veterinare: nuk ka pasur ndonjë ndryshim në burimin e materialit.
8. Për substancat aktive bimore: rruga e prodhimit, forma fizike, tretësi i nxjerrjes dhe raporti i ekstraktit të drogës (RED) duhet të mbetet i njëjtë.
9. Nëse xhelatinina e prodhuar nga eshtrat duhet të përdoret në një produkt medicinal për përdorim parenteral, ai duhet të prodhohet vetëm në përputhje me kërkesat përkatëse të vendit.
10. Të paktën një prodhues për të njëjtën substancë mbetet në dosje.
11. Nëse substanca aktive nuk është një substancë sterile, por duhet të përdoret në një produkt medicinali steril, atëherë sipas CEP nuk duhet të përdorë ujë gjatë hapave të fundit të sintezës ose nëse duhet të merret substanca aktive të jetë i lirë nga endotoksina bakteriale.

Dokumentacioni

1. Kopja e aktuale (rifreskuar) e Certifikatës së Përshtatshmërisë Ph. Eur..
 2. Në rast të shtimit të një vendi prodhimi, Formulari i aplikimit për ndryshim duhet të përshkruajë qartë
-

prodhuesit "e pranishëm" dhe "të propozuara" siç janë shënuar në pjesën 2.5 të formularit të aplikimit.

3. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD).

4. Kur është e mundur, një dokument që siguron informacion për çdo material që përfshihet në objektin e Shënimit për *Udhëzimet për Minimizimin e Rrezikut të Transmetimit të Agjentëve të Sëmundjeve Spongiforme të Gjitarëve nëpërmjet Produkteve Medicinale të Njeriut dhe Veterinare* përfshirë ato që përdoren në prodhimin e substancës aktive / eksipient. Për çdo material të tillë duhet të përfshihen informacionet e mëposhtme: Emri i prodhuesit, llojet dhe indet nga të cilat materiali është derivat, vendi i origjinës së kafshëve burimore dhe përdorimi i tij.

Për Procedurën e Centralizuar, ky informacion duhet të përfshihet në një tabelë të përditësuar të TSE-së A (dhe B, nëse është relevante).

5. Kur është e aplikueshme, për substancën aktive, një deklaratë nga personi i kualifikuar (PK) i secilit prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit të listuar në aplikacionin ku substanca aktive përdoret si material fillestar dhe një deklaratë nga PK e secilit prej prodhuesve Mbajtësit e autorizimit të listuara në aplikacionin si përgjegjës për lirim nga grumbullimi. Këto deklarata duhet të deklarojnë se prodhuesit e substancave aktive të përmendura në aplikacion veprojnë në përputhje me udhëzimet e hollësishme për praktikën e mira prodhuese për materialet fillestare. Një deklaratë e vetme mund të jetë e pranueshme në rrethana të caktuara - shih shënimin nën ndryshimin Nr. B.II.b.1. Prodhimi i ndërmjetësve gjithashtu kërkon një deklaratë PK, ndërsa sa i përket përditësimeve të certifikatave për substancat aktive dhe ndërmjetësit, një deklaratë PK është e nevojshme vetëm në qoftë se, në krahasim me versionin e regjistruar më parë të certifikatës, ka një ndryshim në vendet aktuale të listuara të prodhimit.
6. Dëshmi të përshtatshme për të konfirmuar pajtueshmërinë e ujit të përdorur në hapat e fundit të sintezës së substancës aktive me kërkesat përkatëse mbi cilësinë e ujit për përdorim farmaceutik.

B.III.2 Ndryshimi në përputhje me Ph Eur. ose me një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi i specifikimeve të një substance të mëparshme jo farmacopale të BE-së në përputhje të plotë me Ph. Eur. ose me një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar			
1. Substanca aktive	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
2. Materiali fillestar i ekscipientit/substancës aktive	1, 2,4	1, 2, 3, 4	IA
b) Ndryshimi në përputhje me një përditësim të monografisë përkatëse të Ph. Eur. ose farmakopesë kombëtare të një Shteti Anëtar	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Ndryshimi në specifikimet nga një farmakopee kombëtare e një Shteti Anëtar në Ph. Eur.	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Kushtet

