

II

(Съобщения)

СЪОБЩЕНИЯ НА ИНСТИТУЦИИТЕ, ОРГАНИТЕ, СЛУЖБИТЕ И АГЕНЦИИТЕ НА
ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ

ЕВРОПЕЙСКА КОМИСИЯ

Насоки за данните на различните категории промени, за използване на процедурите, предвидени в глави II, IIa, III и IV от Регламент (ЕО) № 1234/2008 от 24 ноември 2008 г. на Комисията относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти, и за документите, които трябва да се представят по силата на посочените процедури

(2013/C 223/01)

Съдържание

	Страница
1. ВЪВЕДЕНИЕ	3
2. ПРОЦЕДУРНИ НАСОКИ ЗА ТРЕТИРАНЕ НА ПРОМЕНИТЕ	3
2.1. Незначителни промени от тип IA	4
2.1.1. Подаване на уведомления от тип IA	4
2.1.2. Преглед на промените от тип IA по процедурата за взаимно признаване	5
2.1.3. Преглед на промените от тип IA по изцяло националната процедура	5
2.1.4. Преглед на промените от тип IA по централизираната процедура	6
2.2. Незначителни промени от тип IB	6
2.2.1. Подаване на уведомления от тип IB	6
2.2.2. Преглед на промените от тип IB по процедурата за взаимно признаване	7
2.2.3. Преглед на промените от тип IB по изцяло националната процедура	7
2.2.4. Преглед на промените от тип IB по централизираната процедура	8
2.3. Значителни промени от тип II	8
2.3.1. Подаване на заявления от тип II	9
2.3.2. Оценка на промените от тип II по процедурата за взаимно признаване	9
2.3.3. Резултат от оценката на промените от тип II по процедурата за взаимно признаване	10
2.3.4. Оценка на промени от тип II по изцяло националната процедура	11
2.3.5. Резултат от оценка на промени от тип II по изцяло националната процедура	11
2.3.6. Оценка на промените от тип II по централизираната процедура	11

	Страница
2.3.7. Резултат от оценката на промените от тип II по централизираната процедура	12
2.4. Разширения	12
2.4.1. Подаване на заявления за разширения	12
2.4.2. Оценка на разширение по националната процедура	13
2.4.3. Оценка на разширение по централизираната процедура	13
2.5. Противогрипни ваксини за хуманна употреба	13
2.5.1. Подаване на заявления за промяна за ежегодна актуализация на заявленията за противогрипни ваксини за хуманна употреба	13
2.5.2. Оценка на промени по процедурата на взаимно признаване	14
2.5.3. Оценка на промени по изцяло националната процедура	14
2.5.4. Оценка на промени по централизираната процедура	14
2.6. Спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност	14
2.7. Декларация за съответствие според регламента за лекарствени продукти за педиатрична употреба	15
3. УКАЗАНИЯ ПО ПРОЦЕДУРАТА ЗА ПОДЕЛЯНЕ НА РАБОТАТА	15
3.1. Подаване на заявление за промяна/ени при поделение на работата	16
3.2. Оценка с поделение на работата, при която не са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура	16
3.3. Резултати от оценката по процедурата с поделение на работата, при която не са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура	16
3.4. Оценка с поделение на работата, при която са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура	17
3.5. Резултати от оценката по процедурата с поделение на работата, при която са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура	17
4. ПРИЛОЖЕНИЕ	18

1. ВЪВЕДЕНИЕ

С Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията от 24 ноември 2008 г. относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти ⁽¹⁾, (по-долу „регламент за промените“) се урежда процедурата по промяна на разрешенията за търговия. Той бе изменен с регламент (ЕС) № 712/2012 на Комисията ⁽²⁾.

Член 4, параграф 1 от регламента за промените натоварва Комисията със задачата да изготви насоки за параметрите на различните категории промени, за използването на процедурите, предвидени в глави II, IIa, III и IV от посочения регламент, както и за документацията, която се подава съгласно тези процедури.

Насоките се отнасят до измененията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти, издадени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета ⁽³⁾, Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽⁴⁾, Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽⁵⁾ и Директива 87/22/ЕИО на Съвета ⁽⁶⁾. Предназначението на насоките е да се улесни тълкуването и прилагането на регламента за промените. Те съдържат подробна информация за прилагането на съответните процедури, в това число и описание на всички значими стъпки от подаването на заявление за промяна до крайния резултат от процедурата по подаване на заявление.

Освен това, приложението към настоящите насоки съдържа подробна информация за класификацията на промените в следните категории, определени в член 2 от регламента за промените: незначителни промени от тип IA, незначителни промени от тип IB и значителни промени от тип II, и предоставя допълнителни данни, когато е целесъобразно, относно научните данни, които следва да се представят за специфични промени, и как да се документират тези данни. Приложението към настоящите насоки ще бъде редовно актуализирано, като се вземат предвид препоръките, дадени в съответствие с член 5 от регламента за измененията, както и научният и техническият прогрес.

Определенията, които се прилагат в настоящите насоки, са посочени в Директива 2001/82/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004, както и в регламента за промените. Освен това за целите на настоящите насоки титулярите на разрешения за търговия, принадлежащи към едно и също дружество майка или група от дружества, и титулярите на разрешения за търговия, които са сключили споразумения или упражняват съгласувани практики по отношение на пускането на пазара на съответния лекарствен продукт, следва да се смятат за един и същ титуляр на разрешение за търговия ⁽⁷⁾ (по-долу „титуляр“).

Когато в настоящите насоки се прави позоваване на „централизирана процедура“, последната трябва да се разбира като процедурата за издаване на разрешения за търговия, установена в

Регламент (ЕО) № 726/2004. Когато се прави позоваване на „процедура на взаимно признаване“, последната трябва да се разбира като процедурата за издаване на разрешения за търговия, установена в Директива 87/22/ЕИО, в членове 32 и 33 от Директива 2001/82/ЕО и членове 28 и 29 от Директива 2001/83/ЕО. Разрешения за търговия, издадени след препращане по силата на членове 36, 37 и 38 от Директива 2001/82/ЕО или членове 32, 33 и 34 от Директива 2001/83/ЕО, което е довело до пълна хармонизация, следва да се разглеждат също като разрешения за търговия, издадени по силата на процедурата на взаимно признаване. Когато се прави позоваване на „изцяло национална процедура“, то трябва да се разбира като процедура за издаване на разрешения от държава членка в съответствие с достиженията на правото на ЕС извън процедурата на взаимно признаване.

Под „съответни държави членки“, когато е направено такова позоваване в настоящите насоки в съответствие с член 2, параграф 6 от регламента за промените, трябва да се разбира всяка държава членка, чийто компетентен орган е издал разрешение за търговия за въпросните лекарствени продукти. Когато се прави позоваване на „заинтересовани държави членки“, под това трябва да се разбират всички съответни държави членки с изключение на референтната държава членка. Когато се прави позоваване на „компетентен национален орган“, под това трябва да се разбира органът, който е издал разрешението за търговия по силата на изцяло национална процедура.

Когато в настоящите насоки се прави позоваване на „Агенцията“, се има предвид Европейската агенция по лекарствата.

2. ПРОЦЕДУРНИ НАСОКИ ЗА ТРЕТИРАНЕ НА ПРОМЕНЕТЕ

В разрешението за търговия се определят условията, при които се разрешава търговията с даден лекарствен продукт в ЕС. Разрешението за търговия се състои от:

- i) решение за издаване на разрешение за търговия, издадено от съответния орган; както и
- ii) техническо досие, съдържащо данните, представени от заявителя в съответствие с член 12, параграф 3 и следващите членове до член 14 от Директива 2001/82/ЕО и приложение I към нея, член 8, параграф 3 и следващите членове до член 11 от Директива 2001/83/ЕО и приложение I към нея, член 6, параграф 2 и член 31, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004, или член 7 от Регламент (ЕС) № 1394/2007.

Регламентът за промените урежда процедурите за изменение на решението за издаване на разрешение за търговия и на техническото досие.

В случай на лекарствени продукти за хуманна употреба обаче, въвеждането на промени в етикетирания или в листовката с упътвания в опаковката, което не е свързано с обобщението на характеристиките на продукта, не се урежда от регламента за промените. В съответствие с член 61, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО, посочените промени се нотифицират на съответните компетентни органи и могат да се прилагат, ако компетентният орган не са изразили несъгласие в рамките на 90 дни.

⁽¹⁾ ОВ L 334, 12.12.2008 г., стр. 7.

⁽²⁾ ОВ L 209, 4.8.2012 г., стр. 9.

⁽³⁾ ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

⁽⁴⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 1.

⁽⁵⁾ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

⁽⁶⁾ ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 38.

⁽⁷⁾ ОВ C 229, 22.7.1998 г., стр. 4.

Настоящите насоки обхващат следните категории промени, определени в член 2 от регламента за промените:

- Незначителни промени от тип IA
- Незначителни промени от тип IB
- Значителни промени от тип II
- Разширения
- Спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност.

Референтната държава членка, националният компетентен орган или Агенцията ⁽¹⁾ са на разположение да отговорят на всички въпроси, които титулярите на разрешения за търговия могат да имат по отношение на предстоящо заявление за промяна. Когато е целесъобразно, може да бъде организирано обсъждане с референтната държава членка или с Агенцията преди подаването с оглед получаване на допълнителни съвети по отношение на регулаторната рамка и процедурата.

Следва да се отбележи, че когато група от промени обхваща различни видове промени, тя трябва да се подаде и да се третира в съответствие с „най-значителния“ тип промяна, включен в групата. Например група, състояща се от разширение и значителна промяна от тип II, ще се третира като заявление за разширение; група, състояща се от незначителни промени от тип IB и тип IA, ще се третира като уведомление от тип IB.

Когато в настоящите насоки се прави позоваване на подаване на уведомления или заявления за промени, броят на екземплярите, които следва да бъдат подадени, ще бъде публично оповестен за всеки тип процедура от Агенцията по отношение на централизираната процедура; от координационните групи, създадени в съответствие с член 31 от Директива 2001/82/ЕО за ветеринарни лекарствени продукти и член 27 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти за хуманна употреба (по-долу „координационна група“) по отношение на процедурата на взаимно признаване, и от националния компетентен орган по отношение на изцяло националната процедура.

Формулярът за промени в разрешението за търговия с лекарствени продукти (за хуманна употреба и за ветеринарни лекарствени продукти) се намира на следния адрес в интернет: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

Всякава информация, свързана с прилагането на дадена промяна, следва незабавно да бъде предоставяна от титуляря на разрешение за търговия при поискване от съответния орган.

2.1. Незначителни промени от тип IA

С настоящото се предоставят насоки относно прилагането на членове 7, 8, 11, 13а, 13г, 13д, 14, 17, 23 и 24 от регламента за промените по отношение на незначителните промени от тип IA.

⁽¹⁾ Когато в този контекст се прави позоваване на „референтна държава членка“, то се отнася до продукти, които са одобрени в съответствие с процедурата на взаимно признаване, когато се прави позоваване на „национален компетентен орган“, това се отнася до продукти, одобрени посредством изцяло национална процедура; а когато се прави позоваване на Агенцията, то се отнася до продукти, одобрени посредством централизираната процедура.

В регламента за промените и приложението към настоящите насоки се установява списък с изменения, които трябва да се разглеждат като незначителни промени от тип IA. При подобни незначителни промени не се изисква предварително одобрение, но титулярят трябва да подаде уведомление за тях до 12 месеца след прилагането им (процедура „направи и уведоми“). Някои незначителни промени от тип IA обаче изискват незабавно уведомяване след прилагането, за да се гарантира постоянен надзор върху лекарствения продукт.

В приложението към настоящите насоки се разясняват условията, които следва да бъдат изпълнени, за да може промяната да следва процедура на уведомяване от тип IA, и се посочва за кои незначителни промени от тип IA следва да се подава уведомление незабавно след прилагането.

2.1.1. Подаване на уведомления от тип IA

При незначителните промени от тип IA не се изисква предварително разглеждане от съответните органи преди прилагането им от страна на титуляря. Най-късно до 12 месеца обаче от датата на прилагането, титулярят трябва да подаде едновременно до всички съответни държави членки, до националния компетентен орган или до агенцията (което е целесъобразно) уведомление за съответната промяна (промени). Възможно е титулярят да включи незначителна промяна от тип IA, която не е предмет на незабавно уведомяване, при подаване на незначителна промяна от тип IA, изискваща незабавно уведомяване, или с някоя друга промяна. Следва да бъдат изпълнени условията, установени в член 7, параграф 2, букви а), б) и в), член 13г, параграф 2, буква а), б) или в) от регламента за промените (което е целесъобразно).

Титулярят може да групира няколко незначителни промени от тип IA в едно уведомление, както е установено в член 7, параграф 2 и член 13г, параграф 2 от регламента за промените. По-специално, съществуват две възможности за групиране на промените от тип IA:

- 1) титулярят може да групира няколко незначителни промени от тип IA, които се отнасят до условията на едно единствено разрешение за търговия, в едно уведомление, при условие че те се съобщават едновременно на един и същ съответен орган;
- 2) титулярят може да групира една или повече незначителни промени от тип IA, които се отнасят до условията на няколко разрешения за търговия, в едно уведомление, при условие че тези промени са едни и същи за всички разрешения за търговия и се съобщават едновременно на един и същ съответен орган.

12-месечният срок за подаване на уведомление за незначителни промени от тип IA дава на титулярите възможност да трупат промени от тип IA за своите продукти през цялата година. Подаването обаче на уведомление за промените наведнъж е възможно, само когато са изпълнени условията за групиране (едни и същи промени за всички засегнати лекарствени продукти). Поради това може да се стигне до случай, при който уведомяването за промени, приложени за срок от 12 месеца (т. нар. „годишен доклад“), налага няколко подавания на уведомление; т.е., едно, което се отнася до единична незначителна промяна от тип IA, друго, което се отнася до група от

незначителни промени от тип IA в условията на едно разрешение за търговия, и трето, което се отнася до група от незначителни промени от тип IA в условията на няколко разрешения за търговия.

Уведомлението трябва да съдържа елементите, посочени в приложение IV към регламента за промените, представени, както следва, в съответствие с формата по отношение на съответните заглавия и номерация в „Правила, уреждащи лекарствени продукти в Европейския съюз“, том 2Б, „Указания към заявителите“ (по-долу „EU-CTD“) или в съответствие с формата от „Указания към заявителите“, том 6Б (ветеринарни лекарствени продукти, когато форматът EU-CTD не е на разположение):

- придружително писмо,
- попълнен формуляр на ЕС за заявление за промяна (публикуван в „Указания към заявителите“), включително параметрите на съответното/ите разрешение/я за търговия, както и описание на всички съобщени промени заедно с датата на тяхното прилагане, което е приложимо. Когато дадена промяна е следствие на друга промяна или е свързана с такава, следва да се представи описание на връзката между тези промени в съответния раздел на формуляра на заявление,
- позоваване на кода на промяната, установен в приложението към настоящите насоки, с което се посочва, че всички условия и изисквания относно документацията са изпълнени, или, ако е приложимо, позоваване на препоръка за класификация, публикувана в съответствие с член 5 от регламента за промените, използвана за съответното заявление,
- всички документи, посочени в приложението към настоящите насоки,
- в случай че промените засягат обобщението на характеристиките на продукта, етиктирането или листовката в опаковката: преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат, както и съответните преводи. Когато цялостният вид и яснотата на външната и на непосредствената опаковка или листовката в опаковката са засегнати от незначителна промяна от тип IA, следва да се предоставят модели или образци на референтната държава членка, националния компетентен орган или Агенцията.

По отношение на промените по процедурата на взаимно признаване референтната държава членка следва допълнително да получи списъка с датите на изпращане, съдържащ номера на процедурата за промяна от тип IA, датите, на които заявленията са изпратени на всяка съответна държава членка, и потвърждение, че съответните такси са платени, както се изисква от съответните компетентни органи.

По отношение на промените по изцяло национална процедура, потвърждението, че са платени съответните такси, се изисква от националния компетентен орган.

За промени по централизираната процедура следва да бъде платена съответната такса за незначителна/и промяна/и от тип IA, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета⁽¹⁾, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

За групирани незначителни промени от тип IA, засягащи няколко разрешения за търговия от един и същ титуляр в съответствие с член 7 или член 13г от регламента за промените, следва да се подаде общо придружително писмо и формуляр на заявление, заедно с отделна придружаваща документация и преразгледана информация за продукта (ако е приложимо) за всеки съответен лекарствен продукт. Това ще даде възможност на съответните органи да актуализират досието на всяко разрешение за търговия, включено в групата, със съответната изменена или нова информация.

2.1.2. Преглед на промените от тип IA по процедурата за взаимно признаване

Референтната държава членка разглежда уведомлението от тип IA в срок от 30 дни след получаване.

До 30-ия ден референтната държава членка информира титуляря и заинтересованите държави членки за резултата от своя преглед. В случай че разрешението за търговия изисква някакво изменение на решението за издаване на разрешението за търговия, всички съответни държави членки актуализират решението за издаване на разрешение за търговия в срок от 6 месеца след получаването резултата от прегледа, изпратен от референтната държава членка, при условие че документите, необходими за изменението на разрешението за търговия, са били изпратени на съответните държави членки.

Когато една или повече незначителни промени от тип IA са подадени като част от едно уведомление, референтната държава членка уведомява титуляря коя/и промяна/промени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и вследствие на прегледа. Титулярят на разрешението за търговия следва да не прилага отхвърлената/ите промяна/ени.

Следва да се подчертае, че докато за незначителните промени от тип IA пропуските в необходимата документация при подаването на заявлението не водят непременно до незабавното отхвърляне на промяната, ако заявителят предостави липсващата документация веднага след като му бъде поискана от съответния орган, то дадена незначителна промяна от тип IA може, при някои специфични обстоятелства, да бъде отхвърлена, като в резултат на това титулярят трябва да прекрати прилагането на съответните вече приложени промени.

2.1.3. Преглед на промените от тип IA по изцяло националната процедура

Националният компетентен орган разглежда уведомлението от тип IA в срок от 30 дни след получаване.

До 30-ия ден националният компетентен орган информира титуляря за резултата от своя преглед. В случай че разрешението за търговия изисква изменение на решението за издаване на разрешението за търговия, националният компетентен орган актуализира решението за издаване на разрешение за търговия в срок от 6 месеца от датата на уведомяването на титуляря за резултата от прегледа, при условие че документите, необходими за изменението на разрешението за търговия, са били изпратени на националния компетентен орган.

Когато една или повече незначителни промени от тип IA са подадени като част от едно уведомление, националният компетентен орган уведомява титуляря коя/и промяна/ени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и вследствие на прегледа.

⁽¹⁾ ОВ L 35, 15.2.1995 г., стр. 1.

Следва да се подчертае, че докато за незначителните промени от тип IA пропуските в необходимата документация при подаването на заявлението не водят непременно до незабавното отхвърляне на промяната, ако титулярят незабавно предостави липсващата документация при поискване от съответния орган, то дадена незначителна промяна от тип IA може, при някои специфични обстоятелства, да бъде отхвърлена, като в резултат на това титулярят трябва да прекрати прилагането на съответните вече приложени промени.

2.1.4. Преглед на промените от тип IA по централизираната процедура

Агенцията разглежда уведомлението от тип IA в срок от 30 дни след получаване, без ангажиране на докладчика за въпросния продукт, назначен от Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба или от Комитета по ветеринарните лекарствени продукти. Агенцията обаче предоставя копие от уведомлението от тип IA на докладчика за информация.

До 30-ия ден Агенцията информира титуляря за резултата от своя преглед. Когато резултатът от оценката е положителен и решението за издаване на разрешение за търговия на Комисията изисква изменение, Агенцията информира Комисията, като ѝ предава подложената на преглед документация. В подобни случаи Комисията актуализира решението за издаване на разрешение за търговия най-късно до 12 месеца.

Когато една или повече незначителни промени от тип IA са подадени като част от едно уведомление, Агенцията уведомява титуляря точно коя/и промяна/промени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и вследствие на прегледа.

Следва да се подчертае, че докато за незначителните промени от тип IA пропуските в необходимата документация при подаването на заявлението не водят непременно до незабавното отхвърляне на промяната, ако титулярят незабавно предостави липсващата документация при поискване от съответния орган, то дадена незначителна промяна от тип IA може, при някои специфични обстоятелства, да бъде отхвърлена, като в резултат на това титулярят трябва да прекрати прилагането на съответните вече приложени промени.

2.2. Незначителни промени от тип IB

С настоящото се предоставят насоки относно прилагането на членове 7, 9, 11, 13б, 13г, 13д, 15, 17, 23 и 24 от регламента за промените по отношение на незначителните промени от тип IB.

В регламента за промените и в приложението към настоящите насоки се установява списък с изменения, които трябва да се разглеждат като незначителни промени от тип IB. Преди прилагането на подобни незначителни промени се изисква предварително уведомление. Титулярят трябва да изчака 30 дни, преди да приложи промяната, за да се увери, че уведомлението е сметнато за приемливо от съответните органи (процедура „уведоми, изчакай и направи“).

2.2.1. Подаване на уведомления от тип IB

Титулярят следва да подаде уведомление за незначителни промени от тип IB едновременно до всички съответни държави членки, до националния компетентен орган или до Агенцията (което е подходящо).

Титулярите могат да групират в едно единствено уведомление подаването на няколко незначителни промени от тип IB, отнасящи се до едно и също разрешение за търговия, или да групират в едно единствено уведомление подаването на една или повече незначителни промени от тип IB с други незначителни промени, отнасящи се до едно и също разрешение за търговия, при условие че това отговаря на един от случаите, изброени в приложение III към регламента за промените, или когато това е било договорено предварително с референтната държава членка или с Агенцията (което е приложимо).

В допълнение, за лекарствени продукти, разрешени по силата на изцяло национални процедури, титулярят може също да групира няколко незначителни промени от тип IB, които засягат няколко разрешения за търговия в една единствена държава членка, или една или повече незначителни промени от тип IB с други незначителни промени, които засягат няколко разрешения за търговия в една единствена държава членка, при условия че i) промените са еднакви за всички засегнати разрешения за търговия, ii) промените се подават едновременно на националния компетентен орган, и iii) националният компетентен орган предварително е дал съгласието си за групирането.

Освен това, когато една и съща незначителна промяна от тип IB или една и съща група от незначителни промени (както е обяснено по-горе), засяга няколко разрешения за търговия, притежавани от един и същ титуляр, титулярят може да подаде тези промени като едно заявление за „поделяне на работата“ (вж. раздел 3 относно „поделяне на работата“).

Уведомлението трябва да съдържа елементите, изброени в приложение IV към регламента за промените, представени, както следва, в съответствие с формата EU-CTD по отношение на съответните заглавия и номерация или в съответствие с формата от „Указания към заявителите“, том 6Б (ветеринарни лекарствени продукти, когато форматът EU-CTD не е на разположение):

— придружително писмо,

— попълнен формуляр на ЕС за заявление за промяна (публикуван в „Указания към заявителите“), включително параметрите на съответното/ите разрешение/я за търговия. Когато дадена промяна е следствие на друга промяна или е свързана с такава, следва да се представи описание на връзката между тези промени в съответния раздел на формуляра на заявление. Когато дадена промяна се смята за неклассифицирана, следва да бъде включена подробна обосновка за нейното подаване като уведомление от тип IB,

— позоваване на кода на промяната, установен в приложението към настоящите насоки, с което се посочва, че всички условия и изисквания относно документацията са изпълнени, или, ако е приложимо, позоваване на препоръка за класификация, публикувана в съответствие с член 5 от регламента за промените, използвана за съответното заявление,

— съответната документация в подкрепа на предложената промяна, включваща всички документи, посочени в приложението към настоящите насоки,

- за промените, изискани от компетентния орган в резултат на нови подадени данни, например в съответствие с условия след издаване на разрешение или в рамките на задълженията по фармакологична бдителност, към придружителното писмо следва да се приложи копие от искането,
- в случай че промените засягат обобщението на характеристиките на продукта, етиктирането или листовката в опаковката: преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат, както и съответните преводи. Когато цялостният вид и яснотата на външната и на непосредствената опаковка или листовката в опаковката са засегнати от незначителна промяна от тип IB, следва да се предоставят модели или образци на референтната държава членка, националния компетентен орган или Агенцията.

По отношение на промените по процедурата на взаимно признаване референтната държава членка следва допълнително да получи списъка с датите на изпращане, съдържащ номера на процедурата за промяна от тип IB, датите, на които заявленията са изпратени на всяка съответна държава членка, и потвърждение, че съответните такси са платени, както се изисква от съответните компетентни органи.

По отношение на промените по изцяло национална процедура, потвърждението, че са платени съответните такси, се изисква от националния компетентен орган.

За промени по централизираната процедура следва да се плати съответната такса за незначителната/ите промяна/ени от тип IB, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.2.2. Преглед на промените от тип IB по процедурата за взаимно признаване

При получаване на уведомление от тип IB то се третира, както следва:

Референтната държава членка прави проверка в срок от 7 календарни дни дали предложената промяна може да се смята за незначителна промяна от тип IB и дали уведомлението е правилно и пълно („утвърждаване“) преди началото на процедурата по оценка.

Когато се сметне, че предложената промяна не е незначителна промяна от тип IB в съответствие с приложението към настоящите насоки, или когато тя не се класифицира като незначителна промяна от тип IB в препоръка по член 5 от регламента за промените, и референтната държава членка е на мнение, че тя може да окаже значително въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт, референтната държава членка незабавно информира заинтересованите държави членки и титуляря.

Ако заинтересованите държави членки не възразят в срок от допълнителни 7 календарни дни, титулярят бива приканен да редактира заявлението си и да го допълни в съответствие с изискванията за заявление за значителна промяна от тип II. След получаване на утвърденото редактирано заявление за промяна се започва процедура за оценка от тип II (вж. раздел 2.3.2).

Ако заинтересованите държави членки не са съгласни с референтната държава членка, референтната държава членка трябва да вземе окончателното решение относно класификацията на предложената промяна след като вземе предвид получените коментари.

Когато референтната държава членка е на мнение, че предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип IB, титулярят бива информиран за резултата от утвърждаването и за началната дата на процедурата.

В рамките на 30 дни след потвърждението за получаването на валидно уведомление, референтната държава членка уведомява титуляря за резултата от процедурата. Ако референтната държава членка не е изпратила на титуляря своето мнение относно уведомлението в рамките на 30 дни след потвърждение за получаването на валидно уведомление, уведомлението се смята за допустимо.

В случай на неблагоприятен резултат титулярят може да измени уведомлението в срок от 30 дни, за да се отчетат надлежно основанията за неприемането на промяната. Ако титулярят не измени уведомлението в срок от 30 дни, както се изисква, промяната се счита за отхвърлена от всички заинтересовани държави членки.

В срок от 30 дни от получаване на измененото уведомление референтната държава членка уведомява титуляря за окончателното приемане или отхвърляне на промяната/ите от нейна страна (включително основанията за неблагоприятния резултат). Заинтересованите държави членки се уведомяват за това.

Когато група от незначителни промени са подадени като част от едно уведомление, референтната държава членка уведомява титуляря и заинтересованите държави членки коя/и промяна/ени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и в резултат на нейния преглед.

Когато е необходимо, съответните органи актуализират разрешението за търговия в срок от 6 месеца след приключване на процедурата от референтната държава членка, при условие че документите, необходими за изменението на разрешението за търговия, са били изпратени на съответните държави членки. Приетите незначителни изменения на промяна от тип IB обаче могат да бъдат прилагани, без да се чака актуализацията на разрешението за търговия.

2.2.3. Преглед на промените от тип IB по изцяло националната процедура

При получаване на уведомление от тип IB то се третира, както следва:

Националният компетентен орган прави проверка дали предложената промяна може да се смята за незначителна промяна от тип IB и дали уведомлението е правилно и пълно („утвърждаване“) преди началото на процедурата по оценка.

Когато се сметне, че предложената промяна не е незначителна промяна от тип IB в съответствие с приложението към настоящите насоки, или когато тя не се класифицира като незначителна промяна от тип IB в препоръка по член 5 от регламента

за промените, и националният компетентен орган е на мнение, че тя може да окаже значително въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт, от титуляря се изисква да преразгледа заявлението си и да го допълни в съответствие с изискванията за заявление за значителна промяна от тип II. След получаване на валидно редактирано заявление за промяна се започва процедура за оценка от тип II (вж. раздел 2.3.4).

Когато националният компетентен орган е на мнение, че предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип IB, титулярят бива информиран за резултата от утвърждаването и за началната дата на процедурата.

В рамките на 30 дни след потвърждението за получаването на валидно уведомление, националният компетентен орган уведомява титуляря за резултата от процедурата. Ако националният компетентен орган не е изпратил на титуляря своето мнение относно уведомлението в рамките на 30 дни след потвърждение за получаването на валидно уведомление, уведомлението се смята за допустимо.

В случай на неблагоприятен резултат титулярят може да измени уведомлението в срок от 30 дни, за да се отчетат надлежно основанията за неприемането на промяната. Ако титулярят не измени уведомлението в срок от 30 дни, както се изисква, промяната се счита за отхвърлена от националният компетентен орган.

В срок от 30 дни от получаване на измененото уведомление националният компетентен орган уведомява титуляря за окончателното приемане или отхвърляне на промяната/ите от негова страна (включително основанията за неблагоприятния резултат).

Когато е подадена група от незначителни промени като част от едно уведомление, националният компетентен орган уведомява титуляря на разрешението за търговия коя/и промяна/ени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и в резултат на прегледа.

Когато е необходимо, националният компетентен орган актуализира разрешението за търговия в срок от 6 месеца след приключване на процедурата, при условие че документите, необходими за изменението на разрешението за търговия, са му били изпратени. Приетите незначителни промени от тип IB обаче могат да бъдат прилагани, без да се чака актуализацията на разрешението за търговия.

2.2.4. Преглед на промените от тип IB по централизираната процедура

При получаване на уведомление от тип IB Агенцията третира уведомлението, както следва:

Агенцията проверява в срок от 7 календарни дни дали предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип IB и дали уведомлението е правилно и пълно („утвърждаване“) преди началото на процедурата по оценка.

Когато се сметне, че предложената промяна не е незначителна промяна от тип IB в съответствие с приложението към

настоящите насоки, или когато тя не се класифицира като незначителна промяна от тип IB в препоръка по член 5 от регламента за промените, и Агенцията е на мнение, че тя може да окаже значително въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт, от титуляря се изисква да преразгледа заявлението си и да го допълни в съответствие с изискванията за заявление за значителна промяна от тип II. След получаване на валидното редактирано заявление за промяна се започва процедура за оценка от тип II (вж. раздел 2.3.6).

Когато Агенцията е на мнение, че предложената промяна може да се счита за незначителна промяна от тип IB, титулярят се уведомява за резултата от утвърждаването и за началната дата на процедурата.

Докладчикът се включва в прегледа на уведомлението от тип IB.

В рамките на 30 дни след потвърждението за получаването на валидно уведомление, Агенцията уведомява титуляря за резултата от процедурата. Ако Агенцията не е изпратила на титуляря своето становище относно уведомлението в срок от 30 дни след потвърждаване на получаването на валидно уведомление, уведомлението се счита за приемливо.

В случай на неблагоприятен резултат титулярят може да измени уведомлението в срок от 30 дни, за да се отчетат надлежно основанията за неприемането на промяната. Ако титулярят не измени уведомлението в срок от 30 дни, както се изисква, уведомлението се отхвърля.

В срок от 30 дни от получаване на измененото уведомление Агенцията уведомява титуляря за окончателното приемане или отхвърляне на промяната/ите от негова страна (включително основанията за неблагоприятния резултат).

Когато се подава група от незначителни промени като част от едно уведомление, Агенцията ясно уведомява коя/и промяна/ени е/са била/и приета/и или отхвърлена/и в резултат на прегледа.

Когато становището на Агенцията е положително и промяната/промените засяга/т условията на решението на Комисията за издаване на разрешение за търговия, Агенцията информира Комисията за това, като ѝ предава съответната документация. Когато е необходимо, Комисията актуализира разрешението за търговия най-късно до 12 месеца. Приетата/ите незначителна/и промяна/ени от тип IB обаче могат да бъде/ат прилагана/и, без да се чака актуализирането на разрешението за търговия от Комисията, като одобрената/ите промяна/ени следва да бъде/ат включена/и в приложенията на всяка последваща процедура по регулиране.

2.3. Значителни промени от тип II

С настоящото се предоставят насоки относно прилагането на членове 7, 10, 11, 13, 13в, 13г, 13д, 16, 17, 23 и 24 от регламента за промените по отношение на значителните промени от тип II.

В регламента за промените и в приложението към настоящите насоки се установява списък с изменения, които трябва да се разглеждат като значителни промени от тип II. За прилагането на подобни значителни промени се изисква получаването на предварително одобрение от съответния орган.

2.3.1. Подаване на заявления от тип II

Титулярят следва да подаде уведомление за значителни промени от тип II едновременно до всички съответни държави членки, до националния компетентен орган или до Агенцията (което е подходящо).

Титулярите могат да групират в едно-единствено уведомление подаването на няколко значителни промени от тип II, отнасящи се до едно и също разрешение за търговия, или да групират в едно единствено уведомление подаването на една или повече значителни промени от тип II с незначителни промени, отнасящи се до едно и също разрешение за търговия, при условие че това отговаря на един от случаите, изброени в приложение III към регламента за промените, или когато това е било договорено предварително с референтната държава членка, с националния компетентен орган или с Агенцията (което е приложимо).

Освен това, за лекарствени продукти, разрешени по силата на изцяло национални процедури, титулярят може също да групира няколко значителни промени от тип II, които засягат няколко разрешения за търговия в една единствена държава членка, или една или повече значителни промени от тип II с незначителни промени, които засягат няколко разрешения за търговия в една единствена държава членка, при условие че: i) промените са еднакви за всички засегнати разрешения за търговия, ii) промените се подават едновременно на националния компетентен орган, и iii) националният компетентен орган предварително е дал съгласието си за групирането.

Освен това, когато една и съща значителна промяна от тип II или една и съща група от промени (както е обяснено по-горе), засяга няколко разрешения за търговия, притежавани от един и същ титуляр, титулярят може да подаде тези промени като едно заявление за „поделение на работата“ (вж. раздел 3 относно „поделение на работата“).

Заявлението трябва да съдържа елементите, изброени в приложение IV към регламента за промените, представени, както следва, в съответствие с формата EU-CTD по отношение на съответните заглавия и номерация или в съответствие с формата от „Указания към заявителите“, том 6Б (ветеринарни лекарствени продукти, когато форматът EU-CTD не е на разположение):

- придружително писмо,
- попълнения формуляр за заявление за промяна на ЕС (публикуван в Указанията към заявителите), включително параметрите на съответното/ите разрешение/я за търговия. Когато дадена промяна е следствие на друга промяна или е свързана с такава, следва да се представи описание на връзката между тези промени в съответния раздел на формуляра на заявление,
- позоваване на кода на промяната, установен в приложението към настоящите насоки, с което се посочва, че всички

условия и изисквания относно документацията са изпълнени, или, ако е приложимо, позоваване на препоръка за класификация, публикувана в съответствие с член 5 от регламента за промените, използвана за съответното заявление,

- данни в подкрепа на предложената/ите промяна/ени,
- актуализация или добавка към обобщенията относно качеството, неклинични обзори и клинични обзори (или експертни доклади за ветеринарни лекарствени продукти), както е приложимо. Когато се представят доклади от неклинични или клинични изследвания, дори ако е само един, съответното/ите му/им обобщение/я следва да бъде/ат включени в модул 2,
- за промените, изискани от компетентния орган в резултат на нови подадени данни, например в съответствие с условия след издаване на разрешение или в рамките на задълженията по фармакологична бдителност, към придружителното писмо следва да се приложи копие от искането,
- в случай на промени, които засягат обобщението на характеристиките на продукта, етикетирането или листовката в опаковката — преразгледаната информация за продукта, представена в подходящ формат, както и съответните преводи. Когато цялостният вид и яснотата на външната и на непосредствената опаковка или листовката в опаковката са засегнати от значителна промяна от тип II, следва да се представят модели или образци на референтната държава членка, националния компетентен орган или Агенцията.

По отношение на промените по процедурата на взаимно признаване референтната държава членка следва допълнително да получи списъка с датите на изпращане, съдържащ номера на процедурата за промяна от тип II, датите, на които заявленията са изпратени на всяка съответна държава членка, и потвърждение, че съответната такса е платена, както се изисква от съответните компетентни органи.

По отношение на промените по изцяло националната процедура потвърждението, че са платени съответните такси, се изисква от националния компетентен орган.

По отношение на промени по централизираната процедура следва да бъде платена съответната такса за промяна/ени от тип II, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.3.2. Оценка на промените от тип II по процедурата за взаимно признаване

При получаване на заявление от тип II референтната държава членка третира заявлението, както следва:

Ако заявлението е подадено едновременно до всички съответни държави членки и съдържа елементите, изброени в точка 2.3.1, референтната държава членка потвърждава получаването на валидно заявление за значителна промяна от тип II. Процедурата започва от деня на потвърждаването на получаването на валидно заявление от референтната държава членка. При започване на процедурата титулярят и заинтересованите държави членки се уведомяват за графика.

Като общо правило, за значителните промени от тип II се предвижда 60-дневен период за оценяване. Периодът може да бъде намален от референтната държава членка с оглед на спешния характер на въпроса, по-специално по отношение на безвредността, или може да бъде удължен от нея до 90 дни за промените, изброени в част I от приложение V към регламента за промените, или за групи промени в съответствие с член 7, параграф 2, буква в) от регламента за промените. По отношение на промените във ветеринарни лекарствени продукти, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените, се предвижда 90-дневен период.

Референтната държава членка изготвя проект на доклад за оценка и решение относно заявлението в съответствие със съобщения график и го предава на заинтересованите държави членки за коментари, както и на титуляря — за информация. Заинтересованите държави членки изпращат на референтната държава членка своите коментари в рамките на срока, посочен в графика.

В рамките на периода за оценяване референтната държава членка може да поиска от титуляря на разрешението за търговия да предостави допълнителна информация. Искането за допълнителна информация се изпраща на титуляря заедно с график, в който е посочена датата, до която титулярят трябва да представи исканите данни и, когато е целесъобразно, удължения период за оценка. Като правило, удължаването е с продължителност един месец. За по-дълъг период титулярят следва да изпрати обосновано искане до референтната държава членка за съгласие.

Процедурата временно се прекратява до получаване на допълнителната информация. Оценката на отговорите може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, които титулярят е трябвало да предостави.

След получаване на отговор от заявителя референтната държава членка финализира проекта на доклада за оценка и решението по заявлението и го предава на заинтересованите държави членки за коментар, а също и на титуляря — за информация.

2.3.3. Резултат от оценката на промените от тип II по процедурата за взаимно признаване

До края на периода за оценяване референтната държава членка финализира доклада за оценка и решението си по заявлението, и ги изпраща на заинтересованата държава членка.

До 30 дни след получаване на доклада за оценка и решението заинтересованите държави членки признават решението и уведомяват за това референтната държава членка, освен ако не бъде идентифициран потенциален сериозен риск за общественото здраве или потенциален сериозен риск за здравето на хората или животните или за околната среда (в случай на ветеринарни лекарствени продукти), който не позволява на някоя държава членка да признае решението на референтната държава членка. Държава членка, която в рамките на 30 дни след получаването на доклада за оценка и решението на референтната държава членка установи такъв потенциален сериозен риск, трябва да уведоми референтната държава членка и да представи подробно становище за основанията за позицията си.

Референтната държава членка отнася заявлението до съответните координационни групи за прилагане на член 33, параграфи 3, 4

и 5 от Директива 2001/82/ЕО или член 29, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/83/ЕО по отношение на въпроса, по който има несъгласие, и уведомява титуляря и заинтересованите държави членки за това. Титулярят не е оправомощен да започва процедура на препращане.

Когато заявление, засягащо група промени, което съдържа поне една промяна от тип II, е препратено до координационната група, решението за промените, които не са обхванати от процедурата на препращане, временно се забавя, докато не завърши процедурата на препращане (тя може да включва препращане до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба в съответствие с членове 32—34 от Директива 2001/83/ЕО, или до Комитета по ветеринарни лекарствени продукти по силата на членове 36—38 от Директива 2001/82/ЕО). Координационната група и евентуално Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитетът по ветеринарните лекарствени продукти разглеждат обаче само промяна/промените, по отношение на която/които е идентифициран потенциален сериозен риск за здравето на хората или животните или за околната среда, а не цялата група.

Референтната държава членка уведомява заинтересованите държави членки и титуляря за одобрението или отхвърлянето на промяната/ените (включително основанията за неблагоприятния резултат). Когато няколко промени от тип II или група от промени от тип II и други, незначителни промени, са подадени в едно заявление, референтната държава членка уведомява заявителя и заинтересованите държави членки коя/и промяна/и е/са била/и приета/и или отхвърлена/и. Титулярят може да извади промени от заявлението за група промени, докато трае процедурата (преди окончателното приемане на оценката от референтната държава членка).

След като бъде съобщено за благоприятно решение по отношение на промени, свързани с изменения на обобщението на характеристиките на продукта, етикетването и листовката в опаковката, титулярят следва да представи преводи на текстовете с информация за продукта на всички съответни държави членки в срок от 7 дни.

След одобрение на промяната/ените в срок от 2 месеца компетентните органи на съответните държави членки, когато е необходимо, изменят разрешението за търговия, за да бъде/ат отразена/и промяната/ените, при условие че документите, необходими за изменението на разрешението за търговия, са били изпратени на съответните държави членки.