1. Ndryshimi bëhet ekskluzivisht në përputhje të plotë me farmakopenë. Të gjitha testimet në specifikim duhet të korrespondojnë me standardin farmakopeal pas ndryshimit, me përjashtim të testeve plotësuese shtesë.
2. Specifikimet shtesë të farmakopesë për vetitë specifike të produktit janë të pandryshuara (p.sh. profile të madhësisë së grimcave, forma polimorfike ose, p.sh. biokona, aggregate).
3. Nuk ka ndryshime të rëndësishme në profilin cilësor dhe sasior të papastërtive nëse specifikimet nuk shtrëngohen
4. Vlefshmëria shtesë e një metode të re ose të ndryshuar farmakopee nuk është e nevojshme
5. Për substancat aktive bimore: rruga e prodhimit, forma fizike, tretësi i nxjerrjes dhe raporti i ekstraktit të drogës (RED) duhet të mbetet i njëjtë.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Të dhënat e analizës së serisë (në një format të tabelës krahasuese) në dy seritë e prodhimit të

substancës relevante për të gjitha testet në specifikacionin e ri dhe përveç kësaj, aty ku është e përshtatshme, të dhënat e profilit krahasues të profilit të shpërndarjes për produktin e përfunduar në së paku një seri pilot. Për produktet medicinale bimore, të dhënat krahasuese të shpërbërjes mund të jenë të pranueshme.

4. Të dhëna për të demonstruar përshtatshmërinë e monografisë për të kontrolluar substancën, p.sh. një krahasim të papastërtive të mundshme me shënimin e transparencës të monografisë.

Shënim: Nuk ka nevojë të njoftohen autoritetet kompetente të një monografie të përditësuar të Farmakopesë Evropiane ose një farmakopee kombëtare të një Shteti Anëtar në rast se referimi është bërë në 'edicionin aktual' në dosjen e një produkti medicinal të autorizuar.

B.IV PAJISJET MEDICINALE

B.IV.1 Ndryshimi i nje pajisje matese ose administrimi	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje që nuk është pjesë e integruar e paketimit primar			
1. Pajisja me shenjë CE	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Pajisja pa shenjë CE vetëm për produktet veterinare		1, 3, 4	IB
3. Pajisja e distancës për inhalatorët me dozë të matur ose pajisje të tjera të cilat mund të kenë ndikim të rëndësishëm në shpërndarjen e substancës aktive në produkt (p.sh. nebulizues)			II
b) Fshirja e një pajisjeje	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Shtimi ose zëvendësimi i një pajisjeje që është pjesë e integruar e paketimit primar			II

Kushtet

1. Pajisja e propozuar matëse ose administrimi duhet të japë me saktësi dozën e kërkuar për produktin në fjalë në përputhje me dozimin e miratuar dhe rezultatet e studimeve të tilla duhet të jenë në dispozicion.
2. Pajisja e re është në përputhje me produktin medicinal.
3. Ndryshimi nuk duhet të çojë në ndryshime thelbësore të informacionit të produktit.
4. Produkti medicinal ende mund të dorëzohet me saktësi.
5. Për produktet medicinale veterinare, pajisja nuk është vendimtare për sigurinë e personit që administron produktin.
6. Pajisja medicinale nuk përdoret si tretës i produktit medicinal.
7. Nëse ka një funksion matës, shenja CE duhet të mbulojë funksionin e matjes.

Dokumentacioni

1. Amendamentimi i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit, duke përfshirë përshkrimin, vizatimin e hollësishëm dhe përbërjen e materialit të pajisjes dhe furnizuesit kur është e përshtatshme, duke përfshirë Informacionin e rishikuar të produktit sipas nevojës.
2. Dëshmi e shënimit të CE dhe nëse ka një funksion matës, prova e shënimit CE duhet gjithashtu të përfshijë numrin e 4-shifror të bllokuar.
3. Të dhëna për të treguar saktësinë, precizitetin dhe pajtueshmërinë e pajisjes.
4. Mostrat e pajisjes së re aty ku është e aplikueshme (shih NTA, Kërkesat për mostrat në Shtetet Anëtare).
5. Arsyeim për fshirjen e pajisjes.