Приета/и значителна/и промяна/ени от тип II могат да бъдат приложени 30 дни след уведомяване на титуляря относно приемането на промяната/ените от референтната държава членка, при условие че на съответната държава членка са предоставени необходимите документи. В случаите когато заявлението е било обект на процедура на препращане, промяната/промените не трябва да се прилагат, докато процедурата на препращане не завърши с приемане на промените. Промените обаче в група промени, която не е обект на процедурата на препращане, могат да се прилагат, ако такова е указанието на референтната държава членка.

Промените, свързани с въпроси на безвредността, следва да се прилагат в рамките на срок, уговорен между референтната държава членка и титуляря.

2.3.4. Оценка на промени от тип II по изцяло националната процедура

При получаване на заявление от тип II националният компетентен орган третира заявлението, както следва:

Ако заявлението съдържа елементите, изброени в точка 2.3.1, националният компетентен орган потвърждава получаването на валидно заявление за значителна промяна от тип II. Процедурата започва от датата, на която е потвърдено получаването на валидно заявление. При започване на процедурата титулярят бива уведомен за графика ѝ.

Като общо правило за значителните промени от тип II се прилага 60-дневен график за оценяване. Периодът може да бъде намален от националният компетентен орган с оглед на спешния характер на въпроса, по-специално по отношение на безвредността, или може да бъде удължен от него до 90 дни за промените, изброени в част I от приложение V, или за групи промени в съответствие с член 13г, параграф 2, буква в) от регламента за промените. По отношение на промените във ветеринарни лекарствени продукти, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените, се прилага 90-дневен график.

В рамките на периода за оценяване националният компетентен орган може да поиска от титуляря да предостави допълнителна информация. Искането за допълнителна информация се изпраща на титуляря заедно с график, в който е посочена датата, до която титулярят трябва да представи исканите данни и, когато е целесъобразно, удължения период за оценка.

Процедурата временно се прекратява до получаване на допълнителната информация. Като общо правило прекратяването трае един месец. За по-дълъг период титулярят следва да изпрати обосновано искане до националният компетентен орган за съгласие.

Оценката на отговорите може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, които титулярят е трябвало да предостави.

2.3.5. Резултат от оценка на промени от тип II по изцяло националната процедура

До края на периода за оценяване националният компетентен орган финализира оценката, като включва решението си по отношение на заявлението и уведомява титуляря за одобряването или отхвърлянето на промяната/ите (включително и за основанията за неблагоприятния изход).

Когато няколко промени от тип II или група от промени от тип II и други, незначителни промени, са подадени в едно заявление, националният компетентен орган уведомява заявителя коя/и промяна/и е/са била/и приета/и или отхвърлена/и. Титулярят може да извади промени от заявлението за група промени, докато трае процедурата (преди окончателното приемане на оценката от националният компетентен орган).

След одобрение на промяната/ените в срок от 2 месеца националните компетентни органи, когато е необходимо, изменят разрешението/ята за търговия, за да бъде/ат отразена/и промяната/ените, при условие че документите, необходими за изменението на разрешението за търговия, са били изпратени на националните компетентни органи.

Приета значителна промяна/ени от тип II може/могат да се приложи/ат след уведомяване на титуляря относно приемането на промяната/ените от националният компетентен орган, при условие че са предоставени необходимите документи за изменение на разрешението за търговия.

Промените, свързани с въпроси на безвредността, трябва да се прилагат в рамките на срок, уговорен между националният компетентен орган и титуляря.

2.3.6. Оценка на промените от тип II по централизираната процедура

При получаване на заявление от тип II Агенцията третира заявлението, както следва:

Ако заявлението, подадено до Агенцията, съдържа елементите, изброени в точка 2.3.1, Агенцията потвърждава получаването на валидно заявление за значителна промяна от тип II. От датата, на която е потвърдено получаването на валидно заявление, Агенцията започва процедурата. Титулярят на разрешението за търговия бива уведомен за приетия график при започването на процедурата.

Като общо правило за значителните промени от тип II се прилага 60-дневен график за оценяване. Периодът може да бъде намален от Агенцията с оглед на спешния характер на въпроса, по-специално по отношение на безвредността, или може да бъде удължен от нея до 90 дни за промените, изброени в част I от приложение V, или за групи промени в съответствие с член 7, параграф 2, буква в) от регламента за промените. По отношение на промените във ветеринарни лекарствени продукти, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените, се прилага 90-дневен график.

В рамките на периода за изготвяне на оценка Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитетът по ветеринарните лекарствени продукти могат да изискат допълнителна информация. Всяко искане за допълнителна информация или всяко по-късно искане следва да бъде изпратено на титуляря заедно с график, в който се посочва датата, до която титулярят е длъжен да представи изискваните данни и, когато е целесъобразно, удълженият период за изготвяне на оценка.

Процедурата временно се прекратява до получаване на допълнителната информация. Като правило, срокът на прекратяването е един месец. За прекратяване, по-дълго от 1 месец, титулярят следва да изпрати обосновано искане до Агенцията с цел да получи съгласието на съответния комитет. За всяко по-късно искане на допълнителна информация по принцип се прилага допълнително процедурно прекратяване до 1 месец; то може да трае най-много 2 месеца, когато съществува основание за това.

Оценката на отговорите от страна на комитета може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, изискани от титуляря на разрешение за търговия.

По искане на комитета или на титуляря, може да бъде направено устно обяснение пред Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитета по ветеринарните лекарствени продукти, когато е целесъобразно.

2.3.7. Резултат от оценката на промените от тип II по централизираната процедура

При приемане на становище на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или Комитета по ветеринарни лекарствени продукти, в рамките на 15 дни Агенцията уведомява титуляря на разрешението за търговия дали становището е благоприятно, или неблагоприятно (включително основанията за неблагоприятния резултат).

Когато в едно заявление са подадени няколко промени от тип II или група от промяна/ени от тип II с други незначителни промени, Агенцията издава становище, отразяващо окончателния резултат от процедурата. Това становище следва да посочва също така всички промени, които не са преценени като подлежащи на одобрение. Титулярят може да извади промени от заявлението за група промени, докато трае процедурата (преди окончателното приемане на оценката от Агенцията).

Процедурата на преразглеждане, предвидена в член 9, параграф 2 и член 34, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004, се прилага също така по отношение на становища, приети за заявления за значителни промени от тип II.

Когато окончателното становище на Агенцията е благоприятно и промяната/ите засяга/т условията на решението на Комисията за издаване на разрешение за търговия, Агенцията предава на Комисията становището си и основанията си за него, както и документите, необходими за изменение на разрешението за търговия.

При получаване на окончателното становище и на съответната информация, Комисията, когато е необходимо, изменя разрешението за търговия в рамките на два месеца в следните случаи:

- i) промени, свързани с добавянето на ново терапевтично показание или с модификация на съществуващо;
- ii) промени, свързани с добавянето на ново противопоказание;
- iii) промени, свързани с промяна в дозировката;
- iv) промени, свързани с добавянето на прицелни видове, предназначени за производство на храна, или с модификацията на съществуващ вид за ветеринарните лекарствени продукти;
- v) промени, отнасящи се до замаяната или добавянето на серотип, щам, антиген или комбинация от серотипове, щамове или антигени за ветеринарна ваксина;
- vi) промени, свързани с изменения в активното вещество на сезонна, предпандемична или пандемична противогрипна ваксина за хуманна употреба;
- vii) промени, свързани с изменения в карентния период на ветеринарен лекарствен продукт;
- viii) други промени от тип II, предназначени за прилагане на изменения в решението, с което се дава разрешение за търговия, поради значителен проблем, свързан с общественото здраве или здравето на животните, или с околната среда, в случая на ветеринарни лекарствени продукти.

В случай на други промени Комисията, ако е необходимо, изменя решението за издаване на разрешение за търговия най-късно до 12 месеца.

Одобрените значителни промени от тип II, които налагат изменение на решението на Комисията за издаване на разрешение за търговия в срок от два месеца, могат да бъдат прилагани, едва след като Комисията уведоми титуляря за това. Когато не се изисква изменение на решението за издаване на разрешение за търговия в срок от два месеца, или когато одобрената промяна/ени не засяга условията на решението на Комисията, с което се дава разрешение за търговия, промените могат да се прилагат веднага, щом титулярят бъде уведомен от Агенцията за положително становище от нейна страна.

Промените, свързани с въпроси на безвредността, следва да се прилагат в рамките на срок, уговорен между Комисията и титуляря.

2.4. Разширения

В приложение I към регламента за промените се определя списък от промени, които следва да бъдат разглеждани като разширения. Както е установено в член 19 от регламента за промените, тези заявления се оценяват в съответствие със същата процедура като тази за издаване на първоначалното разрешение за търговия, за което се отнася разширението. За разширението може да се издаде ново разрешение за търговия, или то да бъде включено в първоначалното разрешение за търговия, за което то се отнася.

2.4.1. Подаване на заявления за разширения

Заявленията за разширения трябва да се подават до всички съответни държави членки, до националните компетентни органи или до Агенцията (което е приложимо).

Титулярите могат да групират в едно единствено уведомление подаването на няколко разширения, или едно или повече разширения и една или повече промени, отнасящи се до едно и също разрешение за търговия, при условие че това отговаря на един от случаите, изброени в приложение III към регламента за промените, или когато това е било договорено предварително с референтната държава членка, с националния компетентен орган или с Агенцията (което е приложимо). Регламентът за промените обаче не предвижда поделение на работата по заявленията за разширения.

Заявлението трябва да бъде представено, както следва, в съответствие с формата EU-CTD по отношение на съответните заглавия и номерация или в съответствие с формата от „Указания към заявителите“, том 6Б (ветеринарни лекарствени продукти, когато форматът EU-CTD не е на разположение):

- придружително писмо,
- попълнен формуляр на заявление на ЕС (публикуван в Указанията към заявителите),
- данни в подкрепа на предложеното разширение. някои насоки относно съответните допълнителни изследвания, които се изискват за заявленията за разширение, са изложени в допълнение IV към глава 1 от том 2А или 6А на „Указанията към заявителите“,
- необходимо е да се предостави пълен модул 1 (част 1 за ветеринарни лекарствени продукти) с обосновки при липса на данни или документи, включени в съответния/те раздел/и на модул 1 или част 1,

- актуализация или добавка към обобщенията относно качеството, неклинични обзори и клинични обзори (или експертни доклади за ветеринарни лекарствени продукти), както е приложимо, когато се представят доклади от неклинични или клинични изследвания, дори ако е само един, съответното/ите му/им обобщение/я следва да бъде/ат включени в модул 2,
- в случай че разширението засяга обобщението на характеристиките на продукта, етикетиранието или листовката в опаковката: преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат.

За заявления за разширения процедурата на взаимно признаване, референтната държава членка следва допълнително да получи списък с датите на изпращане, в който е посочен номерът на процедурата, датите, на които заявленията са изпратени до всяка съответна държава членка, и потвърждение, че съответните такси са платени, както се изисква от съответните компетентни органи.

По отношение на заявленията за разширения по изцяло националната процедура потвърждението, че са платени съответните такси, се изисква от националния компетентен орган.

За заявления за разширения по централизираната процедура следва да бъде платена съответната такса за разширението/ята, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета, в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.4.2. Оценка на разширение по националната процедура

При получаване на заявление за разширение по процедурата на взаимно признаване или по изцяло националната процедура, то се третира като заявление за първоначално разрешение за търговия в съответствие с Директива 2001/82/ЕО или Директива 2001/83/ЕО.

2.4.3. Оценка на разширение по централизираната процедура

При получаване на заявление за разширение Агенцията третира заявлението като заявление за първоначално разрешение за търговия в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004.

2.5. Противогрипни ваксини за хуманна употреба

Настоящите насоки предоставят указания за прилагането на членове 12, 13е и 18 от регламента за промените по отношение на ежегодната актуализация на противогрипните ваксини за хуманна употреба.

Поради спецификата, присъща на производството на противогрипни ваксини за хуманна употреба, за целите на ежегодната актуализация на дадена противогрипна ваксина за хуманна употреба се прилага специална „ускорена процедура“ за промяна по отношение на ежегодното изменение в активното вещество, за да се изпълнят препоръките на ЕС относно състава на ваксината срещу щам(ове) на вируса на грип при човека за предстоящия сезон. Освен това, в член 21 от регламента за промените е предвидена специална спешна процедура за прилагане в ситуация на пандемия.

Всякакви други промени на противогрипните ваксини за хуманна употреба следват процедурите за промяна, предвидени в другите раздели на настоящите насоки.

Ускорената процедура се състои от две стъпки. Първата част се отнася до оценката на административните данни и данните за качествата на продукта (обобщение на характеристиките на продукта, етикетиранието и листовка в опаковката и химичната, фармацевтичната и биологичната документация). Втората стъпка е свързана с оценката на допълнителните данни, когато е необходимо.

На титулярите на разрешения за търговия се препоръчва да обсъдят предварително с референтната държава членка, националния компетентен орган или Агенцията подаването на заявления за ежегодната актуализация.

2.5.1. Подаване на заявления за промяна за ежегодна актуализация на заявленията за противогрипни ваксини за хуманна употреба

Заявленията за промяна, отнасящи се до изменения в активното вещество, за ежегодната актуализация на заявленията за противогрипни ваксини за хуманна употреба следва да бъдат подавани до референтната държава членка, всички заинтересовани държави членки, националния компетентен орган или до Агенцията (както е целесъобразно).

Заявлението трябва да бъде представено, както следва, в съответствие с формата EU-CTD по отношение на съответните заглавия и номерация:

- придружително писмо,
- попълнен формуляр на заявление на ЕС (публикуван в „Указания към заявителите“),
- актуализация или добавка към обобщенията относно качеството, неклинични обзори и клинични обзори, както е приложимо, когато се представят доклади от неклинични или клинични изследвания, дори ако е само един, съответното/ите му/им обобщение/я следва да бъде/ат включени в модул 2,
- данни в подкрепа на предложената/ите промяна/ени,
- преразгледаната информация за продукта, представена в съответния формат.

При заявления за ежегодна актуализация на противогрипни ваксини за хуманна употреба по процедурата на взаимно признаване референтната държава членка следва допълнително да получи списък с датите на изпращане, в който е посочен номерът на процедурата, датите, на които заявленията са изпратени до всяка съответна държава членка, и потвърждение, че съответните такси са платени, както се изисква от съответните компетентни органи.

В случай на заявления за ежегодна актуализация на противогрипни ваксини за хуманна употреба по изцяло националната процедура — потвърждение, че са платени съответните такси, както се изисква от националния компетентен орган.

В случай на заявления за ежегодна актуализация на противогрипни ваксини за хуманна употреба по централизираната процедура, се заплаща съответната такса за промяната, както е предвидено в Регламент (ЕО) № 297/95 на Съвета в съответствие с финансовите процедури на Агенцията.

2.5.2. Оценка на промени по процедурата на взаимно признаване

При получаване на заявление за ежегодна актуализация референтната държава членка третира заявлението както следва:

Референтната държава членка потвърждава получаването на валидно заявление за ежегодна промяна в срок от 7 дни и информира титуляря и съответните държави членки за започването на процедурата.

Референтната държава членка подготвя доклад за оценка и решение относно заявлението. За тази цел референтната държава членка разглежда първо административните данни и данните относно качествата на продукта. Тъй като референтната държава членка трябва да изпрати оценката и проекта за решение в предвидения в регламента срок от най-много до 45 дни, очаква се че, с цел осигуряване на достатъчно време за оценяване на допълнителните данни (по-специално клинични данни и данни относно стабилността на лекарствения продукт), когато е необходимо, референтната държава членка по правило приключва изготвянето на оценката на административните данни и данните относно качествата на продукта в рамките на 30 дни от получаването на валидно заявление.

Референтната държава членка може да изиска от титуляря да предостави допълнителна информация (по-специално клинични данни и данни относно стабилността на лекарствения продукт); в такъв случай тя уведомява заинтересованите държави членки. Когато от титуляря бива изискана допълнителна информация, отчитането на 45-дневния срок се преустановява, докато титулярят не предостави поисканата информация.

Референтната държава членка изпраща доклада за оценка и проекта за решение относно заявлението на заинтересуваната държава членка. В рамките на 12 дни след датата на получаване на посочените документи заинтересованите държави членки приемат съответното решение и уведомяват титуляря и референтната държава членка за това.

2.5.3. Оценка на промени по изцяло националната процедура

При получаване на заявление за ежегодна промяна на противогрипни ваксини за хуманна употреба националният компетентен орган третира заявлението, както следва:

Националният компетентен орган потвърждава получаването на валидно заявление за ежегодна промяна на противогрипна ваксина за хуманна употреба и уведомява титуляря за това.

В рамките на периода за оценяване националният компетентен орган може да поиска от титуляря да предостави допълнителна информация (по-специално клинични данни или данни за стабилността на продукта); в такъв случай отчитането на 45-дневния срок се преустановява, докато титулярят не предостави поисканата информация.

До края на 45-дневния период, започващ от датата на получаване на валидно заявление, националният компетентен орган финализира оценката, като включва решението си по отношение на заявлението и уведомява титуляря за одобряването или отхвърлянето на промяната/ите (включително и за основанията за неблагоприятния изход).

2.5.4. Оценка на промени по централизираната процедура

При получаване на заявление за ежегодна промяна на противогрипни ваксини за хуманна употреба Агенцията третира заявлението, както следва:

Агенцията потвърждава получаването на валидно заявление за ежегодна промяна на противогрипна ваксина за хуманна употреба в рамките на 7 дни и информира титуляря за започването на процедурата.

Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба разполага с най-много 55 дни от започването на процедурата, за да оцени заявлението. Комитетът може да изиска от титуляря да предостави допълнителна информация (по-специално клинични данни и данни относно стабилността на лекарствения продукт); в такъв случай отчитането на 55-дневния срок се преустановява, докато титулярят не предостави поисканата информация.

Когато е необходимо и въз основа на окончателното становище на Комитета, Комисията изменя решението за издаване на разрешението за търговия и актуализира Регистъра на лекарствени продукти на Общността.

2.6. Спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност

Член 22 от регламента за промените предвижда, че в случай на риск за общественото здраве при лекарствени продукти за хуманна употреба или в случай на риск за здравето на човека, или за здравето на животните или риск за околната среда при ветеринарни лекарствени продукти, титулярят може да предприеме временни „спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност“.

Спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност засягат временно(и) изменение(я) в условията на разрешението за търговия, дължащо се на новопоявила се информация, която има отношение към безвредната употреба на лекарствения продукт. Впоследствие тези спешни изменения трябва да бъдат внесени чрез съответната промяна в разрешението за търговия.

Титулярят следва незабавно да уведоми всички съответни държави членки, национални компетентен орган и Комисията (както е подходящо) за ограниченията, които следва да бъдат въведени.

Ако в срок от 24 часа след получаването на тази информация не бъдат повдигнати възражения от съответния орган или Агенцията (за лекарствени продукти, които са предмет на централизираната процедура за разрешение за търговия), спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност се считат за приети. Те трябва да бъдат приложени в срок, уговорен между референтната държава членка, националният компетентен орган или Агенцията (както е подходящо) и титуляря.

Спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност могат да бъдат наложени също така от Комисията (за лекарствени продукти, които са предмет на централизираната процедура за разрешение за търговия) или от компетентните национални органи (за лекарствени продукти, които са предмет на националната процедура за разрешение за търговия) в случай на риск за общественото здраве — при лекарствени продукти за хуманна употреба, или в случай на риск за здравето на човека или на животните — при ветеринарни лекарствени продукти.

Съответното заявление за промяна, което отразява спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност (независимо дали са поискани от титуляря, или са наложени от Комисията или от компетентните национални органи), трябва да бъде представено от титуляря в най-кратък срок в рамките на 15 дни.

2.7. Декларация за съответствие според регламента за лекарствените продукти за педиатрична употреба

В Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 ⁽¹⁾ (наричан по-долу „регламент за лекарствените продукти за педиатрична употреба“) относно наградите се предвижда следното:

- съгласно член 36, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 притежателят на патента или на сертификата за допълнителна защита има право на шестмесечно удължаване на срока, посочен в член 13, параграфи 1 и 2 от Регламент (ЕИО) № 1768/92 ⁽²⁾ [понастоящем Регламент (ЕО) № 469/2009] при определени условия, сред които е добавянето към разрешението за търговия на становището, посочено в член 28, параграф 3 от регламента за лекарствените продукти за педиатрична употреба (наричано по-долу „становище за съответствие“),
- съгласно член 37 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 титулярят на разрешение за търговия с лекарствен продукт сирак има право на удължаване на срока от десет години, посочен в член 8, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 141/2000, на дванадесет години при определени условия, сред които е добавянето към разрешението за търговия на становището за съответствие.

Вследствие на това, за целите на ползването на наградите, предвидени според членове 36 и 37 от регламента за лекарствените продукти за педиатрична употреба, може да е необходима промяна за добавяне на становището за съответствие в разрешението за търговия.

Член 23а от регламента за промените опростява процедурата за добавяне на становище за съответствие в разрешението за търговия, така че наградите, предвидени в Регламент (ЕО) № 1901/2006, могат да бъдат потърсени веднага щом бъдат изпълнени изискванията, предвидени в регламента за лекарствените продукти за педиатрична употреба. По-специално, за добавянето на становище за съответствие титулярите следва да подадат искане за промяна до съответния орган. След проверка дали са изпълнени всички съответни изисквания съответният орган трябва да добави становището за съответствие в техническото досие на разрешението за търговия.

За целите на правната сигурност, съответният орган предоставя на титуляря потвърждение, че становището за съответствие е добавено в техническото досие в рамките на 30 дни след завършване на съответната оценка. В случай на разрешения за търговия, издадени по централизирана процедура, потвърждението, че становището за съответствие в било добавено в разрешението за търговия, се издава от Европейската агенция по лекарствата.

⁽¹⁾ ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1.

⁽²⁾ На 6 юли 2009 г. посоченият регламент бе изменен с Регламент (ЕС) № 469/2009.

3. УКАЗАНИЯ ПО ПРОЦЕДУРАТА ЗА ПОДЕЛЯНЕ НА РАБОТАТА

В член 20 от регламента за промените на титуляря се предоставя възможността да подаде едно заявление за една и съща промяна от тип IB, една и съща промяна от тип II или една и съща група промени, съответстващи на един от случаите, изброени в приложение III към регламента или договорени с референтната държава членка, националния компетентен орган или Агенцията (както е подходящо), което не съдържа разширение, което засяга:

- i) повече от едно разрешение за търговия, издадено по силата на изцяло национална процедура на един същ титуляр в повече от една държава членка; или
- ii) повече от едно разрешение за търговия, издадено по силата на процедура на взаимно признаване на един и същ титуляр; или
- iii) повече от едно разрешение за търговия, издадено по силата на централизираната процедура на един и същ титуляр; или
- iv) едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на изцяло национална процедура и едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на централизираната процедура на един и същ титуляр; или
- v) едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на изцяло национална процедура и едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на процедурата на взаимно признаване на един и същ титуляр; или
- vi) едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на процедурата на взаимно признаване и едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на централизираната процедура на един и същ титуляр; или
- vii) едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на изцяло национална процедура, едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на процедурата на взаимно признаване и едно или няколко разрешения/я за търговия, издадено/и по силата на централизираната процедура на един и същ титуляр.

С цел избягване на дублирането на работата по оценяването на тези промени е установена процедура за разделяне на работата, според която един орган („референтният орган“), избран между компетентните органи на държавите членки и Агенцията, разглежда промяната от името на другите съответни органи.

Когато поне едно от въпросните разрешения за търговия е предоставено посредством централизираната процедура, референтен орган ще бъде Агенцията (раздел 3.4). Във всички други случаи компетентният национален орган, избран от координационната група с оглед на препоръката на титуляря, действа като референтен орган (раздел 3.2).

С оглед улесняване на планирането на процедурата, титулярите се приканват предварително да информират Агенцията или координационната група и предложения референтен орган за подаването на промяна или група от промени, които следва да бъдат предмет на процедура за разделяне на работата.

С цел извличането на полза от процедурата за поделение на работата, необходимо е едно и също изменение/я да се прилага/т към различни съответни лекарствени продукти, по отношение на които не се налага оценка на характерното за продукта потенциално въздействие, или тази необходимост е ограничена. Поради това, когато се налага представяне на индивидуални пакети от данни за „едно/и и също/и“ изменение/я на различни разрешения за търговия за всеки съответен лекарствен продукт или изготвяне на отделна, специфична за съответния продукт оценка, за такива промени поделянето на работата не може да бъде приложено.

3.1. Подаване на заявление за промяна/ени при поделение на работата

Дадена промяна или група от промени, представени за поделение на работата, трябва да бъдат подадени, както е обяснено в раздели 2.2—2.3 по-горе, и трябва да бъдат предоставени като цялостен комплект за представяне, който обхваща всички промени за всички лекарствени продукти. Това трябва да включва общо придружително писмо и общ формуляр за заявление, заедно с индивидуална документация в подкрепа на всеки съответен лекарствен продукт и преразгледана информация за продукта (ако е приложимо) за всеки съответен лекарствен продукт. Това ще даде възможност на Агенцията и на компетентните национални органи да актуализират досието на всяко разрешение за търговия, включено в процедурата за поделение на работата, със съответната изменена или нова информация.

Заявлението за поделение на работата трябва да бъде подадено до всички съответни органи, т.е. до всички държави членки, където съответните продукти са разрешени за търговия, и до Агенцията (при централизирана процедура).

3.2. Оценка с поделение на работата, при която не са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура

Когато титулярят информира координационната група за предстояща процедура по поделение на работата, която не засяга разрешение, издадено по централизираната процедура, координационната група определя на следващото си заседание референтния орган, като взема под внимание предложението на титуляря и, ако е приложимо според член 20, параграф 3, трета алинея от регламента за промените, друг съответен орган, който да подпомага референтния орган. Титулярят бива информиран от координационната група за решението кой национален компетентен орган ще действа като референтен орган.

При получаване на заявление за поделение на работа референтният орган разглежда заявлението, както следва:

Референтният орган потвърждава получаването на валидно заявление за поделение на работата. Референтният орган започва процедурата незабавно след потвърждаване на получаването на валидно заявление. При започване на процедурата титулярят и съответните държави членки се уведомяват за графика.

Като общо правило процедурите за поделение на работата следват 60- или 90-дневен график за оценяване за промените, изброени в част 2 на приложение V към регламента за промените. Периодът обаче може да бъде намален от референтния орган с оглед на спешния характер на въпроса, по-специално по отношение на безвредността, или може да бъде удължен от него до 90 дни за промените, изброени в част 1 от приложение V, или за групи промени в съответствие с член 7, параграф 2,

буква в) или член 13г, параграф 2, буква в) от регламента за промените.

Референтният орган изготвя становище в съответствие със съобщения график и го предава на заинтересованите държави членки за коментар, както и на титуляря — за информация. Заинтересованите държави членки изпращат своите коментари в рамките на срока, посочен в графика.

В рамките на периода за оценяване референтната държава членка може да поиска от титуляря на разрешението за търговия да предостави допълнителна информация. Искането за допълнителна информация се изпраща на титуляря заедно с график, в който е посочена датата, до която титулярят трябва да представи исканите данни и, когато е целесъобразно, удължения период за оценка. Като правило, срокът на удължаване е един месец. За по-дълъг период титулярят следва да изпрати обосновано искане до референтната държава членка за съгласие.

Процедурата временно се прекратява до получаване на допълнителната информация. Оценката на отговорите може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, които титулярят е трябвало да предостави.

След получаване на отговор от титуляря референтната държава членка финализира проекта на становище и го предава на заинтересованите държави членки за коментар, а също и на титуляря — за информация.

3.3. Резултати от оценката по процедурата с поделение на работата, при която не са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура

До края на периода за оценяване референтният орган дава своето становище по заявлението и уведомява заинтересованите държави членки и титуляря.

В случай на благоприятно становище, списъкът на промените, които не са преценени като подлежащи на одобрение, следва да се приложи към становището (ако е приложимо). Като подлежащи на одобрение могат да бъдат преценени промените, отнасящи се само за някои от съответните продукти. В случай на неблагоприятно становище следва да се обяснят основанията за неблагоприятното становище.

До 30 дни след получаване на становището заинтересованите държави членки признават становището и уведомяват за това референтната държава членка, освен ако не бъде идентифициран потенциален сериозен риск за общественото здраве или потенциален сериозен риск за здравето на хората или животните или за околната среда (в случай на ветеринарни лекарствени продукти), който не позволява на някоя държава членка да признае становището на референтната държава членка. Държава членка, която в рамките на 30 дни след получаването на становището на референтната държава членка установи такъв потенциален сериозен риск, следва да уведоми референтната държава членка и да представи подробно становище за основанията за позицията си.

Референтният орган отнася заявлението до координационната група за прилагане на член 33, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/82/ЕО или член 29, параграфи 3, 4 и 5 от Директива 2001/83/ЕО по отношение на въпроса, по който има несъгласие, и уведомява титуляря и съответните държави членки за това. Титулярят не е оправомощен да започва процедура на препращане.

Когато е предприето препращане до координационната група, процедурата, засягаща решението за заявлението за поделение на работата, временно се забавя, докато не бъде прието решение по отношение на процедурата на препращане (тя може да включва, когато е целесъобразно, препращане до Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба в съответствие с членове 32—34 от Директива 2001/83/ЕО, или до Комитета по ветеринарни лекарствени продукти по силата на членове 36—38 от Директива 2001/82/ЕО).

След като бъде съобщено за благоприятно становище по отношение на промени, свързани с изменения на обобщението на характеристиките на продукта, етикетирването и листовката в опаковката, титулярят следва да представи преводи на текстовете с информация за продукта на всички съответни държави членки в срок от 7 дни.

В рамките на 30 дни след одобряване на становището или, когато е предприето препращане, след уведомяване за съгласието на координационната група или за решение на Комисията (което е приложимо), съответните държави членки изменят съответно разрешението/ята за търговия, при условие че документите, необходими за изменението на разрешението за търговия, са били предоставени на съответните държави членки.

Незначителна/и промяна/ени от тип ІВ, одобрена/и чрез процедура за поделение на работата, може/гат да бъде/ат прилагана/и при получаване на благоприятно становище на референтния орган.

Значителни промени от тип ІІ (включително тези, които съдържат групирани незначителни промени от тип ІВ), одобрени чрез процедура за поделение на работата, могат да бъдат прилагани 30 дни след получаване на благоприятно становище от референтния орган, при условие че документацията, необходима за изменение на разрешението за търговия, е била предоставена на съответните държави членки. В случаите, когато заявлението е било обект на процедура на препращане, промяната/промените не трябва да се прилагат, докато процедурата на препращане не завърши с приемане на промените.

Промените, отнасящи се до въпроси на безвредността, трябва да бъдат прилагани в срок, уговорен между титуляря на разрешението за търговия и референтния орган.

3.4. Оценка с поделение на работата, при която са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура

При получаване на заявление за поделение на работата, което засяга поне едно разрешение за търговия, издадено по централизираната процедура, Агенцията третира заявлението, както следва:

Агенцията потвърждава получаването на валидно заявление за поделение на работата. Незабавно след потвърждаване на получаването на валидно заявление Агенцията започва процедурата. При започване на процедурата титулярят бива уведомен за приетия по отношение на процедурата график.

Агенцията назначава докладчик (а в някои случаи и съдокладчик), за да ръководи процедурата за оценка.

По принцип процедурите за поделение на работата следват 60-или 90-дневен график за оценяване за промените, изброени в

част 2 на приложение V към регламента за промените. Периодът обаче може да бъде намален от референтния орган с оглед на спешния характер на въпроса, по-специално по отношение на безвредността, или може да бъде удължен от него до 90 дни за промените, изброени в част 1 от приложение V, или за групи промени в съответствие с член 7, параграф 2, буква в) или член 13г, параграф 2, буква в).

В рамките на периода за оценка Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба или на Комитетът по ветеринарните лекарствени продукти може да изискат допълнителна информация. Всяко искане за допълнителна информация или всяко по-късно искане следва да бъде изпратено на титуляря заедно с график, в който се посочва датата, до която титулярят е длъжен да представи изискваните данни и, когато е целесъобразно, удълженият период за изготвяне на оценка.

Процедурата временно се прекратява до получаване на допълнителна информация. Като правило, срокът на прекратяването е един месец. За прекратяване, по-дълго от 1 месец, титулярят следва да изпрати обосновано искане до Агенцията за съгласието на Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба или на Комитета по ветеринарните лекарствени продукти.

За всяко последващо искане за допълнителна информация по принцип се прилага допълнително преустановяване до 1 месец; то може да трае най-много 2 месеца, когато съществува основание за това.

Оценката на Комитета относно отговорите може да отнеме до 30 или 60 дни в зависимост от сложността и обема на данните, предоставени от титуляря на разрешението за търговия.

По искане на съответния Комитет или на титуляря на разрешението за търговия може да бъде направено устно обяснение пред Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба или Комитета по ветеринарните лекарствени продукти, когато е целесъобразно.

3.5. Резултати от оценката по процедурата с поделение на работата, при която са засегнати лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура

До края на периода за оценяване Агенцията приема становище по заявлението и в това число и за доклада за оценка. Агенцията уведомява титуляря и съответните държави членки (ако е приложимо). В случай на несъгласие със становището, титулярите могат да поискат преразглеждането му в съответствие с процедурата, установена в член 9, параграф 2 и член 34, параграф 2 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Когато становището на Агенцията е благоприятно и промяната/ите засяга/т условията на решението/ята на Комисията за издаване на разрешение за търговия, Агенцията предава на Комисията становището си и основанията си за него, както и документите, необходими за изменение на разрешението за търговия.

Ако агенцията смята, че някои промени не могат да бъдат одобрени, списъкът с тези промени следва да се приложи към становището. Като подлежащи на одобрение могат да бъдат преценени промените, отнасящи се само за някои от съответните продукти.

При получаване на благоприятно становище от съответните държави членки или от Комисията, се прилагат следните стъпки:

— За лекарствени продукти, разрешени по процедурата за взаимно признаване или по изцяло националната процедура, съответните държави членки трябва да одобрят становището, да уведомят Агенцията за това и, когато е необходимо, в рамките на 60 дни да изменят националните разрешения, при условие че са били предоставени документите, необходими за изменението на разрешението/ята за търговия.

При получаване на благоприятно становище на Агенцията може/гат да бъде/ат прилагана/и незначителна/и промяна/ени от тип IB (с изключение на групирани със значителна/и промяна/ени от тип II).

Значителни промени от тип II (а също и незначителните промени от тип IB, групирани с промени от тип II) могат да бъдат прилагани 30 дни след получаване на благоприятно становище на Агенцията, при условие че i) документите, необходими за изменение на разрешението за търговия, са били предоставени на съответните държави членки, и ii) заявлението не е било предмет на процедура на препращане.

— За продукти, разрешени по централизираната процедура, Комисията, когато е необходимо и при условие че са предоставени документите, необходими за изменение на разрешението за търговия, изменя съответното/ите разрешение/я за търговия в рамките на два месеца в следните случаи:

- i) промени, свързани с добавянето на ново терапевтично показание или с модификация на съществуващо;
- ii) промени, свързани с добавянето на ново противопоказание;
- iii) промени, свързани с промяна в дозировката;
- iv) промени, свързани с добавянето на прицелни видове, предназначени за производство на храна, или с модификацията на съществуващ вид за ветеринарните лекарствени продукти;
- v) промени, отнасящи се до замаяната или добавянето на серотип, щам, антиген или комбинация от серотипове, щамове или антигени за ветеринарна ваксина;
- vi) промени, свързани с изменения в активното вещество на сезонна, предпандемична или пандемична противогрипна ваксина за хуманна употреба;
- vii) промени, свързани с изменения в карентния период на ветеринарен лекарствен продукт;
- viii) други промени от тип II, предназначени за прилагане на изменения в решението, с което се дава разрешение за търговия, поради значителен проблем, свързан с общественото здраве или здравето на животните, или с околната среда, в случая на ветеринарни лекарствени продукти.

В случай на други промени Комисията изменя решението за издаване на разрешение за търговия най-късно до 12 месеца.

При получаване на благоприятно становище на Агенцията може/гат да бъде/ат прилагана/и незначителна/и промяна/ени от тип IB (с изключение на групирани със значителна/и промяна/ени от тип II).

Значителни промени от тип II (а също и незначителните промени от тип IB, групирани с промени от тип II) с изключение на промените, които налагат приемането на решение на Комисията в рамките на два месеца, могат да бъдат прилагани 30 дни след получаване на благоприятно становище на Агенцията, при условие че са били предоставени документите, необходими за изменение на разрешението за търговия.

4. ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложението се състои от четири глави, класифициращи промените, свързани с: А) Административни изменения; Б) Качествени изменения; В) Изменения, свързани с безвредността, ефикасността и фармакологичната бдителност и Г) Специфични изменения в основната документация за плазмата и основната документация на ваксинния антиген.

Когато следва да се направи позоваване на конкретни промени в настоящото приложение, въпросната промяна следва да се цитира, като се използва следната структура: X.N.x.n („код на промяната“).

- X отговаря на главната буква на главата в настоящото приложение, където е включена промяната (например А, Б, В или Г)
- N отговаря на римската цифра на раздела в дадена глава, където е включена промяната (например I, II, III ...)
- x отговаря на буквата на подраздела в дадена глава, където е включена промяната (например а, б, в ...)
- n отговаря на номера на конкретна промяна, даден в настоящото приложение (например 1, 2, 3 ...)

Настоящото приложение съдържа за всяка глава:

- Списък на промените, които следва да бъдат класифицирани като незначителни промени от тип IA или значителни промени от тип II в съответствие с определенията, посочени в член 2 и приложение II от регламента за промените. Посочено е също така кои незначителни промени от тип IA изискват незабавно уведомяване, както е установено в член 8, параграф 1 от регламента за промените
- Списък на промените, които следва да се смятат за незначителни промени от тип IB. В съответствие с член 3 от регламента за промените се посочва, че тази категория се прилага по принцип. Във връзка с това, в настоящото приложение не се прави опит да се установи изчерпателен списък на тази категория промени.

Настоящото приложение не засяга класификацията на разширенията, тъй като те изчерпателно са изброени в приложение I към регламента за промените. Всички изменения, посочени в приложение I към регламента за промените, трябва да се считат за разширения на разрешенията за търговия; никое друго изменение не може да бъде класифицирано като такова.

Когато не са спазени едно или повече от условията, установени в настоящото приложение за незначителна промяна от тип IA, въпросното изменение може да се представи като промяна от тип IB („тип IB по подразбиране“), освен ако изменението изрично е класифицирано като значителна промяна от тип II в настоящото приложение или в препоръка по член 5 от регламента за промените, или ако заявителят не смята, че измененията могат да имат значително въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на съответния лекарствен продукт.

Ако компетентният орган смята, че промяна, подадена като промяна от тип IB по подразбиране, може да има въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт, той може да поиска категорията на заявлението да бъде повишена и то да бъде обработвано като промяна от тип II.

За целите на настоящото приложение „методология на изпитване“ има същото значение като „аналитична процедура“; „граници“ има същото значение като „критерии за приемане“. „Параметър на спецификацията“ означава признак на качеството, за който са зададени методология на изпитване и граници, например анализ, идентичност, съдържание на вода. Добавянето или заличаването на параметър на спецификацията следователно включва съответния му метод на изпитване и граници.

Когато се правят незначителни изменения (напр. на едни и същ метод или процес или материал) по едно и също време или когато са налице значителни промени на информацията за качеството на активното вещество или на крайния продукт, при избора на подходяща класификация заявителят следва да взема предвид общото въздействие на посочените промени върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт и да подава заявлението си по съответния начин.

Специфичните допълнителни данни за промени от тип IB и тип II ще зависят от конкретния характер на изменението.

Освен това, ако дадена промяна води до преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етикетирания или на листовката в опаковката (наричани общо „информация за продукта“), това изменение се смята за част от посочената промяна. В такива случаи следва да се представи актуализирана информация за продукта като част от заявлението заедно със съответните преводи. Следва да се предоставят образци или модели на референтната държава членка, националния компетентен орган или Агенцията.

Не е необходимо нотифициране на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка в случай, че в документацията на получилия разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“. Напомня се на заявителите, че в рамките на шест месеца трябва да се постигне съответствие с актуализираната монография.

Всяко изменение в съдържанието на досието, което придружава сертификата за годност по Европейската фармакопея, следва да се представи на Европейската дирекция по качеството на лекарствата (EDQM). Ако сертификатът обаче бъде ревизиран след оценяването на това изменение от EDQM, всяко съответно разрешение за търговия следва да бъде актуализирано в съответствие с това.

Във връзка с част III, точка 1 от приложение I към Директива 2001/83/ЕО, измененията в основната документация за плазмата (по-долу ОДП) и основната документация на ваксинния антиген (ОДВА) следват процедурите по оценяване на промени, посочени в регламента за промените. Във връзка с това в глава Г от настоящите насоки е предоставен списък на промените, които са характерни за такива ОДП или ОДВА. След преглед на тези промени всяко съответно разрешение за търговия трябва да бъде актуализирано в съответствие с глава B.V от настоящите насоки. В случай че документацията за човешката плазма, използвана като изходен материал за лекарствен продукт, произведен от плазма, не бъде представена като ОДП, с промените в изходения материал, както е описан в досието на разрешението за търговия, следва също да се процедира в съответствие с настоящото приложение.