Shënim: për B.IV.1.c), aplikantëve u kujtohen se çdo ndryshim që rezulton në një "formë të re farmaceutike" kërkon dorëzimin e një aplikacioni zgjerues.

B.IV.2 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e një pajisje matëse ose administrimi për produktet medicinale veterinare	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtrëngimi i kufijve të specifikimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit në specifikim me metodën përkatëse të provës	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Zgjerimi i limiteve të specifikimeve të miratuara, që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes			II
d) Fshirja e një parametri të specifikimit që ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të pajisjes			II
e) Shtimi i një parametri të specifikimit si rezultat i një problemi sigurie ose cilësie		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Fshirja e një parametri të specifikimit jo të rëndësishëm (p.sh. fshirja e një parametri të vjetërsuar)	1, 2	1, 2, 5	IA

Kushtet

1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për të shqyrtuar kufijtë e specifikimit (p.sh., të bëra gjatë procedurës për aplikimin për autorizimin e marketingut ose procedurën e variacionit të tipit II) përveç nëse dokumentacioni mbështetës tashmë është vlerësuar dhe miratuar brenda një procedure tjetër.
2. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve të miratuara aktualisht.
4. Procedura e testimit mbetet e njëjtë
5. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin EU-CTD ose NTA format vëllimi 6B për produktet veterinare, sipas rastit.
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe përmbledhje të të dhënave të validimit.

4. Të dhënat e analizës së serisë në dy seri të prodhimit për të gjitha testimet në specifikimet e reja.
5. Vlerësimi i arsytimit/rrezikut që tregon se parametri është i bazuar ose jo i rëndësishëm.
6. Arsytimi për parametrat e specifikimeve të reja dhe kufijtë

B.IV.3 Ndryshimi në procedurën e testimit të një pajisje matëse ose administruese për produktet medicinale veterinare	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshim i vogël në një procedurë testimi të aprovuar	1, 2	1, 2	IA

b) Ndryshime të tjera në një proces testimi (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)	1, 3	1, 2	IA
c) Fshirja e një procedure testimi nëse një procedurë testimi alternativ është tashmë i autorizuar	4	1	IA

Kushtet

1. Studime adekuate të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e testimit është të paktën ekuivalente me procedurën e mëparshme të testimit.
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë.
3. Çdo metodë e re e testimit nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo standarde ose me një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re
4. Një procedurë alternative testimi është tashmë e autorizuar për parametrat e specifikimit dhe kjo procedurë nuk është shtuar përmes njoftimit IA/IA (IN).

Dokumentacioni

1. Amendamenti i seksioneve përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin BE-CTD ose formatin NTA vëllimi 6B për produktet veterinarë, sipas rastit), duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike dhe një përmbledhje të të dhënave të validimit.
2. Rezultatet e vlerësimit krahasues ose nëse rezultatet e analizës krahasuese të justifikuara tregojnë se testi aktual dhe propozimi janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk është e zbatueshme në rast të shtimit të një procedure të re testimi.

B.V. NDRYSHIMET NDAJ AUTORIZIMIT TË MARKETINGUT QË REZULTOJNË NGA PROCEDURAT

TJERA RREGULLATIVE S B.V.a) *SMP/VAMF*

B.V.a.1 Përfshirja e një dosjeje të re, të përditësuar ose të ndryshuar të Master Plasma në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e fazës 2 të SMP)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përfshirja e parë e një skedari Master Plasma të ri që prek pronat e produktit të përfunduar			II
b) Përfshirja e parë e një skedari të ri Master të Plasma nuk ndikon në vetitë e produktit të përfunduar		1, 2, 3, 4	IB
c) Përfshirja e një skedari Master Plasma të azhurnuar / të ndryshuar kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		1, 2, 3, 4	IB

d) Përfshirja e një skedari Master Plasma të azhurnuar / të ndryshuar kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
---	---	------------	------------------

Kushtet

1. Dokumenti Master Plasma i përditësuar ose i ndryshuar i është dhënë një certifikatë e përputhshmërisë me legjislacionin e Unionit në përputhje me Aneksin I të Direktivës 2001/83/EC.

Dokumentacioni

1. Deklarimi se Certifikata e SMP dhe Raporti i Vlerësimit janë plotësisht të zbatueshme për produktin e autorizuar, mbajtësi i SMP ka ofruar Certifikatën e SMP, Raportin e Vlerësimit dhe dosjen e SMP-së të AM (ku MAM është ndryshe nga mbajtësi i SMP), Certifikata SMP dhe Raporti i Vlerësimit zëvendësojnë dokumentacionin e mëparshëm të SMP për këtë Autorizim Marketingu.

-
2. Certifikata e SMP dhe Raporti i Vlerësimit.
 3. Një deklaratë e ekspertëve që përshkruan të gjitha ndryshimet e paraqitura me SMP të certifikuar dhe vlerësimin e ndikimit të tyre potencial në produktet e përfunduara duke përfshirë vlerësimet e rrezikut specifik të produktit.
 4. Formulari i aplikimit të vaiacionit duhet të përshkruajë në mënyrë të qartë certifikatën "e pranishme" dhe "e propozuar" EMA SMP (numri i kodit) në dosjen MA. Kur është e aplikueshme, formulari i aplikimit për ndryshim duhet të tregojë qartë të gjitha SMP-të e tjera të cilave u referohet produkti medicinal edhe nëse ato nuk janë objekt i aplikimit.

B.V.a.2 Përfshirja e një dosjeje të re, të azhurnuar ose të ndryshuar të Antigjenit të Vaksinës në dosjen e autorizimit të marketingut të një produkti medicinal. (Procedura e VAMF e II-të)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Përfshirja e parë e një skedari master të re të antigjenit të vaksinës			II
b) Përfshirja e një skedari master të azhurnuar / ndryshuar të antigjenit të vaksinës, kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar		1, 2, 3, 4	IB
c) Përfshirja e një skedari master të azhurnuar / ndryshuar të antigjenit të vaksinës, kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit të përfunduar	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Kushtet

1. Azhurnimit ose ndryshimit të dokumentit Master të Antigjenit të Vaksinës i është dhënë një certifikatë e përputhshmërisë me legjislacionin e Unionit në përputhje me Aneksin I të Direktivës 2001/83/EC.

Dokumentacioni

1. Deklarimi që Raporti i VAMF dhe Raporti i Vlerësimit janë plotësisht të aplikueshme për produktin e autorizuar, mbajtësi i VAMF-it ka dorëzuar në dosjen e VAMF-it, Raportin e Vlerësimit dhe dosjen VAMF te MAM (ku MAM është i ndryshëm nga mbajtësi i VAMF) Raporti i Vlerësimit zëvendëson dokumentimin e mëparshëm të VAMF për këtë Autorizim Marketingu.
2. VAMF Certifikata dhe Raporti i Vlerësimit.
3. Një deklaratë e ekspertëve që përshkruan të gjitha ndryshimet e paraqitura me VAMF të certifikuar dhe vlerësimin e ndikimit të tyre të mundshëm në produktet e përfunduara duke përfshirë vlerësimet e rrezikut specifik të produktit.
4. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë qartë 'VAMF EMA Certificate (numri i kodit) 'të pranishëm' dhe 'të propozuar' në dosjen MA. Kur është e aplikueshme, formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të tregojë qartë edhe të gjitha VAMF-të e tjera të cilave u referohet produkti medicinal edhe nëse ato nuk janë objekt i aplikimit.

B.V.b) *Referimi*

B.V.b.1 Azhurnimi i dosjes së cilësisë me qëllim të zbatimit të rezultatit të një procedure referimi të Bashkimit	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi zbaton rezultatin e referimit	1	1, 2	IA_{IN}
b) Harmonizimi i dosjes së cilësisë nuk ishte pjesë e referimit dhe azhurnimi ka për qëllim harmonizimin e tij			II

Kushtet

1. Rezultati nuk kërkon vlerësim të mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit për ndryshim: Një referencë ndaj vendimit të Komisionit në fjalë.
2. Ndryshimet e paraqitura gjatë procedurës së referimit duhet të theksohen qartë në parashtresë.