Посочените в настоящото приложение изменения в досието на разрешението за търговия означават добавяне, замяна или заличаване, освен ако изрично е посочено. Ако измененията на досието се отнасят единствено до редакционни изменения, такива изменения като цяло не следва да се представят като отделна промяна, а могат да бъдат включени в промяна, засягаща въпросната част от досието. В такива случаи следва измененията да бъдат ясно обозначени във формуляра за заявление като редакционни и да се представи декларация, че съдържанието на въпросната част от досието не е изменено от редакционните изменения извън обхвата на представената промяна. Следва да се отбележи, че редакционните изменения включват заличаването на излязъл от употреба или излишен текст, но не и заличаване на параметри на спецификацията или описания на производствения процес.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Тема/Обхват на изменението	Протяна	Страница
A. АДМИНИСТРАТИВНИ ИЗМЕНЕНИЯ	1-8	21
B. КАЧЕСТВЕНИ ИЗМЕНЕНИЯ		23
I. Активно вещество		23
a) Производство	1-5	23
б) Контрол на активното вещество	1-2	28
в) Система за затваряне на съда за съхранение	1-3	30
г) Стабилност	1	33
д) Проектен диапазон и протокол за управление на изменения след одобрението	1-5	34
II. Готов продукт		35
a) Описание и състав	1-6	35
б) Производство	1-5	40
в) Контрол на ексципиенти	1-4	47
г) Контрол на готовия продукт	1-3	50
д) система за затваряне на съда за съхранение	1-7	52
е) Стабилност	1	57
ж) Проектен диапазон и протокол за управление на изменения след одобрението	1-5	59
з) Оценка на безвредността на случайно привнесените вещества	1	60
III. Сертификат за годност/ТСЕ/монографии	1-2	61
IV. Медицински изделия	1-3	64
V. Изменения в разрешение за търговия в резултат на други регулаторни процедури		66
a) ОДП/ОДВА	1-2	66
б) Препращане	1	67
B. ИЗМЕНЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С БЕЗВРЕДНОСТТА, ЕФИКАСНОСТТА И ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ		68
I. Лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти ...	1-13	68
II. Специфични изменения при ветеринарни лекарствени продукти	1-8	73
Г. ОДП/ОДВА	1-23	74

А. АДМИНИСТРАТИВНИ ИЗМЕНЕНИЯ

А.1 Изменение в наименованието и/или адреса на титуляря на разрешението за търговия	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA _{IN}

Условия

1. Титулярят на разрешението за търговия трябва да остане един и същ правен субект

Документация

1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование или новият адрес.
2. Преразгледана информация за продукта.

А.2 Изменение в (свободно избраното) наименование на лекарствения продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) за продукти, които са обект на централизирана процедура за издаване на разрешение	1	1, 2	IA _{IN}
б) за продукти, които са обект на национална процедура за издаване на разрешение		2	IB

Условия

1. Проверката от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) относно приемливостта на новото наименование е приключила с положителен резултат.

Документация

1. Копие от писмото от ЕМА за приемане на новото (свободно избрано) наименование.
2. Преразгледана информация за продукта.

А.3 Изменение в наименованието на активното вещество или на ексципиента	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1, 2	IA _{IN}

Условия

1. Активното вещество/ексципиентът трябва да останат без промяна
2. За ветеринарни лекарствени продукти за видове за производство на храна новото име е било публикувано в Регламент (ЕИО) № 470/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 година относно установяване на процедури на Общността за определяне на допустимите стойности на остатъчни количества от фармакологично-активни субстанции в храни от животински произход, за отмяна на Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета и за изменение на Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета и на Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета преди прилагане на това изменение.

Документация

1. Доказателство за приемане от СЗО (Световната здравна организация) или копие от списъка по INN (международно непатентовано наименование). Ако е приложимо, доказателство, че изменението е в съответствие с Европейската фармакопея. За растителни лекарствени продукти — декларация, че името съответства на Указанията за качеството на растителните лекарствени продукти и на насоката за деклариране на растителни вещества и растителни препарати в (традиционни) растителни лекарствени продукти.
2. Преразгледана информация за продукта

А.4 Изменение в наименованието и/или адреса на: производителя (включително, когато е приложимо, на изпитвателните обекти за контрол на качеството); на титуляря на ОДАВ; на доставчика на активно вещество, изходен материал, реагент или междинен продукт, използван в производството на активното вещество (когато е посочено в техническото досие), когато одобрено досие не съдържа сертификат за годност по Европейската фармакопея; на производителя на нов ексципиент (когато е посочено в техническото досие)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2, 3	IA

Условия

1. Производственият обект и всички производствени операции трябва да останат същите.

Документация

1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование и/или адрес.
2. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
3. В случай на изменение в наименованието на титуляря на основната документация на активното вещество — актуализирано „писмо за достъп“.

A.5 Изменение в наименованието и/или адреса на производителя/вносителя на готовия продукт, (включително освобождаване на партиди или обекти по контрол на качеството)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Дейностите, за които производителят/вносителят е отговорен включват освобождаване на партиди	1	1, 2	IA _{IN}
б) Дейностите, за които производителят/вносителят е отговорен, не включват освобождаване на партиди	1	1, 2	IA

Условия

1. Производственият обект, чието наименование и/или адрес се изменят, и всички производствени операции трябва да останат същите.

Документация

1. Копие от измененото разрешение за производство, ако е налично; или официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара, или, ако не е на разположение, от регулаторна агенция), в който е посочено новото наименование и/или адрес.
2. Ако е приложимо, изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледаната информация за продукта, ако е целесъобразно.

A.6 Изменение в АТС код/ветеринарен АТС код	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA

Условия

1. Изменение след предоставяне или изменение на АТС код/ветеринарен АТС код от СЗО.

Документация

1. Доказателство за приемане (от СЗО) или копие от списък на (ветеринарен) АТС код.
2. Преразгледана информация за продукта

A.7 Зачистване на производствени обекти за активно вещество, междинен или готов продукт, опаковъчен обект, производител, отговорен за освобождаване на партиди, обект, в който се осъществява контролът на партидите, или доставчик на изходния материал, реагент или ексципиент (когато е посочен в досието) (*)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1, 2	IA

Условия

1. Следва да остане поне един обект/производител, както първоначално е разрешено, който да изпълнява същата функция като този/тези, които касаят заличаването. Където е приложимо, в ЕС/ЕИП остава най-малко един производител, отговорен за освобождаване на партиди, който може да сертифицира изпитването на продукта за целите на освобождаването на партиди в ЕС/ЕИП.
2. Зачиването не следва да се дължи на съществени недостатъци на производството.

Документация

1. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители, така както са изброени в раздел 2.5 на формуляра за заявление за разрешение за търговия.
2. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.

(*) *Забележка:* Когато органите са уведомили за намерението си да извършат инспекция, за заличаването на съответния обект се съобщава незабавно.

A.8 Изменения на датата на одита за проверка на съответствието с добрите производствени практики на производителя на активното вещество (*)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			IA

Документация

1. Писмено потвърждение от производителя на крайния продукт, в която се декларира проверка на съответствието на производителя на активното вещество с принципите и насоките на добрите производствени практики.

(*) *Забележка:* Тази промяна не се прилага, когато информацията е била предадена по друг начин на органите (напр. чрез т.нар. „декларация от квалифицирано лице“).

Б) КАЧЕСТВЕНИ ИЗМЕНЕНИЯ**Б.1 АКТИВНО ВЕЩЕСТВО****Б.1.а) Производство**

Б.1.а.1 Изменение на производителя на изходен материал/регент/междинен продукт, използвани в производствения процес на активното вещество или изменение на производителя (в това число, когато е уместно, обекти за контрол на качеството) на активното вещество, когато одобреното досие не съдържа сертификат за годност по Европейската фармакопея	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Предложеният производител е част от същата фармацевтична група, както и одобреният настоящ производител	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA _{IN}
б) Подкрепено от ОДАВ въвеждане на производител на активното вещество			II
в) Предложеният производител използва съществено различен начин на синтез или производствени условия, което може да предизвика изменение във важни качествени характеристики на активното вещество, напр. на качествения и/или количествения профил на примесите, което изисква квалифициране, или физикохимични свойства, засягащи бионаличността			II
г) Нов производител на материал, за който се изисква оценка на вирусната безвредност и/или риска от TSE			II

д) Изменението се отнася до биологично активно вещество или изходен материал/реагент/междинен продукт, използвано при производството на биологичен/имунологичен продукт			II
е) Изменения в организацията за изпитване на качествения контрол на активното вещество - замяна или добавяне на обект, където се извършва контрол/изпитване на партиди	2, 4	1, 5	IA
ж) Въвеждане на нов производител на активното вещество, неподкрепено от ОДАВ, което налага значителна актуализация на съответния раздел за активното вещество в досието			II
з) Добавяне на алтернативен обект за стерилизация на активното вещество, като се използва метод по Европейската фармакопея		1, 2, 4, 5, 8	IB
и) Въвеждане на нов обект за микронизация	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
й) Изменения в организацията на изпитванията за контрол на качеството на биологично активното вещество замяна или добавяне на обект, в който се провежда контрол/изпитване на партиди, в това число с биологични/имунологични/имунохимични методи			II
к) Нов обект за съхранение на основната клетъчна банка и/или оперативната клетъчна банка		1, 5	IB

Условия

1. Спецификациите за изходни материали и реагенти (включително междинни проверки, методи за анализ на всички материали) са идентични с тези, които вече са одобрени. За междинни продукти и активни вещества спецификациите (включително междинни проверки, методи за анализ на всички материали), методът на приготвяне (включително големината на партидата) и подробният начин на синтез са идентични с тези, които вече са одобрени.
2. Активното вещество не е биологично/имунологично или стерилно вещество.
3. Когато в процеса се използват материали от човешки или животински произход, производителят не използва никакви нови доставчици, за които се изисква оценка за вирусна безвредност или съответствие с актуалните „Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиозни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“.
4. Прехвърлянето на метода от стария към новия обект е изпълнено успешно.
5. Спецификациите за размера на частиците на активното вещество и съответните методи за анализ остават същите.

Документация

1. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по NTA, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), ако е приложимо.
2. Декларация от титуляря на разрешението за търговия или титуляря на ОДАВ, когато е приложимо, че методът на синтез (или в случай на растителни лекарствени продукти, където е уместно, методът на приготвяне, географският източник, производство на растителни лекарства и начин на производство), процедурите по качествен контрол и спецификациите на активното вещество и на изходния материал/реактиви/междинни продукти в производствения процес на активното вещество (ако е приложимо) са същите като тези, които вече са одобрени.
3. Сертификат за годност по отношение на ТСЕ по Европейската фармакопея за всеки нов източник на материал или, когато е приложимо, документално доказателство, че конкретният източник на материал, представляващ риск от ТСЕ, предварително е проверен от компетентните органи и се е оказало, че спазва текущите Обяснителни бележки към „Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиозни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“. Информацията следва да включва: наименование на производителя, видове и тъкани, от които материалът е произведен, страна на произход на изходните животни, неговата употреба и предишно приемане. За централизираната процедура тази информация следва да бъде включена в актуализирана таблица А за ТСЕ (и Б, ако е уместно).

4. Данни за анализ на партидата (в сравнителен табличен формат) за поне две партии (минимум лабораторен мащаб) на активното вещество от настоящите и предложените производители/обекти.
5. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители, така както са изброени в раздел 2.5 на формуляра за заявление за разрешение за търговия.
6. Декларация от квалифицираното лице (КЛ) на всеки от титулярите на разрешение за производство, посочени в заявлението, когато активното вещество се използва като изходен материал, и декларация от квалифицираното лице (КЛ) на всеки от титулярите на разрешение за производство, посочени в заявлението като отговорни за освобождаването на партидата. В тези декларации следва да бъде заявено, че производителят/ите на активното вещество, посочен/и в заявлението, работи/ят в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали. При някои обстоятелства може да бъде приемлива и една декларация — виж забележката към промяна № Б.П.6.1.
7. Където е уместно, ангажимент на производителя на активното вещество да уведомява титуляря на разрешението за производство за всички изменения в производствения процес, спецификациите и методологиите на изпитване на активното вещество.
8. Доказателство, че предложенят обект е разполага с надлежно разрешение да произвежда фармацевтичната форма или продукт или такова да извършва съответната производствена операция, т.е.:

За производствен обект в рамките на ЕС/ЕИП: копие от актуалното разрешение за производство. Достатъчна е и препратка към база данни EudraGMP.

За производствен обект извън ЕС/ЕИП, ако има действащо споразумение за взаимно признаване (СВП) на ДПП между въпросната страна и ЕС: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от съответния компетентен орган.

За производствен обект извън ЕС/ЕИП, ако няма такова споразумение за взаимно признаване: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от инспекционна служба на една от държавите членки на ЕС/ЕИП. Достатъчна е и препратка към база данни EudraGMP.

Б.1а.2 Изменение в производствения процес на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителна промяна в производствения процес на активното вещество	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
б) Значително изменение на производствения процес на активното вещество, което може да окаже съществено въздействие върху качеството, безвредността и ефикасността на лекарствения продукт			II
в) Изменението се отнася до биологично/имунологично вещество или използване на химически различно производно вещество в производството на биологичен/имунологичен лекарствен продукт, което може да окаже съществено въздействие върху качеството, безвредността и ефикасността на лекарствения продукт и не е свързано с протокол			II
г) Изменението е свързано с билков лекарствен продукт и има промяна в някое от следните: географски източник, начин на производство или получаване			II
д) Незначително изменение в поверителната част на Основната документация на активното вещество		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Няма неблагоприятно изменение в качествения или количествения профил на примесите или физикохимичните свойства.
2. Начинът на синтез остава същият, т.е. междинните продукти остават същите и няма нови реагенти, катализатори или разтворители, използвани в процеса. В случай на растителни лекарствени продукти географският източник, производството на растителното вещество и начинът на производство остават същите.

3. Спецификациите на активното вещество или на междинните продукти остават непроменени.
4. Изменението е описано изцяло в отворената („на заявителя“) част на Основната документация на активното вещество, ако е приложимо.
5. Активното вещество не е биологично/имунологично вещество.
6. Изменението не се отнася до географския източник, начина на производство или получаване на билков лекарствен продукт.
7. Изменението не се отнася до поверителната част на Основна документация на активно вещество.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност) и на одобрената Основна документация на активното вещество (когато е приложимо), включително пряко сравнение на съществуващия процес и новия процес.
2. Данни от анализ на партидата (в сравнителен табличен формат) на поне две партии (минимум лабораторен мащаб), произведени в съответствие с понастоящем одобрения и предложен процес.
3. Копие от одобрените спецификации на активното вещество.
4. Декларация от титуляря на разрешението за търговия или титуляря на ОДАН, когато е приложимо, че няма изменение в качествения и количествения вид примеси или във физикохимичните свойства, че начинът на синтез остава същият и че спецификациите на активното вещество или междинните продукти са непроменени.

Забележка: По отношение на Б.1а.2.б за химични активни вещества, това се отнася до значителни изменения в начина на синтез или производствени условия, което може да има потенциала да промени важни качествени характеристики на активното вещество, като качествен и/или количествен състав на примесите, изискващо квалифициране, или физикохимичните свойства, оказващо въздействие върху бионаличността.

Б.1а.3 Изменение в големината на партидите (в това число диапазоните на големината на партидите) на активно вещество или междинен продукт, използван при производствения процес на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) До 10-кратно увеличение в сравнение с първоначално одобрената големина на партидите	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
б) До 10-кратно намаление на мащаба	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
в) Изменението изисква оценка на сравнимостта на биологично/имунологично активно вещество			II
г) Повече от 10-кратно увеличение в сравнение с първоначално одобрената големина на партидите		1, 2, 3, 4	IB
д) Мащабът за биологично/имунологично активно вещество е увеличен/намален без изменение в процеса (например дублиране на линия)		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Всички изменения в производствените методи са само тези, наложени от увеличението или намалението на мащаба, например използване на различно по големина оборудване.
2. За предложената големина на партидите следва да има на разположение резултати от изпитванията на поне две партии в съответствие със спецификациите.
3. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.
4. Изменението не засяга неблагоприятно възпроизводимостта на процеса.
5. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.

6. Спецификациите на активното вещество/междинните продукти остават същите.
7. Активното вещество не е стерилно.
8. Големината на партидите е в рамките на десетократния диапазон на големината на партидите, предвиден при издаването на разрешението за търговия или след последващо изменение, което не е одобрено като промяна от тип IA.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Партидните номера на изпитаните партии с предложената големина на партидите.
3. Данни за анализ на партидите (в сравнителен табличен формат) за поне една производствена партида от активното вещество или междинния продукт, което е целесъобразно, произведени и в двете големина — в одобрената понастоящем и в предложената големина. При поискване следва да се предоставят партидни данни за следващите две пълни производствени партии и да се докладва от страна на титуляра на разрешение за търговия, ако са извън спецификацията (с предложено действие).
4. Копие от одобрените спецификации на активното вещество (и на междинния продукт, ако е приложимо).
5. Декларация от титуляра на разрешението за търговия или титуляра на ОДАВ, което е целесъобразно, че измененията в методите на производство са само тези, наложени от увеличението или намалението на мащаба, например използване на различно по големина оборудване, че изменението не засяга неблагоприятно възпроизводимостта на процеса, че не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността и че спецификациите на активното вещество/междинните продукти остават същите.

Б.1а.4 Изменение на междинните изпитвания или граници, прилагани по време на производството на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги междинни граници	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на ново междинно изпитване и граници	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) Заличаване на незначително междинно изпитване	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
г) Разширяване на одобрените граници за междинни изпитвания, което може да окаже значително въздействие върху цялостното качество на активното вещество			II
д) Заличаване на междинно изпитване, което може да окаже значително въздействие върху цялостното качество на активното вещество			II
е) Добавяне или замяна на междинно изпитване в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примесите.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията по изпитване са незначителни.
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.

6. Новият метод на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реагент или биологично активно вещество (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопеята).
7. Параметърът на спецификацията не засяга критичен параметър, напр. някое от следващите: анализ, примеси (освен ако конкретен разтворител вече не се използва при производството на активното вещество), критични физични характеристики, напр. големина на частиците, обемна плътност или плътност след стръскване, изпитване за идентичност, водно съдържание, искане за промяна на честотата на изпитване.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените междинни изпитвания.
3. Подробности за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаването, които не са по фармакопеята, където е уместно.
4. Данни за анализ на партидата за две производствени партии (3 производствени партии за биологични вещества, освен ако е обосновано друго) от активното вещество за всички параметри на спецификацията.
5. Обосновка/оценка на риска от титуляря на разрешението за търговия или титуляря на ОДАВ, което е целесъобразно, показваща, че междинните изпитвания не са показателни, или че те са излезли от употреба.
6. Обосновка от титуляря на разрешение за търговия или титуляря на ОДАВ, което е целесъобразно, на новите междинни изпитвания и граници.

Б.Іа.5 Изменения в активното вещество на сезонна, предпандемична или пандемична противогрипна ваксина за хуманна употреба	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Замяна на шам/шамове в сезонна, предпандемична или пандемична противогрипна ваксина за хуманна употреба			II

Б.Іб) Контрол на активното вещество

Б.Іб.1 Изменение в параметрите на спецификацията и/или границите на активното вещество, изходен материал/междинни продукти/реактиви, използвани в производствения процес на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията за лекарствени продукти, предмет на официално освобождаване на партидите от контролния орган	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА _{IN}
б) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
в) Добавяне на нов параметър на спецификацията към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	ІА
г) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2, 8	1, 2, 6	ІА
д) Заличаване на параметър на спецификацията, което може да има значително влияние върху цялостното качество на активното вещество и/или готовия продукт			II
е) Промяна извън диапазона на одобрените граници на спецификациите за активното вещество			II

ж) Разширяване на одобрените граници на спецификациите за изходни материали/междинни продукти, което може да има значително въздействие върху цялостното качество на активното вещество и/или готовия продукт			II
з) Добавяне или замяна (с изключение на биологично или имунологично вещество) на параметър на спецификацията и на съответния му метод за изпитване в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
и) Когато за активното вещество няма монография в Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка, спецификацията се променя от собствена към неофициална фармакопея или такава на трета държава		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примесите.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реагент за биологично активно вещество (не включват стандартни микробиологични методи по фармакопеята).
7. Какъвто и да е материалът, изменението не се отнася до генотоксичен примес. Ако то засяга крайно активното вещество, различно от остатъчните разтворители, които трябва да бъдат в границите, установени в ICH/VICH, всеки нов контрол на примесите трябва да съответства на Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка.
8. Параметърът на спецификацията не засяга критичен параметър, напр. едно от следващите: анализ, примеси (освен ако конкретен разтворител вече не се използва при производството активното вещество), критични физични характеристики, напр. големина на частиците, обемна плътност или плътност след стръскване, изпитване за идентичност, водно съдържание, искане за подборно изпитване.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
4. Данни за анализ на партидата за две производствени партии (3 производствени партии за биологични вещества, освен ако друго е обосновано) от съответното вещество за всички параметри на спецификацията.
5. Когато е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне на готовия продукт от поне една лабораторна партида, която съдържа активното вещество, съответстващо на настоящата и предложената спецификация. За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпадане.
6. Обосновка/оценка на риска от титуляря на разрешението за търговия или титуляря на ОДАВ, което е целесъобразно, показваща, че междинните параметри не са показателни, или че те са излезли от употреба.
7. Обосновка от титуляря на разрешението за търговия или титуляря на ОДАВ, което е целесъобразно, за новия параметър на спецификацията и границите.

Б.І.б.2 Изменение в методологията на изпитване на активното вещество или изходен материал/реагент/междинен продукт, използвани в производствения процес на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) Заличаване на методология на изпитване за активното вещество или изходен материал/реагент/междинен продукт, ако вече е одобрена алтернативна методология на изпитване	7	1	ІА
в) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна или добавяне) за реагент, които не оказват съществено въздействие върху цялостното качество на активното вещество	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	ІА
г) Значително изменение или замяна на биологичен/имунологичен/имунохимичен метод за изпитване или метод, използващ биологичен реагент за биологично активно вещество			ІІ
д) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна или добавяне) за активно вещество или изходен материал/междинен продукт		1, 2	ІБ

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Няма изменения в общите граници на примеси; не са открити нови, неразрешени примеси.
3. Методът на анализ следва да остане същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).
4. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реагент за биологично активно вещество (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопейта).
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Активното вещество не е биологично/имунологично.
7. Алтернативна методология на изпитване вече е разрешена за параметъра на спецификацията и тази процедура не е била добавена чрез уведомяване за ІА/ІА(ІІ).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаването, преразгледани спецификации за примеси (ако е приложимо).
2. Сравнителни резултати от утвърждаването или, ако е обосновано, сравнителни резултати от анализа, показващи, че настоящото изпитване и предложеното такова са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.І.в) Система за затваряне на съда за съхранение

Б.І.в.1 Изменение в непосредствената опаковка на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Качествен и/или количествен състав	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	ІА

б) Качествен и/или количествен състав за стерилни и незамразени биологични/имунологични активни вещества			II
в) Течни активни вещества (нестерилни)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Условия

- Предложеният опаковъчен материал следва да бъде поне еквивалентен на одобрения материал по отношение на съответните му свойства.
- Стартирани са съответните изследвания на стабилността според условията на ICH/ VICH и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността към момента на прилагане. Ако предложената опаковка обаче е по-устойчива от съществуващата, тримесечните данни за стабилността не е необходимо вече да са на разположение. Изследванията трябва да бъдат приключени и данните да бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите в края на срока на годност/периода на повторно изпитване (с предложено действие).
- Стерилни, течни и биологични/имунологични активни вещества са изключени.

Документация

- Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
- Съответните данни за новата опаковка (например сравнителни данни за пропускливостта например на O₂, CO₂, влага), включително потвърждение, че материалът отговаря на съответните изисквания на фармакопеята или законодателството на Съюза в областта на пластмасовите материали и предмети в контакт с хранителни продукти.
- Когато е целесъобразно, следва да се предостави доказателство за липса на взаимодействие между съдържанието и опаковъчния материал (например няма преминаване на компоненти от предложения материал в съдържанието и няма загуба на компоненти на продукта в опаковката), включително потвърждение, че материалът отговаря на съответните изисквания на фармакопеята или законодателството на Съюза в областта на пластмасовите материали и предмети в контакт с хранителни продукти.
- Декларация от титуляря на разрешение за търговия или титуляря на ОДАВ, което е целесъобразно, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността в съответствие с условията на ICH/ VICH (с посочване на съответните номера на партидите) и че, ако е уместно, в момента на прилагането заявителят е имал на разположение изискваните минимални задоволителни данни за стабилността и че данните на разположение не са посочвали наличието на проблем. Следва да се предоставят и гаранции, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).
- Резултатите от изследванията на стабилността, извършени в съответствие с условията на ICH/VICH за съответните параметри на стабилността на поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб, които обхващат минимален период от 3 месеца, и е дадена гаранция, че тези изследвания ще бъдат приключени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения период за повторно изпитване (с предложено действие).
- Сравнение между спецификациите на настоящата и предложената непосредствена опаковка, ако е приложимо.

Б.І.в.2 Изменение в параметрите на спецификациите и/или граници на непосредствената опаковка на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификацията към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 5	IA
г) Добавяне или замяна на параметър на спецификацията в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификацията (например поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II), освен ако предварително е преценено и одобрено като част от последваща мярка.
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството на опаковъчния материал или по време на съхранение на активното вещество.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
4. Данни за анализ на партиди на две партиди от непосредствената опаковка за всички параметри на спецификацията.
5. Обосновка/оценка на риска от титуляря на разрешението за търговия или титуляря на ОДАВ, което е целесъобразно, показваща, че междинният параметър не е показателен, или че е излязъл от употреба.
6. Обосновка от титуляря на разрешението за търговия или титуляря на ОДАВ, което е целесъобразно, на новия параметър на спецификацията и на границите.

Б.І.в.3 Изменение на методологията на изпитване за непосредствената опаковка на активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3,	1, 2	IA
б) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна и добавяне)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) Заличаване на методология на изпитване, ако вече е разрешена алтернативна методология на изпитване	5	1	IA

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Методът на анализ следва да остане същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).
3. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
4. Активното вещество/готовият продукт не е биологичен/имунологичен.
5. Все още има регистрирана методология на изпитване за параметъра на спецификациите и тази процедура не е добавена чрез уведомление за IA/IA(IN).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по Указанията към заявителите, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаване.
2. Резултати от сравнително утвърждаване или, ако е обосновано, резултати от сравнителен анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.І.г) Стабилност

Б.І.г.1 Изменение в периода на повторно изпитване/периода на съхранение или условията на съхранение на активното вещество, когато сертификат за годност по Европейската фармакопея, обхващащ периода на повторно изпитване, е част от одобреното досие.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Период на повторно изпитване/период на съхранение			
1. Намаление	1	1, 2, 3	ІА
2. Удължаване на периода на повторно изпитване въз основа на екстраполиране на данните за стабилността, които не отговарят на насоките на ICH/ VICH (*)			ІІ
3. Удължаване на периода на съхранение на биологично/имунологично активно вещество, което не е в съответствие с одобрен протокол за стабилността			ІІ
4. Удължаване или въвеждане на период на повторно изпитване/период на съхранение, придружено от данни в реално време		1, 2, 3	ІБ
б) Условия на съхранение			
1. Изменение към по-ограничаващи условия на съхранение на активното вещество	1	1, 2, 3	ІА
2. Изменение в условията на съхранение на биологични/имунологични активни вещества, когато изследванията на стабилността не са извършени в съответствие с понастоящем одобрения протокол за стабилност			ІІ
3. Промяна в условията на съхранение на активното вещество		1, 2, 3	ІБ
в) Промяна в одобрен протокол за стабилността	1, 2	1, 4	ІА

Условия

1. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.
2. Измененията не се отнасят до разширяване на критериите за приемане по отношение на изпитваните параметри, заличаване на показателни за стабилността параметри или намаляване на честотата на изпитване.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност). То следва да съдържа резултатите от подходящите изследвания на стабилността в реално време, направени в съответствие със свързаните насоки за

стабилност на поне две (за биологични лекарствени продукти — три) партии на активното вещество в лабораторен или производствен мащаб в разрешен опаковъчен материал, и да обхващат продължителността на изисквания период на повторно изпитване или изискваните условия на съхранение.

2. Потвърждение, че изследванията на стабилността са направени в съответствие с понастоящем одобрения протокол. Изследванията следва да показват, че съответните одобрени спецификации все още се спазват.
3. Копие от одобрените спецификации на активното вещество.
4. Обосновка на предложените промени.

(*) Забележка: за биологични/имунологични активни вещества не е приложен период на повторно изпитване

Б.І.д) Проектен диапазон и протоколи за управление на изменения след одобрението

Б.І.д.1 Въвеждане на нов проектен диапазон или разширение на одобрен проектен диапазон за активното вещество по отношение на:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Една отделна операция в производствения процес на активното вещество, в това число в произтичащите междинни проверки и/или методологии на изпитване		1, 2, 3	II
б) Процедури за изпитване на изходни материали/реагенти/междинни продукти и/или активното вещество		1, 2, 3	II

Документация

1. Проектният диапазон е разработен според съответните европейски и международни научни насоки. Резултати от изследвания на продукти, процеси и аналитични разработки (например следва да се изследва взаимодействието между различните параметри, които формират проектния диапазон, в това число оценка на риска и многопараметърни изследвания по целесъобразност), показващи, когато е уместно, че е било постигнато системно разбиране на механизма на въздействие на характеристиките на материала и на параметрите на процеса върху критичните характеристики на качеството на активното вещество.
2. Описание на проектния диапазон в табличен вид, включително променливите (характеристики на материалите и параметри на процесите, по целесъобразност) и предложените за тях обхвата.
3. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.І.д.2 Въвеждане на протокол за управление на изменения след одобрението, свързан с активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2, 3	II

Документация

1. Подробно описание на предложеното изменение.
2. Протокол за управление на изменения, свързан с активното вещество.
3. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.І.д.3 Заличаване на одобрен протокол за управление на изменения, свързан с активното вещество	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA _{IN}

Условия

1. Заличаването на одобрения протокол за управление на изменения, свързан с активното вещество, не се дължи на непредвидени събития или на резултати, излизащи извън рамките на спецификациите по време на прилагане на промяната/промените, описана/ни в протокола, и не оказва въздействие на вече одобрената информация в досието.

Документация

1. Обосновка на предложеното заличаване.
2. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.І.д.4 Изменения в одобрен протокол за управление на изменения	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Значителни изменения в одобрен протокол за управление на изменения			II
б) Незначителни изменения в одобрен протокол за управление на изменения, които не променят стратегията, определена в протокола		1	ІБ

Документация

1. Декларация, че всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници. Освен това декларация, че за биологични/имунологични лекарствени продукти не се изисква оценка на сравнимостта.

Б.І.д.5 Прилагане на изменения, предвидени в одобрен протокол за управление на изменения	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагането на изменението не изисква допълнителни подкрепящи данни	1	1, 2, 4	ІА _{ІН}
б) Прилагането на изменението изисква допълнителни подкрепящи данни		1, 2, 3, 4	ІБ
в) Прилагане на изменение за биологичен/имунологичен лекарствен продукт		1, 2, 3, 4, 5	ІБ

Условия

1. Предложеното изменение е въведено изцяло в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения.

Документация

1. Препратка към одобрения протокол за управление на изменения.
2. Декларация, че изменението е в съответствие с одобрен протокол за управление на изменения и че резултатите от изследването отговарят на критериите за приемане, посочени в протокола. Освен това декларация, че за биологични/имунологични лекарствени продукти не се изисква оценка на сравнимостта.
3. Резултатите от изследванията, направени в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения.
4. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
5. Копие от одобрените спецификации на активното вещество.

Б.ІІ. ГОТОВ ПРОДУКТ**Б.ІІ.а) Описание и състав**

Б.ІІ.а.1 Изменение или добавяне на вдлъбнати, изпъкнали релефни белези или други отметки, включително замяна или добавяне на мастила, използвани за маркировка на продукта.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменения във вдлъбнати, изпъкнали релефни белези или други маркировки	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА _{ІН}

б) Изменения в линиите за разделяне/прекъсване, предназначени за разделяне на равни дози		1, 2, 3	ІБ
---	--	----------------	-----------

Условия

1. Спецификациите относно освобождаването на готовия продукт и изтичането на срока на годност не са променени (освен външния вид).
2. Всяко мастило трябва да отговаря на съответното законодателство в областта на фармацевтиката.
3. Линиите за разделяне/прекъсване не са предназначени за разделяне на равни дози.
4. Не следва да бъдат изцяло заличавани маркировките по продукта, които се използват за разграничаване на концен-трациите.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително подробен чертеж или писмено описание на настоящия и новия външен вид и включително преразгледана информация за продукта, което е целесъобразно.
2. Мостри от готовите продукти, където е приложимо (вж. „Указания към заявителите“, Изисквания за мостри в държавите членки).
3. Резултати от съответните изпитвания по Европейската фармакопея, показващи еквивалентност на характеристиките/правилното дозиране.

Б.ІІа.2 Изменение във формата и размерите на фармацевтичната форма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Таблетки, капсули, свещички и песари за незабавно освобождаване	1, 2, 3, 4	1, 4	ІА_{ІН}
б) Гастроустойчиви и модифицирани фармацевтични форми или фармацевтични форми с удължено освобождаване и таблетки с делителна черта, предназначени за разделяне на равни дози		1, 2, 3, 4, 5	ІБ
в) Добавяне на нов комплект за радиофармацевтичен препарат с друг обем за запълване			ІІ

Условия

1. Ако е целесъобразно, профилът на разтваряне на преформулирания продукт е сравним със стария. За растителни лекарствени продукти, при които изпитване на разтворимостта може да не е приложимо, времето на разпад на новия продукт е сравнимо с това на стария.
2. Спецификациите относно освобождаването и изтичането на срока на годност на продукта не са променени (с изключение на размерите).
3. Качественият и количественият състав и средна маса остават непроменени.
4. Изменението не се отнася до таблетка с делителна линия, която е предназначена да се разделя на равни дози.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително подробен чертеж на настоящото и предложеното положение и включително преразгледаната информация за продукта, по целесъобразност.
2. Сравнителни данни за разтварянето от поне една лабораторна партида на настоящите и предложените размери (без съществени разлики по отношение на сравнимостта, вж. съответните насоки за бионаличността (хуманни или ветеринарни)). За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпадане.
3. Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологичната еквивалентност съгласно съответните насоки (хуманни или ветеринарни) по отношение на бионаличността.

4. Мостри от готовите продукти, където е приложимо (вж. „Указания към заявителите“, Изисквания за мостри в държавите членки).
5. Резултати от съответните изпитвания на Европейската фармакопея, показващи еквивалентност на характеристиките/правилното дозиране.

Забележка: По отношение на Б.П.а.2.в) — на заявителите се напомня, че всички изменения в „концентрацията“ на лекарствения продукт изискват представяне на заявление за разширяване на обхвата.

Б.П.а.3 Изменения в състава (ексципиентите) на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменения в компонентите на системата за ароматизиране или оцветяване			
1. Добавяне, заличаване или замяна	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Увеличаване или намаляване	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Биологични ветеринарни лекарствени продукти за перорална употреба, за които оцветителят или ароматизиращият агент е важен за приема от прицелния животински вид			II
б) Други ексципиенти			
1. Всяка незначителна корекция на количествения състав на готовия продукт по отношение на ексципиентите	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Качествени или количествени изменения в един или повече ексципиента, които могат да окажат съществено въздействие върху безвредността, качеството или ефикасността на лекарствения продукт			II
3. Изменение, свързано с биологичен/имунологичен продукт			II
4. Всеки нов ексципиент, който включва използване на материали от човешки или животински произход, за които се изисква оценка на данните за вирусната безвредност или риска от ТСЕ			II
5. Изменение, което е подкрепено с изследване на биологичната еквивалентност			II
6. Замяна на единичен ексципиент със сравним ексципиент със същите функционални характеристики и на подобно ниво		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Условия

1. Няма изменение във функционалните характеристики на фармацевтичната форма, например време на разпадане, профил на разтваряне.
2. Всяка незначителна корекция на рецептурата за поддържане на общото тегло следва да бъде направена с ексципиент, който понастоящем формира съществена част от рецептурата на готовия продукт.
3. Спецификацията на готовия продукт е била актуализирана само по отношение на външния вид/аромата/вкуса и, ако е уместно, заличаването на изпитване за идентифициране.
4. Започнати са изследвания на стабилността според условията на ICH/VICH (с обозначаване на партидни номера) и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен или промишлен мащаб и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилността от поне три месеца (в момента на прилагане за

- промени от тип IА и в момента на уведомяване за промени от тип IБ) и че профилът на стабилността е сходен с понастоящем регистрираната ситуация. Предоставена е гаранция, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако данните не съответстват или е вероятно да не съответстват на спецификациите към момента на изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие). Освен това, където е уместно, следва да се проведат изпитвания на фотостабилността.
5. Всички нови предложени компоненти следва да отговарят на съответните директиви (например Директива 94/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽¹⁾ и Директива 2008/128/ЕО на Комисията ⁽²⁾ за оцветителите, които са предназначени за влагане в храни, и Директива 88/388/ЕО на Съвета ⁽³⁾ за ароматизантите).
 6. Никой нов компонент не включва влагане на материали от човешки или животински произход, за които се изисква оценка на данни за вирусна безвредност или съответствие с актуалните „Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“.
 7. Където е приложимо, промяната не засяга разграничаването между концентрациите и не оказва отрицателно въздействие върху приемливостта на вкуса за педиатрични рецептури.
 8. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен въз основа на минимум две лабораторни партиди, е сравним със стария (няма значителни различия по отношение на сравнимостта, вж. съответните насоки за бионаличността (у човека или при животните)). За растителни лекарствени продукти, при които изпитването на разтварянето може да не е приложимо, времето на разпадане на новия продукт е сравнимо с това на стария.
 9. Изменението не е резултат от проблеми със стабилността и/или не следва да има като резултат евентуални опасения по отношение на безвредността, т.е. разграничаване между концентрациите.
 10. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.
 11. За ветеринарни лекарствени продукти за перорална употреба, изменението не оказва въздействие на приема от прицелните животински видове.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително метод на идентифициране на всеки нов оцветител, където е уместно, и включително преразгледана информация за продукта по целесъобразност.
 2. Декларация, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността според условията на ICH/ VICH (с обозначаване на съответните партидни номера) и че, ако е уместно, заявителят е разполагал с изискваните минимални задоволителни данни за стабилността в момента на прилагане, както и че наличните данни не сочат наличието на проблем. Следва да се предоставят и гаранции, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).
 3. Резултатите от изследванията на стабилността, направени в съответствие с условията на ICH/VICH на съответните параметри на стабилността на поне две партиди в лабораторен или промишлен мащаб, обхващащи минимален период от 3 месеца, и е дадена гаранция, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат незабавно предоставени на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите в края на одобрения срок на годност (с предложено действие).
 4. Мостра от новия продукт, където е приложимо (вж. „Изисквания за мостри в държавите членки“ от „Указания за заявителите“).
 5. Сертификат за годност по Европейската фармакопея за някой нов компонент от животно, податливо на риск от ТСЕ, или, където е приложимо, документални доказателства, че специфичният източник на материал с риск от ТСЕ е бил оценен предварително от компетентните органи и е установено, че отговаря на обхвата на актуалните „Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“. За всеки такъв материал следва да се включи следната информация: наименование на производителя, видове и тъкани, от които материалът е произведен, страна на произход на изходните животни и неговата употреба.
- За централизираната процедура тази информация следва да бъде включена в актуализирана таблица А за ТСЕ (и Б, ако е уместно).
6. Данни, с които да се покаже, че новият ексципиент не засяга спецификацията на методите на изпитване на готовия продукт, ако е целесъобразно.
 7. Обосновка на изменението/избора на ексципиенти и т.н. следва да бъде предоставена чрез съответните фармацевтични разработки (включително по отношение на аспекти на стабилността и антимикробното съхранение, където е целесъобразно).

8. За твърди лекарствени форми — сравнителни данни за профила на разтваряне на поне две партии в лабораторен мащаб от готовия продукт с новия и стария състав. За растителни лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпада.
9. Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологична еквивалентност в съответствие с актуалните „Обяснителни бележки към Ръководството за проучване на бионаличност и биологична еквивалентност“.
10. За ветеринарни лекарства, предназначени за използване при животни, отглеждани за производство на храна — доказателство, че ексципиентът е класифициран съгласно член 14, параграф 2, буква в) от Регламент (ЕО) № 470/2009 или, ако не е, обосновка, че ексципиентът няма фармакологично действие в дозата, в която се предписва на прицелното животно.

⁽¹⁾ ОВ L 237, 10.9.1994 г., стр. 13.

⁽²⁾ ОВ L 6, 10.1.2009 г., стр. 20.

⁽³⁾ ОВ L 184, 15.7.1988 г., стр. 61.

Б.П.а.4 Изменение в теглото на покритието на лекарствени форми за перорална употреба или промяна в теглото на обвивките на капсулите	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Твърди фармацевтични форми за перорална употреба	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Гастроустойчиви, модифицирани фармацевтични форми или такива с удължено освобождаване, при които покритието е важен фактор за механизма на освобождаване			II

Условия

1. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен въз основа на минимум две партии в лабораторен мащаб, е сравним със стария. За растителни лекарствени продукти, при които изпитването на разтварянето може да не е приложимо, времето на разпадане на новия продукт е сравнимо със стария.
2. Покритието не е важен фактор за механизма на освобождаване.
3. Спецификацията на готовия продукт е била актуализирана само по отношение на теглото и размерите, ако е приложимо.
4. Стартирани са изследвания на стабилността според съответните насоки с поне две партии в лабораторен или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността в момента на прилагане и гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени. Данните ще бъдат незабавно предоставени на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Декларация, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността според условията на ICH/ VICH (с обозначаване на съответните партидни номера) и че, ако е уместно, заявителят е разполагал с изискваните минимални задоволителни данни за стабилността в момента на прилагане, както и че наличните данни не сочат наличието на проблем. Следва да се предоставят и гаранции, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие). Освен това, където е уместно, следва да се проведат изпитвания на фотостабилността.