C. SIGURIA, EFIKASITETI, NDRYSHIME TË FARMAKOVIGJILENCËS**C.I PRODUKTET MEDICINALE NJERËZORE DHE VETERINARE**

C.I.1 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakteristikës së Produktit, etiketimit dhe fletëpalosjes me qëllim të zbatimit të rezultatit të një procedure referimi të Bashkimit	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Produkti medicinal mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës	1	1, 2, 3	IA_{IN}
b) Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimet zbatojnë rezultatit e procedurës dhe nuk kërkohet që të dorëzohen të dhëna të reja shtesë nga MAM		1, 2, 3	IB
c) Produkti medicinal nuk mbulohet nga fushëveprimi i përcaktuar i procedurës, por ndryshimet (ndryshimet) e zbatojnë rezultatit e procedurës me të dhëna shtesë të reja të dorëzuara nga MAM		1, 3	II

Kushtet

1. Variacioni zbaton formulimin e kërkuar nga autoriteti dhe nuk kërkon dorëzimin e informatave shtesë dhe/ose vlerësimin e mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën e mbulimit të aplikacionit për ndryshim: një referencë në vendimin e Komisionit në fjalë ose në marrëveshjen e arritur nga CMDh (sipas rastit) me Përmbledhjen e Përmbledhur të Karakteristikës së Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketimit.

2. Një deklaratë që përmbledhja e propozuar e Karakteristikës së Produktit, Etiketimit dhe Fletëzës së Paketimit është identike për seksionet përkatëse të asaj që i është bashkëngjitur Vendimit të Komisionit ose marrëveshjes së arritur nga CMDh (siç është e zbatueshme).

3. Informacion i rishikuar i produktit.

C.I.2 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakterit të Produktit, Etiketimit ose Fletët e Paketës së Produkteve gjenerike / hibride / biosimile pas vlerësimit të ndryshimit të njëjtë për produktin referues	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i ndryshimeve, për të cilat nuk ka të dhëna të reja shtesë, është e nevojshme që të dorëzohet nga MAM		1, 2	IB
b) Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të bazohen më tej me të dhëna të reja shtesë që duhet të dorëzohen nga MAM (p.sh. krahasueshmëria)			II

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit të ndryshimit: Kërkesa EMA / NCA, nëse është e aplikueshme.
2. Informacion i rishikuar i produktit.

C.I.3 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakterit të Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketimit të produkteve medicinale njerëzore që synojnë të zbatojnë rezultatin e një procedure lidhur me RPPS ose PASS ose rezultatin e vlerësimit të bërë nga autoriteti kompetent sipas nenit 45 ose 46 të Rregullores (EC) Nr 1901/2006	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i formulimit të miratuar nga autoriteti kompetent	1	1, 2	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimeve që kërkojnë të provohen më tej me të dhëna të reja shtesë që duhet të dorëzohen nga MAM		2	II

Kushtet

1. Variacioni zbaton formulimin e kërkuar nga autoriteti kompetent dhe nuk kërkon dorëzimin e informatave shtesë dhe / ose vlerësimin e mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit për ndryshim: referencë në marrëveshjen / vlerësimin e autoritetit kompetent.
2. Informacion i rishikuar i produktit.

C.I.4 Ndryshimet në Përmbledhjen e Karakterit të Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketës për shkak të cilësisë së re, të dhënave paraklinike, klinike ose farmakovigilencës.	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			II

Shënim: Ky ndryshim nuk zbatohet kur të dhënat e reja janë paraqitur sipas variantit C.I.13. Në raste të tilla, ndryshimet (ndryshimet) në SMPC, etiketimi dhe / ose fletëparaqitja e paketës mbulohen nga fushëveprimi i variacionit C.I.13.

C.I.5 Ndryshimi në statusin ligjor të një produkti medicinal për produktet e autorizuar të centralizuara	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës

a) Për produkte medicinale gjenerike / hibride / biosimile pas një ndryshimi të statusit të miratuar ligjor të produktit medicinal të referencës		1, 2	IB
b) Të gjitha ndryshimet e tjera ligjore			II

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit të ndryshimit: dëshmi e autorizimit për ndryshimin e statusit ligjor (p.sh. referencë në vendimin e Komisionit në fjalë).
2. Informacion i rishikuar i produktit.