Б.П.а.5 Изменение в концентрацията на единична доза за еднократен прием на продукт за парентерално приложение, където количеството на активното вещество на единица доза (т.е. концентрацията) остава същото.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II

Б.П.а.6 Заличаване на съда за съхранение на разтворител/разредител от опаковката	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	ІБ

Документация

1. Обосновка на заличаването, в това число декларация по отношение на алтернативните средства за получаване на разтворителя/разредителя, както се изисква за безвредната и ефективна употреба на лекарствения продукт.
2. Преразгледана информация за продукта.

Б.П.б) Производство

Б.П.б.1 Замяна или добавяне на производствен обект за част или за целия производствен процес на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Обект за вторично опаковане	1, 2	1,3, 8	ІА _{ІН}
б) Обект за първично опаковане	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	ІА _{ІН}
в) Обект, в който се извършва/т някаква/и производствена/и операция/и, с изключение на освобождаване на партиди, контрол на партиди и вторично опаковане, на биологични/имунологични лекарствени продукти или на фармацевтични форми, произведени по комплексен производствен процес			ІІ
г) Обект, за който се изисква първоначална или специфична за продукта инспекция			ІІ
д) Обект, в който се извършва/т някаква/и производствена/и операция/и, с изключение на освобождаване на партиди, контрол на партиди, първично и вторично опаковане на нестерилни лекарствени продукти		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	ІБ
е) Обект, в който се извършва/т някаква/и производствена/и операция/и, с изключение на освобождаване на партиди, контрол на партиди и вторично опаковане на стерилни лекарствени продукти (включително произвеждани по асептичен метод), с изключение на биологични/имунологични лекарствени продукти		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	ІБ

Условия

1. Задоволителна инспекция през последните три години от инспекционна служба на една от държавите членки на ЕС/ЕИП или от страна, която има споразумение с ЕС за взаимно признаване (СВП) на добрата производствена практика (ДПП).
2. Обектът е надлежно упълномощен (да произвежда въпросната фармацевтична форма или продукт).
3. Въпросният продукт не е стерилен продукт.
4. Където е уместно, например за суспензии и емулсии, има налична схема за утвърждаване или утвърждаването на производството в новия обект е било успешно извършено според действащия протокол с поне три партиди с производствен мащаб.
5. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.

Документация

1. Доказателство, че на предложения обект е надлежно разрешено да произвежда фармацевтичната форма или въпросния продукт, т.е.:

За производствен обект в рамките на ЕС/ЕИП: копие от актуалното разрешение за производство. Достатъчна е и препратка към база данни EudraGMP;

За производствен обект извън ЕС/ЕИП, ако има действащо споразумение за взаимно признаване (СВП) на ДПП между въпросната страна и ЕС: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от съответния компетентен орган;

За производствен обект извън ЕС/ЕИП, ако няма такова споразумение за взаимно признаване: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от инспекционна служба на една от държавите членки на ЕС/ЕИП. Достатъчна е и препратка към база данни EudraGMP.

2. В случаите, когато е уместно, следва да бъдат посочени партидните номера, съответната големина на партидата и дата на производство на партидите (≥ 3), използвани в утвърдителното проучване, и да бъдат представени данните за утвърждаването или да бъде предоставен протокол (схема) за утвърждаването.
3. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители на готов продукт, така както са изброени в раздел 2.5 на формуляра за заявление.
4. Копие на одобрени спецификации за освобождаване и за изтичане на срока на годност, ако е уместно.
5. Данни за анализ на партида на поне една производствена партида и две партиди в лабораторен мащаб, симулиращи производствения процес (или две партиди с производствен мащаб), и сравнителни данни за последните три партиди от предишния обект; данните за партидите за следващите две производствени партиди следва да са на разположение при поискване или да се докладват, ако не съответстват на спецификациите (с предложено действие).
6. За полутвърди и течни рецептури, в които активното вещество присъства в неразтворена форма, съответните данни за утвърждаване, включително микроскопско изобразяване на зърнометричния състав и морфологията на частиците, или всякаква друга подходяща техника за изобразяване.
7. i) Ако нов производствен обект използва активното вещество като изходен материал — декларация от квалифицираното лице (КЛ) на обекта, отговорно за освобождаването на партидата, че активното вещество се произвежда в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали, приети от Съюза.
ii) Освен това, ако новият производствен обект се намира в рамките на ЕС/ЕИП и използва активното вещество като изходен материал — декларация от квалифицираното лице (КЛ) на новия производствен обект, че използваното активно вещество е произведено в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали, приети от Съюза.
8. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
9. Ако производственият обект и обектът за първично опаковане са различни, следва да бъдат посочени и утвърдени условията за транспортиране и съхранение в насипно състояние.

Забележки

В случай на изменение в производствен обект или нов производствен обект в страна извън ЕС/ЕИП без действащо споразумение за взаимно признаване на ДПП с ЕС, титулярите на разрешение за търговия следва първо да се консултират със съответните компетентни органи, преди да представят уведомлението и да предоставят информация за всяка предишна инспекция от ЕС/ЕИП през последните 2—3 години и/или всяка/всички планирана/ни инспекция/и от ЕС/ЕИП, включително дати на инспекциите, проверявана категория продукти, надзорен орган и друга значима информация. Това ще улесни организирането на инспекция на ДПП от инспекционната служба на една от държавите членки, ако е необходимо.

Декларации на КЛ във връзка с активните вещества

Титулярите на разрешения за производство са длъжни да използват като изходни материали единствено активни вещества, които са произведени в съответствие с ДПП, така че се очаква декларация от всеки титуляр на разрешение за производство, който използва активното вещество като изходен материал. Освен това, тъй като КЛ, отговорно за сертифициране на партидата, носи пълната отговорност за всяка партида, то от КЛ, отговорно за сертифицирането на партидата, се очаква допълнителна декларация, когато обектът на освобождаване на партидата е различен от посочения по-горе обект.

В много случаи участва един-единствен титуляр на разрешение за производство и следователно е необходима само една декларация. Когато обаче участват повече от един титуляр на разрешение за производство, вместо да се представят множество декларации, може да е приемливо да се предостави една декларация, подписана от едно КЛ. Това ще бъде прието, при условие че:

от декларацията става ясно, че е подписана от името на всички свързани КЛ.

Договореностите са потвърдени с техническо споразумение, описано в глава 7 от насоките за ДПП, и квалифицираното лице, предоставящо декларацията, е онова, което е посочено в споразумението като носещо конкретна отговорност за съответствието с ДПП на производителя/лите на активното вещество. Забележка: Посочените договорености подлежат на проверка от компетентните органи.

На заявителите се напомня, че титуляр на разрешение за производство в съответствие с член 41 от Директива 2001/83/ЕО и член 45 от Директива 2001/82/ЕО, който се намира в ЕС/ЕИП, разполага с квалифицирано лице. Следователно декларации от служители, назначени от производители в трети страни, включително такива, намиращи се в страни — партньори по СВП, не са допустими.

В съответствие с член 46а, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО и член 50а, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, производството включва пълно или частично производство, внос, деление, пакетиране или представяне преди неговото включване в лекарствен продукт, включително препакетиране и преetiketiranje, така както се извършва от дистрибутора.

За кръв или кръвни съставки не се изисква декларация — те са предмет на изискванията на Директива 2002/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ ОВ L 33, 8.2.2003 г., стр. 30.

Б.П.6.2 Изменение, засягащо вносителя, организацията за освобождаване на партиди и изпитването за контрол на качеството на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Замяна или добавяне на обект, където се извършва контролът/изпитването на партидите	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
б) Замяна или добавяне на обект, където се извършва контрол/изпитване на партидите биологични/имунологични продукти, и един от методите на изпитване, извършвани в този обект, е биологичен/имунологичен метод			II
в) Замяна или добавяне на производител, отговорен за вноса и/или освобождаването на партидите			
1. Без контрол/изпитване на партидите	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. С контрол/изпитване на партидите	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. С контрол/изпитване на партидите за биологичен/имунологичен продукт и един от методите на изпитване, извършвани в този обект, е биологичен/имунологичен метод			II

Условия

1. Производителят, отговорен за освобождаването на партидите, трябва да се намира на територията на ЕС/ЕИП. В ЕС/ЕИП остава поне един обект за освобождаване на партиди, който може да сертифицира изпитването на продукта за целите на освобождаването на партиди в ЕС/ЕИП.
2. Обектът разполага със съответното разрешение.
3. Продуктът не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.
4. Методът на прехвърляне от стария към новия обект или новата лаборатория за изпитване е изпълнен успешно.
5. В ЕС/ЕИП или в държава, която има работещо и подходящо по обхват споразумение с ЕС за взаимно признаване (СВП) на ДПП, остава поне един обект за контрол/изпитване на партиди, в който може да се извършва изпитването на продукта за целите на освобождаването на партиди в ЕС/ЕИП.

Документация

1. За обект в рамките на ЕС/ЕИП: да се приложи копие от разрешението/ята за производство или ако няма разрешение за производство, удостоверение за съответствие с ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от съответния компетентен орган.

За производствен обект извън ЕИП, ако има действащо споразумение за взаимно признаване (СВП) на ДПП между въпросната страна и ЕС: удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от съответния компетентен орган. Ако няма такова споразумение — удостоверение за ДПП, издадено в рамките на последните 3 години от компетентен орган на ЕС/ЕИП.

2. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители на готовия продукт, вносителя, обектите за контрол/изпитване и освобождаване на партиди, изброени в раздел 2.5 на формуляра за заявление за разрешение за търговия.
3. Само за централизирана процедура: данни за контакт на новото лице за контакт в ЕС/ЕИП относно дефекти на продукти и, ако е приложимо, относно изтеглянето им от пазара.
4. Декларация от квалифицираното лице (КЛ), отговорно за сертифицирането на партидите, в която се заявява, че производител/ите на активното вещество, посочен/и в разрешението за търговия, работи/ят в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали. При някои обстоятелства може да бъде приемлива и една декларация — вж. забележката към промяна № Б.П.6.1.
5. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.

Б.П.6.3 Изменение на производствения процес на готовия продукт, включително на междинен продукт, използван за производството на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначително изменение на производствения процес	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
б) Значителни изменения на производствения процес, които може да окажат съществено въздействие върху качеството, безвредността и ефикасността на лекарствения продукт			II
в) Продуктът е биологичен/имунологичен лекарствен продукт и изменението изисква оценка на сравнимостта			II
г) Въвеждане на нестандартен метод на пълно стерилизиране			II
д) Въвеждане или повишаване на предозирането, използвано за активното вещество			II
е) Незначително изменение в производствения процес на водна суспензия за перорална употреба		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Условия

1. Няма изменение в качествения и количествения вид примеси или във физикохимичните свойства.
2. Изменението засяга твърда лекарствена форма за перорална употреба с незабавно освобождаване/разтвор за перорална употреба и съответният лекарствен продукт не е биологичен/имунологичен или билков лекарствен продукт;

или изменението засяга параметър/ри на процеса, за който/които при по-ранна оценка е било преценено, че нямат въздействие върху качеството на готовия продукт (независимо от типа продукт и/или лекарствената форма).
3. Принципът на производство, включително отделните производствени стъпки, остава същият, например преработка на междинни продукти, и няма изменения в нито един производствен разтворител, използван в процеса.
4. Понастоящем регистрираният процес трябва да бъде контролиран чрез съответните проверки при изпълнението на процеса и не се изискват изменения (разширяване или заличаване на граници) за тези проверки.

5. Спецификациите на готовия продукт или междинните продукти са непроменени.
6. Новият процес трябва да води до идентичен продукт по отношение на всички аспекти на качество, безвредност и ефикасност.
7. Стартирани са съответните изследвания на стабилността съгласно съответните насоки с поне една партида в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни данни за стабилността. Дадена е гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите в края на срока на годност/периода на повторно изпитване (с предложено действие).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително пряко сравнение на настоящия процес и новия процес.
2. За полутвърди и течни продукти, в които активното вещество е налично в неразтворена форма: съответното утвърждаване на изменението, включително микроскопското изобразяване на частиците за проверка за видими изменения в морфологията; сравнителни данни за зърнометричното разпределение чрез подходящ метод.
3. За твърди лекарствени форми: данни за профила на разтваряне на една представителна производствена партида и сравнителни данни за последните три партии от предишния процес; данни за следващите две пълни производствени партии следва да са на разположение при поискване или те да се докладват, ако са не съответстват на спецификациите (с предложено действие). За билкови лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпада.
4. Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологичната еквивалентност съгласно съответните насоки (хуманни или ветеринарни) по отношение на бионаличността.
5. За изменения в параметър/ри на процеса, за който/които е било преценено, че няма/т въздействие върху качеството на готовия продукт — декларация за това, получена в резултат на по-ранна одобрена оценка на риска.
6. Копие от одобрените спецификации за освобождаване и за изтичане на срока на годност.
7. Данни за анализ на партидата (в сравнителна таблична форма) поне на една произведена партида по одобрения понастоящем процес и по предложения процес. При поискване следва да се предоставят партидни данни за следващите две пълни производствени партии и да се докладва от страна на титуляря на разрешение за търговия, ако са извън спецификацията (с предложено действие).
8. Декларация, че са стартирани съответните изследвания на стабилността според условията на ICH/VICH, което е подходящо, (с отбелязване на въпросните партидни номера) и съответните параметри на стабилността са оценени в поне една партида в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността в момента на уведомяване и че профилът на стабилност е сходен с понастоящем регистрираното положение. Дадена е гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите в края на срока на годност/периода на повторно изпитване (с предложено действие).

Б.П.б.4 Изменение в големината на партидата (включително диапазон на големината на партидата) на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) До 10-кратно увеличение в сравнение с първоначално одобрената големина на партидата	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
б) До 10-кратно намаление на мащаба	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
в) Изменението изисква оценка на сравнимостта на биологичен/имунологичен лекарствен продукт или изменението на големината на партидата налага ново изследване на биологичната еквивалентност			II
г) Изменението е свързано с всички други фармацевтични форми, произведени от комплексен производствен процес			II

д) Повече от 10-кратно увеличение в сравнение с одобрената понастоящем големина на партидата за на (перорални) фармацевтични форми с незабавно освобождаване		1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ
е) Машабът за биологичен/имунологичен лекарствен продукт е увеличен/намален без изменение в процеса (например дублиране на линия)		1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ

Условия

1. Изменението не засяга възпроизводимостта и/или запазването на качествата на продукта.
2. Изменението е свързано със стандартни фармацевтични форми за перорална употреба с незабавно освобождаване или нестерилни течни фармацевтични форми.
3. Измененията на производствения метод и/или междинните проверки са само такива, които са наложени от изменението в големината на партидата, например използване на различен размер оборудване.
4. Налице е схема за утвърждаване или производството е утвърдено успешно съгласно понастоящем действащия протокол с поне три партии, които са с предложената нова големина на партидата, в съответствие със съответните насоки.
5. Въпросният продукт не е биологичен/имунологичен лекарствен продукт.
6. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.
7. Големината на партидите е в рамките на десетократния диапазон на големината на партидите, предвиден при издаването на разрешението за търговия или след последващо изменение, което не е одобрено като промяна от тип ІА.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Данни за анализ на партидата (в сравнителна таблична форма) поне на една производствена партида, произведена при понастоящем одобрение и при предложените размери. При поискване следва да се предоставят данни за партидата за следващите две пълни производствени партии и да се докладва от страна на титуляря на разрешение за търговия, ако не съответстват на спецификациите (с предложено действие).
3. Копие от одобрените спецификации за освобождаване и за изтичане на срока на годност.
4. Където е уместно, партидните номера, съответната големина на партидите и датата на производство на партидите (≥ 3), използвани в утвърдителното проучване, следва да бъдат посочени или да бъде представен протокол (схема) за утвърждаването.
5. Следва да бъдат предоставени резултатите от утвърждаването.
6. Резултатите от изследванията на стабилността, които са извършени според изискванията на ICH/VICH на съответните параметри на стабилността, на поне една партида в лабораторен или производствен мащаб, обхващащи минимален период от 3 месеца, и гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или евентуално не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие). За биологични/имунологични продукти: декларация, че не се изисква оценка на сравнимостта.

Б.П.6.5 Изменение в междинните изпитвания или граници, прилагани при производството на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги междинни граници	1, 2, 3, 4	1, 2	ІА
б) Добавяне на ново/и изпитване/ия и граници	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	ІА
в) Заличаване на незначително междинно изпитване	1, 2, 7	1, 2, 6	ІА

г) Заличаване на междинно изпитване, което може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
д) Разширяване на одобрените граници на междинните проверки, което може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
е) Добавяне или замяна на междинно изпитване в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Условия

- Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
- Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примесите.
- Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
- Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
- Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
- Новият метод на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реагент или биологично активно вещество (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопеята).
- Междинното изпитване не засяга контрола на критичен параметър, напр.:
оценка,
примеси (освен ако конкретен разтворител определено не се използва при производството),
всякакви критични физически характеристики (размер на частиците, обемна плътност, плътност след стръскване ...),
изпитване за идентичност (освен ако вече няма подходящ алтернативен начин за контрол),
микробиологичен контрол (освен ако не се изисква за конкретната лекарствена форма)

Документация

- Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
- Сравнителна таблица на настоящите и предложените междинни изпитвания и граници.
- Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
- Данни за анализ на партии от две производствени партии (3 производствени партии за биологични продукти, освен ако не е обосновано друго) от готовия продукт за всички параметри по спецификациите.
- Където е уместно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт от поне една лабораторна партия, произведена с използване на настоящите и новите междинни изпитвания. За билкови лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпада.
- Обосновка/оценка на риска, показваща, че междинното изпитване е несъществено или излязло от употреба.
- Обосновка на новите междинни изпитвания и граници.

Б.П.в) Контрол на ексципиенти

Б.П.в.1 Изменение в параметрите на спецификацията и/или границите на ексципиент	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
в) Зачистване на незначителен параметър на спецификацията (например зачистване на излязъл от употреба параметър)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
г) Изменение извън рамките на одобрените граници на спецификациите			II
д) Зачистване на параметър на спецификацията, който може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
е) Добавяне или замяна (с изключение на биологичен или имунологичен продукт) на параметър на спецификацията и на съответния му метод за изпитване в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
ж) Когато за ексципиента няма монография в Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка, изменение на спецификация от собствена фармакопея към неофициална фармакопея, или такава на трета държава		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Условия

- Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
- Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примесите.
- Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
- Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията на изпитване са незначителни.
- Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
- Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реагент (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопеята).
- Изменението не се отнася до генотоксичен примес.
- Параметърът на спецификацията не засяга контрола на критичен параметър, напр.:
 примеси (освен ако конкретен разтворител определено не се използва при производството на ексципиента),
 всякакви критични физически характеристики (размер на частиците, обемна плътност, плътност след стръскване ...),
 изпитване за идентичност (освен ако вече няма подходящ алтернативен начин за контрол),
 микробиологичен контрол (освен ако не се изисква за конкретната лекарствена форма)

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
4. Данни за анализ на партии от две производствени партии (3 производствени партии за биологични ексципиенти) от ексципиента за всички параметри на спецификацията.
5. Където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готов продукт на поне една лабораторна партида, съдържаща ексципиент, който отговаря на настоящата и предложената спецификация. За билкови лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпадане.
6. Обосновка за непредставяне на ново изследване на биологичната еквивалентност съгласно съответните насоки (хуманни, ветеринарни) по отношение на *бионаличността*, ако е целесъобразно.
7. Обосновка/оценка на риска, показваща, че междинното изпитване е незначително или излязло от употреба.
8. Обосновка на новия параметър на спецификациите и границите.

Б.П.в.2 Изменение в методологията на изпитване на ексципиент	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Заличаване на методология на изпитване, ако вече е разрешена алтернативна методология на изпитване	5	1	IA
в) Съществено изменение на биологичен/ имунологичен/ имунохимичен метод на изпитване или метод, използващ биологичен реагент			II
г) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна и добавяне)		1, 2	IB

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Няма изменения в общите граници на примеси; не са открити нови, неразрешени примеси.
3. Методът на анализ следва да остане същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).
4. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реагент (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопейта).
5. Алтернативна методология на изпитване вече е разрешена за параметъра на спецификацията и тази процедура не е била добавена чрез уведомяване за IA/IA(IN).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаване, преразгледани спецификации за примеси (ако е приложимо).
2. Резултати от сравнително утвърждаване или, ако е обосновано, резултати от сравнителен анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.П.в.3 Изменение в източника на ексципиент или реагент с риск от ТСЕ	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) От материал с риск от ТСЕ към такъв от растителен или синтетичен произход			
1. За ексципиенти или реагенти, които не се използват в производството на биологично/имунологично активно вещество или в биологичен/имунологичен лекарствен продукт	1	1	IA
2. За ексципиенти или реагенти, използвани в производството на биологично/имунологично активно вещество или в биологичен/имунологичен лекарствен продукт		1, 2	IB
б) Изменение или въвеждане на материал с риск от ТСЕ или замяна на материал с риск от ТСЕ с различен материал с риск от ТСЕ, който не е обхванат от сертификат за годност по отношение на ТСЕ			II

Условия

1. Спецификациите по отношение на освобождаването и изтичането на срока на годност на ексципиента и на готовия продукт остават същите.