Shënim: Për Produktet e Autorizuara Nacionale të miratuara me MRP / DCP, ndryshimi i statusit ligjor duhet të trajtohet në nivel kombëtar (jo përmes një variacioni MRP).

C.I.6 Ndryshimet në treguesit terapeutikë	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Shtimi i një treguesi të ri terapeutik ose modifikimi i një miratimi			II
b) Fshirja e një treguesi terapeutik			IB

Shënim: Ku ndryshimi ndodh në kontekstin e zbatimit të rezultatit të një procedure referimi, ose - për një produkt gjenerik / hibrid / biosimilar - kur ndryshimi i njëjtë është bërë për produktin referues, zbatohen variacionet C11 dhe C12, përkatësisht.

C.I.7 Fshirja e:	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) formës farmaceutike		1, 2	IB
b) forcës		1, 2	IB

Dokumentacioni

1. Deklarimi se prezantimi i mbetur i produktit është i përshtatshëm për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.
2. Informacion i rishikuar i produktit

Shënim: Në rastet kur një formë farmaceutike ose forcë e dhënë ka marrë një autorizim të marketingut i cili është i ndarë nga autorizimi i marketingut për forma të tjera farmaceutike ose forca të forta, fshirja e të parëve nuk do të jetë një ndryshim, por tërheqja e autorizimit të marketingut.

C.I.8 Paraqitja, ose ndryshimet në, një përmbledhje të sistemit të farmakovigjilencës për produktet medicinale për përdorim njerëzor (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Paraqitja e një përmbledhje të sistemit të farmakovigjilencës, ndryshimet në QPPV (duke përfshirë detajet e kontaktit) dhe / ose ndryshimet në lokacionin Master File të Sistemit të Farmakovigjilencës (PSMF)		1, 2	IA_{IN}

Dokumentacioni

1. Përmbledhje e sistemit të farmakovigjilencës, ose azhurnimi i elementeve përkatëse (sipas rastit):
 - Dëshinë se aplikanti ka në dispozicion një person i kualifikuar përgjegjës për farmakovigjilencën dhe një deklaratë të nënshkruar nga aplikuesi për efektin që aplikanti ka mjetet e nevojshme për të përmbushur detyrat dhe përgjegjësitë e renditura në Titullin IX të Direktivës 2001/83/EC.

- Detajet e kontaktit të QPPV, Shteteve Anëtare në të cilat QPPV gjendet dhe kryen detyrat e tij/saj
- Lokacioni i PSMF

2. Numri PSMF (nëse është i disponueshëm)

Shënim: Ky variacion mbulon futjen e një PSMF pavarësisht nëse dosja teknike e AM përmban ose jo një PHSF. Pasi që baza e të dhënave të Nenit 57 të jetë funksionale, ndryshimet në QPPV, përfshirë detajet e kontaktit (numrat e telefonit dhe faksit, adresën postare dhe adresën e postës elektronike) si dhe ndryshimet në vendndodhjen e PSMF (rruga, qyteti, kodi postar, vendi) do të përditësohen në bazën e të dhënave të Nenit 57 vetëm (pa nevojën për një ndryshim).

Kur MAM shfrytëzon mundësinë për të azhurnuar informacionin e mësipërm përmes bazës së të dhënave të Nenit 57, MAM duhet të tregojë në autorizimin e marketingut që informacioni i azhurnuar i atyre veçorive të përfshihet në bazën e të dhënave.

(*) Për futjen e një sistemi të ri të farmakovigjilencës për produktet medicinale veterinare ju lutemi referojuni C.II.7.

C.I.9 Ndryshimet në një sistem ekzistues të farmakovigjilencës siç përshkruhet në përshkrimin e hollësishëm të sistemit të farmakovigjilencës (PHSF).	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Ndryshimi në detajet e kontaktit të QPPV dhe / ose QPPV dhe / ose procedura e mbështetjes	1	1	IA_{IN}
b) Ndryshimet në bazën e të dhënave të sigurisë dhe / ose marrëveshjet më të mëdha kontraktuale për përmbushjen e detyrimeve të farmakovigjilencës dhe / ose ndryshimin e vendit që i nënshtrohet aktiviteteve të farmakovigjilencës	1, 2, 3	1	IA_{IN}
c) Ndryshime të tjera në PHSF që nuk ndikojnë në funksionimin e sistemit të farmakovigjilencës (p.sh. ndryshimi i lokacionit kryesor të ruajtjes / arkivimit, ndryshimet administrative)	1	1	IA
d) Ndryshimet në një PHSF pas vlerësimit të të njëjtit PHSF në lidhje me një produkt medicinal tjetër të të njëjtit MAM	4	1, 2	IA_{IN}

Kushtet

1. Sistemi i farmakovigjilencës mbetet i pandryshuar.
2. Sistemi i bazës së të dhënave është vërtetuar (kur është e aplikueshme).
3. Transferimi i të dhënave nga sistemet e tjera të bazës së të dhënave është vërtetuar (kur është e aplikueshme).
4. Të njëjtat ndryshime në PHSF paraqiten për të gjitha produktet medicinale të të njëjtit MAM (versioni i fundit PHSF i fundit)

Dokumentacioni

1. Versioni i fundit i PHSF dhe, aty ku është e aplikueshme, versioni i fundit i shtojcës specifike të produktit. Këto duhet të përfshijnë për ndryshime në QPPV a) CV përmbledhje të QPPV të reja, b) Dëshmi për regjistrimin e QPPV EudraVigilance, dhe c) një deklaratë të re të MAM dhe QPPV lidhur me disponueshmërinë e tyre dhe mjetet për njoftimin e reaksioneve negative të nënshkruara nga QPPV

e re dhe MAM, dhe duke pasqyruar çdo ndryshim tjetër, p.sh. në tabelën e organizimit.

Kur detajet e kontaktit të QPPV dhe/ose QPPV nuk janë të përfshira në PHSF ose nuk ekzistojnë në një PHSF, nuk kërkohet dorëzimi i versionit të rishikuar të PHSF dhe duhet të jepet formulari i aplikimit.

2. Referenca e aplikimit / procedurës dhe produktit në të cilin ndryshimet janë pranuar.

Shënim: C.I.9 mbulon ndryshimet në një sistem ekzistues të farmakovigjilencës 1) për produkte medicinale veterinare dhe 2) për produktet medicinale njerëzore të cilat nuk kanë prezantuar ende një PSMF.

Shënim për a): Pasi që baza e të dhënave të Nenit 57 është funksionale, ndryshimet në QPPV, duke përfshirë detajet e kontaktit (numrat e telefonit dhe faksit, adresën postare dhe adresën e postës elektronike) mund të përditësohen vetëm përmes bazës së të dhënave të Nenit 57 (pa nevojën e një ndryshimi). Kur Shfrytëzuesi i Shfrytëzimit të Shfrytëzimit të Shfrytëzimit të mundësisë për të azhurnuar këtë informacion nëpërmjet bazës së të dhënave të Nenit 57, MAM duhet të tregojë në autorizimin e marketingut që informacioni i azhurnuar i atyre veçorive të përfshihet në bazën e të dhënave.

Shënim për d): Vlerësimi i një PHSF të paraqitur si pjesë e një MAA / Zgjatje / Variacion të ri mund të shkaktojë ndryshime në kërkesë të autoritetit kombëtar kompetent/EMA në këtë PHSF. Kur kjo ndodh, ndryshimet e njëjta mund të futen në PHSF në autorizimet e tjera të marketingut të të njëjtit MAM, duke dorëzuar një Tip (të Grupuar) variacioni IA_{IN}.

C.I.10 Ndryshimi në frekuencën dhe / ose datën e dorëzimit të raporteve periodike të përditësimit të sigurisë (RPPS) për produktet medicinale njerëzore	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Ndryshimi në frekuencën dhe / ose datën e dorëzimit të RPPS është rënë dakord nga CHMP/CMDh/NCA

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën e kërkesës së ndryshimit: Një referencë ndaj marrëveshjes së autoritetit kompetent (në rastin e autorizimeve të marketingut të dhëna sipas procedurës së centralizuar, CHMP).
2. Shpeshtësia e rishikuar dhe / ose data e dorëzimit të RPPS (për produktet medicinale të autorizuar nëpërmjet procedurës së centralizuar, duhet të sigurohet tërësia e shtojcave, përfshirë Aneksin e rishikuar II).

Shënim: Ky ndryshim zbatohet vetëm kur cikli RPPS është specifikuar në autorizimin e marketingut me mjete të tjera se një referencë në listën e datave të referimit të Bashkimit dhe ku kërkohet dorëzimi i RPPS.

C.I.11 Paraqitja ose ndryshimi i detyrimeve dhe kushteve të një autorizimi të marketingut, duke përfshirë planin e menaxhimit të rrezikut	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
a) Zbatimi i formulimit të miratuar nga autoriteti kompetent	1	1, 2	IA _{IN}
b) Zbatimi i ndryshimeve (ndryshimeve) të cilat kërkojnë të jenë të mbështetura më tej me të dhëna të reja shtesë që duhet të dorëzohen nga Shfrytëzuesi ku kërkohet vlerësim i rëndësishëm nga autoriteti kompetent (*)			II

Kushtet

1. Ndryshimet zbatojnë veprimin e kërkuar nga autoriteti dhe nuk kërkon dorëzimin e informatave shtesë dhe / ose vlerësimin e mëtejshëm.

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën e kërkesës së ndryshimit: Një referencë në vendimin përkatës të autoritetit kompetent.

2. Përditësimi i seksionit përkatës të dosjes.

Shënim: Ky variacion mbulon situatën ku ndryshimi i vetëm i futur ka të bëjë me kushtet dhe / ose detyrimet e autorizimit të marketingut, përfshirë planin e menaxhimit të rrezikut dhe kushtet dhe / ose detyrimet e autorizimeve të marketingut në rrethana të jashtëzakonshme dhe autorizim të kushtëzuar për marketing.

(*) Futja e një plani të menaxhimit të rrezikut të kërkuar nga autoriteti kompetent gjithmonë kërkon vlerësim të rëndësishëm.

C.I.12 Përfshirja ose fshirja e simbolit të zi dhe deklaratat shpjeguese për produktet medicinale në listën e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
	1	1, 2	IA _{IN}

Kushtet

1. Produkti medicinal përfshihet ose hiqet nga lista e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë (sipas rastit)

Dokumentacioni

1. Bashkangjitur në letrën përcjellëse të aplikacionit të ndryshimit: Një referencë në listën e produkteve medicinale që i nënshtrohen monitorimit shtesë
2. Informacion i rishikuar i produktit

Shënim: Ky variacion mbulon situatën ku përfshirja ose fshirja e simbolit të zi dhe deklaratat shpjeguese nuk është bërë si pjesë e një procedure tjetër rregulluese (p.sh. procedurat e ripërtëritjes ose ndryshimit që ndikojnë në informacionin e produktit).

C.I.13 Variacionet tjera që nuk mbulohen në mënyrë të veçantë diku tjetër në këtë Shtojcë që përfshijnë dorëzimin e studimeve tek autoriteti kompetent (*)	Kushtet që përmbushen	Dokumentacioni që furnizohet	Lloji i procedurës
			II

Shënim: Në rastet kur vlerësimi nga autoriteti kompetent i të dhënave të paraqitura sjell një ndryshim të Përmbledhjes së Karakteristikës së Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketimit, ndryshimi përkatës në Përmbledhjen e Karakteristikës së Produktit, Etiketimit ose Fletës së Paketës mbulohet nga ndryshimi.

Përfshirja e Deklaratës së Pajtueshmërisë të parashikuar në Nenin 28 (3) të Rregullores (KE) Nr 1901/2006 është gjithashtu e mbuluar nga ky variacion (me kusht që kërkesat e Rregullores (EC) Nr. 1901/2006 janë plotësuar).

(*) Ky variacion nuk zbatohet për variacionet që mund të konsiderohen si Lloji IB sipas parazgjedhjes nën ndonjë seksion tjetër të këtij Aneksi.