Документация

1. Декларация от производителя на материала или титуляря на разрешение за търговия с него, че той е изцяло от растителен или синтетичен произход.
2. Изследване на еквивалентността на материалите и въздействието върху производството на готовия материал и въздействието върху поведението (например характеристики на разтваряне) на готовия продукт.

Б.П.в.4 Изменение в синтеза или добива на ексципиент, който не отговаря на стандартите на фармакопейта (ако е описан в досието) или на нов ексципиент	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначително изменение в синтеза или добива на ексципиент, който не отговаря на стандартите на фармакопейта, или на нов ексципиент	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
б) Спецификациите са засегнати или има изменение във физикохимичните свойства на ексципиента, което може да засегне качеството на готовия продукт			II
в) Ексципиентът е биологично/имунологично вещество			II

Условия

1. Начинът на синтез и спецификациите са идентични и няма изменение в качествения или количествения вид на примесите (с изключение на остатъчни разтворители, ако се контролират в съответствие с границите по ICH/VICH) или във физикохимичните свойства.
2. Адювантите са изключени.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Данни за анализ на партиди (в сравнителна таблична форма) на поне две партиди (минимум лабораторен мащаб) от ексципиента, произведен по стария и по новия процес.

3. Където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт на поне две партии (минимум лабораторен мащаб). За билкови лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпада.
4. Копие от одобрените и новите (ако е приложимо) спецификации на ексципиента.

Б.П.г) Контрол на готовия продукт

Б.П.г.1 Изменение в параметрите на спецификацията и/или границите на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията за лекарствени продукти, предмет на освобождаване на партидите от официалния контролен орган	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
в) Добавяне на нов параметър на спецификациите към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
г) Зачиване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър, напр. вкус и аромат или изпитване за идентифициране на оцветяващ или ароматизиращ материал)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
д) Изменение извън рамките на одобрените граници на спецификациите			II
е) Зачиване на параметър на спецификацията, който може да окаже съществено въздействие върху цялостното качество на готовия продукт			II
ж) Добавяне или замяна (с изключение на биологичен или имунологичен продукт) на параметър на спецификацията и на съответния му метод за изпитване в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
з) Актуализация на досието, с оглед на постигане на съответствие с разпоредбите на актуализирана обща монография от Европейската фармакопея за готовия продукт (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{IN}
и) Въведен е метод 2.9.40 по Евр. фармакопея (еднаквост на единиците за дозиране), за да се замени регистрираният понастоящем метод 2.9.5 по Евр. фармакопея (еднаквост на масата) или 2.9.6 по Евр. фармакопея (еднаквост на съдържанието)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишна оценка да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II), освен ако подкрепящата документация не е била вече оценена и одобрена в рамките на друга процедура
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството, например нов, неразрешен примес; изменение в общите граници на примесите.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата или измененията в методологията по изпитване са незначителни.

5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
6. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реактив за биологично активно вещество
7. Изменението не се отнася до примесите (включително генотоксичните) или разтварянето.
8. Изменението засяга актуализирането на границите по отношение на контрола на микроорганизмите с цел постигане на съответствие с актуалната фармакопея, понастоящем регистрираните граници относно контрола на микроорганизмите (настоящото положение) съответстват на положението (нехармонизирано) отпреди 2008 г. и не включват допълнително посочени проверки, надхвърлящи изискванията на фармакопеята по отношение на конкретната лекарствена форма, и предложените проверки са в съответствие с хармонизираната фармакопея.
9. Параметърът на спецификацията или предложението по отношение на конкретна лекарствена форма не засягат критичен параметър, напр.:

оценка,

примеси (освен ако конкретен разтворител определено не се използва при производството на крайния продукт),

критични физически характеристики (твърдост или ронливост за таблетки без покритие ...),

за конкретната лекарствена форма се изисква изпитване в съответствие с общите разпоредби на Европейската фармакопея,

искане на подборно изпитване.
10. Предложените проверки съответстват напълно на таблица 2.9.40.-1 от монография 2.9.40 в Евр. фармакопея, и не включва алтернативното предложение за изпитване на еднаквостта на единиците на дозиране чрез промяна на масата вместо изпитване на еднаквостта на съдържанието, когато последното е посочено в таблица 2.9.40.-1.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
4. Данни за анализ на партии на две производствени партии (3 производствени партии за биологични продукти, освен ако е не е обосновано друго) от готовия продукт за всички параметри на спецификациите.
5. Където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт на поне една лабораторна партида, отговаряща на настоящата и на предложената спецификация. За билкови лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпада.
6. Обосновка/оценка на риска, показваща, че междинното изпитване е незначително или излязло от употреба.
7. Обосновка на новия параметър и границите на спецификацията.

(*) *Забележка:* Не е необходимо нотифициране на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка в случай, че в документацията на получения разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“. Следователно промяната се прилага за случаи, когато в техническото досие не се съдържа препратка към актуализираната монография от фармакопеята и с промяната се цели да се въведе препратка към актуализираната версия.

Б.Пл.2 Изменение в методологията на изпитване на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3, 4,	1,2	IA
б) Заличаване на методология на изпитване, ако вече е разрешен алтернативен метод	4	1	IA

в) Значително изменение или замяна на биологичен/имунологичен/имунохимичен метод за изпитване или метод, използващ биологичен реагент или замяна на референтен биологичен препарат, който не е обхванат от одобрен протокол			II
г) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна и добавяне)		1, 2	IB
д) Актуализация на методологията на изпитване с цел постигане на съответствие с актуализирана обща монография от Европейската фармакопея	2, 3, 4, 5	1	IA
е) За да се отрази съответствието с Евр. фармакопея и да се заличи препратка към остаряла методология на изпитване, както и номерът на метода (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Няма изменения в общите граници на примеси; не са открити нови, неразрешени примеси.
3. Методът на анализ следва да остане същият (например изменение в дължината на колоната или температурата, но не различен вид колона или метод).
4. Методът на изпитване не е биологичен/имунологичен/имунохимичен метод или метод, използващ биологичен реагент (не включва стандартни микробиологични методи по фармакопеята).
5. Регистрираната методология на изпитване вече съдържа препратка към обща монография от Евр. фармакопея и промените са незначителни по природата си и изискват актуализация на техническото досие.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаване, преразгледани спецификации за примеси (ако е приложимо).
2. Сравнителни резултати от утвърждаването или, ако е обосновано, сравнителни резултати от анализа, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

(*) *Забележка:* Не е необходимо нотифициране на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея, в случай че в документацията на получилия разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“.

Б.П.г.3 Промени, свързани с въвеждането на освобождаване в реално време или параметрично освобождаване в производството на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II

Б.П.д) Система за затваряне на съда за съхранение

Б.П.д.1 Изменение в непосредствената опаковка на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Качествен и количествен състав			
1. Твърди фармацевтични форми	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Полутвърди и нестерилни течни фармацевтични форми		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Стерилни лекарствени продукти и биологични/имунологични лекарствени продукти			II
4. Изменението е свързано с по-слабо защитена опаковка, което е свързано с изменения в условията на съхранение и/или намаляване на срока на годност.			II
б) Промяна на вида на съда за съхранение или добавяне на нов съд за съхранение			
1. Твърди, полутвърди и нестерилни течни фармацевтични форми		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Стерилни лекарствени продукти и биологични/имунологични лекарствени продукти			II
3. Зачистване на непосредствения съд за съхранение, което не води до пълно зачистване на концентрацията или фармацевтичната форма	4	1, 8	IA

Условия

- Изменението се отнася само до същия вид опаковка/съд за съхранение (например от блистер към блистер).
- Предложеният опаковъчен материал следва да бъде поне еквивалентен на одобрения материал по отношение на съответните му свойства.
- Стартирани са съответните изследвания на стабилността според условията на ICH/ VICH и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен мащаб или промишлен мащаб и заявителят разполага с поне тримесечни задоволителни данни за стабилността към момента на прилагане. Ако предложената опаковка обаче е по-устойчива от съществуващата, например по-дебел блистер, не е необходимо вече тримесечните данни за стабилността да са на разположение. Тези изследвания следва да бъдат завършени и данните да бъдат незабавно предоставени на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или евентуално не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).
- Останалото/ите представяне/ия на продукта трябва да съответства/т на инструкциите за дозиране и продължителността на лечението, посочени в обобщението на характеристиките на продукта.

Документация

- Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.
- Съответните данни за новата опаковка (сравнителни данни за пропускливостта, например на O₂, CO₂, влага).
- Където е целесъобразно, следва да се предостави доказателство, че няма взаимодействие между съдържанието и опаковъчния материал (например няма преминаване на компоненти от предложения материал в съдържанието и загуба на компоненти от продукта в опаковката), включително потвърждение, че материалът отговаря на съответните изисквания на фармакопеята или законодателството на Съюза по отношение на пластмасови материали и предмети в контакт с храни.
- Декларация, че са стартирани изискваните изследвания на стабилността според условията на ICH/ VICH (с обозначаване на съответните партидни номера) и че, ако е уместно, заявителят е разполагал с изискваните минимални задоволителни данни за стабилността в момента на прилагане, както и че наличните данни не сочат наличието на проблем. Следва да се предоставят и гаранции, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).
- Резултатите от изследванията на стабилността, направени в съответствие с условията на ICH/VICH на съответните параметри на стабилността на поне две партии в лабораторен или промишлен мащаб, обхващащи минимален период от 3 месеца, и е дадена гаранция, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат незабавно предоставени на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите в края на одобрения срок на годност (с предложено действие).

6. Сравнителна таблица на спецификациите на настоящата и предложената непосредствена опаковка, ако е приложимо.
7. Мостри на новия съд за съхранение/затваряне, където е приложимо (вж. „Указания към заявителите“, „Изисквания за мостри в държавите членки/ЕМА“).
8. Декларация, че оставащият/те размер/и на опаковката е/са в съответствие с режима на дозиране и продължителността на употреба, отговарят на инструкциите за дозиране, както са одобрени в обобщението на характеристиките на продукта.

Забележка: За Б.П.д.1.6) на заявителите се напомня, че за всяко изменение, което води до „нова фармацевтична форма“, се изисква представяне на заявление за разширяване на обхвата.

Б.П.д.2 Изменение в параметрите и/или границите на спецификациите на непосредствената опаковка на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификацията към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 5	IA
г) Добавяне или замяна на параметър на спецификацията в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	IB

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II).
2. Изменението не е резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Процедурата по изпитване остава същата или измененията в процедурата по изпитване са незначителни.
5. Никой нов метод на изпитване не засяга нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и данни за утвърждаване, където е уместно.
4. Данни за анализ на партиди на две партиди от непосредствената опаковка за всички параметри на спецификацията.
5. Обосновка/оценка на риска, показваща, че междинното изпитване е незначително или излязло от употреба.
6. Обосновка на новия параметър на спецификациите и границите.

Б.П.д.3 Изменение в методологията на изпитване за непосредствената опаковка на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначителни изменения в одобрена методология на изпитване	1, 2, 3	1, 2	IA

б) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна и добавяне)	1, 3, 4	1, 2	IA
в) Зачистване на методология на изпитване, ако вече е разрешена алтернативна методология на изпитване	5	1	IA

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки и утвърдителните проучвания показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Методът на анализ следва да остане същият (например изменение на дължината на колоната и температурата, но не различен вид колона или метод).
3. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
4. Активното вещество/готовият продукт не е биологичен/имунологичен.
5. Алтернативна методология на изпитване вече е разрешена за параметъра на спецификацията и тази процедура не е била добавена чрез уведомяване за IA/IA(IN).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология, обобщение на данните за утвърждаване.
2. Резултати от сравнително утвърждаване или, ако е обосновано, резултати от сравнителен анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.П.д.4 Изменение във формата или размерите на опаковката или затварянето (непосредствена опаковка)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Нестерилни лекарствени продукти	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
б) Изменението във формата или размерите се отнася до съществена част от опаковъчния материал, което може да окаже значително въздействие върху доставката, употребата, безвредността или стабилността на готовия продукт			II
в) Стерилни лекарствени продукти		1, 2, 3, 4	IB

Условия

1. Няма изменение в количествения или качествения състав на съда за съхранение.
2. Изменението не се отнася до съществена част от опаковъчния материал, която се отразява на доставката, употребата, безвредността или стабилността на готовия продукт.
3. В случай на изменение на свободния обем или изменение в съотношението повърхност/обем, изследванията на стабилността според съответните насоки са стартирани и съответните параметри на стабилността са оценени в поне две партии в лабораторен мащаб (три за биологични/имунологични лекарствени продукти) или промишлен мащаб и поне тримесечни (шестмесечни за биологични/имунологични лекарствени продукти) данни за стабилността са на разположение на заявителя. Дадена е гаранция, че тези изследвания ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или евентуално не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание, подробен чертеж и състав на материала на опаковката или затварянето и включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.

2. Мостри от новия съд за съхранение/затваряне, където е приложимо (вж. „Указания към заявителите“, „Изисквания за мостри в държавите членки“).
3. Направени са повторни утвърдителни проучвания в случай на пълно стерилизиране на стерилни продукти. Партидните номера на партидите, използвани при повторните утвърдителни проучвания следва да бъдат отбелязани, където е приложимо.
4. В случай на изменение в свободния обем или изменение в съотношението повърхност/обем — декларация, че са стартирани съответните изследвания на стабилността според условията на ICH/VICH (с отбелязване на съответните партидни номера) и че, ако е уместно, изискваните минимални задоволителни данни за стабилността са били на разположение на заявителя в момента на прилагането за уведомление от тип IA и момента на подаване на уведомление от тип IB, както и че наличните данни не сочат наличието на проблем. Следва да се предоставят и гаранции, че изследванията ще бъдат завършени и че данните ще бъдат предоставени незабавно на компетентните органи, ако не съответстват на спецификациите или е вероятно да не съответстват на спецификациите при изтичане на одобрения срок на годност (с предложено действие).

Б.П.д.5 Изменение в размера на опаковката на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменение в броя единици (например таблетки, ампули и т.н.) в опаковката			
1. Изменение в рамките на понастоящем одобрените размери на опаковката	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Изменение извън рамките на понастоящем одобрените размери на опаковката		1, 2, 3	IB
б) Заличаване на размер/и на опаковка	3	1, 2	IA
в) Изменение в теглото/обема на пълнене на стерилни многодозови (или едnodозови за частична употреба) парентерални лекарствени продукти, включително биологични/имуно-логични лекарствени продукти			II
г) Изменение в тегло/обем на пълнене на непарентерални многодозови продукти (или едnodозови за частична употреба)		1, 2, 3	IB

Условия

1. Новият размер на опаковката следва да отговаря на дозировката и продължителността на лечението, както са одобрени в обобщението на характеристиките на продукта.
2. Материалът на първичната опаковка остава същият.
3. Останалото/ите представяне/ия на продукта трябва да съответства/т на инструкциите за дозиране и продължителността на лечението, посочени в обобщението на характеристиките на продукта.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.
2. Обосновка за новия/оставащия размер/и на опаковката, показваща, че новия(ите)/оставащия(ите) размер/и съответства/т на режима на дозиране и продължителността на лечението, както са одобрени в обобщението на характеристиките на продукта.
3. Декларация, че изследванията на стабилността ще бъдат извършени съгласно съответните насоки за продуктите, при които може да бъдат засегнати параметрите на стабилността. Данните следва да се докладват единствено, ако не съответстват на спецификациите (с предложено действие).

Забележка: За В.П.д.5.в) и г) — на заявителите се напомня, че всички изменения в „концентрацията“ на лекарствения продукт изискват представяне на заявление за разширяване на обхвата.

Б.П.д.6 Изменение в някоя част от (първичния) опаковъчен материал, който не е в контакт с рецептурата на готовия продукт (като цвят на капачките, цветни кодови пръстени по ампулите, изменение в предпазителите на иглите (употребена е различна пластмаса)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменение, което засяга информацията за продукта	1	1	IA _{IN}
б) Изменение, което не засяга информацията за продукта	1	1	IA

Условия

1. Изменението не засяга част от опаковъчния материал, която да засяга доставката, употребата, безвредността или стабилността на готовия продукт.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.

Б.П.д.7 Изменение в доставчика на компоненти или устройства за опаковане (когато е посочен в досието)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Заличаване на доставчик	1	1	IA
б) Замяна или добавяне на доставчик	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
в) Всякакви изменения в доставчиците на крайници за инхалаторите с определени дози			II

Условия

1. Не се заличава компонент или устройство за опаковане.
2. Количественият и качественият състав на компонентите/устройствата за опаковане и спецификациите на проекта остават същите.
3. Спецификациите и методът за контрол на качеството са поне еквивалентни.
4. Методът и условията за стерилизация се запазват, ако е приложимо.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. За устройства за лекарствени продукти за хуманна употреба — доказателство за маркировка „СЕ“.
3. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации, ако е приложимо.

Б.П.е) Стабилност

Б.П.е.1 Изменение в срока на годност или условията на съхранение на готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Намаляване на срока на годност на готовия продукт			
1. В опакован вид за продажба	1	1, 2, 3	IA _{IN}

2. След първото отваряне	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. След разтваряне или реконституиране	1	1, 2, 3	IA _{IN}
б) Удължаване на срока на годност на готовия продукт			
1. В опакован вид за продажба (подкрепено от данни в реално време)		1, 2, 3	IB
2. След първото отваряне (подкрепено от данни в реално време)		1, 2, 3	IB
3. След разтваряне или реконституиране (подкрепено от данни в реално време)		1, 2, 3	IB
4. Удължаване на срока на годност посредством екстраполиране на данните за стабилността, които не съответстват на насоките на ICH/VICH (*)			II
5. Удължаване на срока на годност на биологични/имунологични лекарствени продукти в съответствие с одобрения протокол за стабилността		1, 2, 3	IB
в) Изменение в условията на съхранение за биологични лекарствени продукти, когато изследванията по стабилността не са проведени в съответствие с одобрения протокол за стабилността			II
г) Изменение в условията на съхранение на готовия продукт или разтворения/реконституиран продукт		1, 2, 3	IB
д) Промяна в одобрен протокол за стабилността	1, 2	1, 4	IA

Условия

- Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството или поради опасения за стабилността.
- Изменението не се отнася до разширяване на критериите за приемане по отношение на изпитваните параметри, заличаване на показателни за стабилността параметри или намаляване на честотата на изпитване.

Документация

- Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност). То следва да съдържа резултатите от съответните изследвания на стабилността в реално време (обхващащи целия срок на годност), проведени според съответните насоки за стабилност в поне две партии в лабораторен мащаб ⁽¹⁾ от готовия продукт в разрешения опаковъчен материал и/или след първо отваряне или реконституиране, което е целесъобразно; където е приложимо, следва да се включат и резултати от съответното микробиологично изпитване.
- Преразгледана информация за продукта
- Копие от одобрената спецификация за изтичане на срока на годност на готовия продукт и, когато е приложимо, спецификации след разтваряне/реконституиране или първо отваряне.
- Обосновка на предложената/ите промена/и.

(*) Забележка: за биологични/имунологични лекарствени продукти не е приложимо екстраполиране.

⁽¹⁾ Партии в лабораторен мащаб могат да бъдат приети с ангажимент за проверка на срока на годност на партидите в промишлен мащаб.

Б.П.ж) Проектен диапазон и протокол за управление на изменения след одобрението

Б.П.ж.1 Въвеждане на нов проектен диапазон или разширение на одобрен проектен диапазон за готовия продукт по отношение на:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Една или повече единични операции в процеса на производство на готовия продукт, включително съответните междинни проверки и/или методологии на изпитване		1, 2, 3	II
б) Методологии на изпитване за ексципиенти/ междинни продукти и/или готовия продукт		1, 2, 3	II

Документация

1. Резултати от изследвания за разработване на продукта и процеса (включително оценка на риска и многопараметърни изследвания, по целесъобразност), които показват, че е било постигнато системно разбиране на механизма на въздействие на характеристиките на материала и на параметрите на процеса върху критичните характеристики на качеството на готовия продукт.
2. Описание на проектния диапазон в табличен вид, включително променливите (характеристики на материала и параметри на процеса, по целесъобразност) и предложените за тях обхвати.
3. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.П.ж.2 Въвеждане на протокол за управление на измененията след одобрение във връзка с готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2, 3	II

Документация

1. Подробно описание на предложеното изменение.
2. Протокол за управление на измененията във връзка с готовия продукт.
3. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.П.ж.3 Зачиване на одобрен протокол за управление на измененията във връзка с готовия продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA _{IN}

Условия

1. Зачиването на одобрения протокол за управление на изменения, свързан с готовия продукт, не се дължи на непредвидени събития или на резултати, излизащи извън рамките на спецификациите по време на прилагане на промяната/промените, описана/ни в протокола, и не оказва въздействие на вече одобрената информация в досието.

Документация

1. Обосновка на предложеното заличаване.
2. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).

Б.П.ж.4 Изменения в одобрен протокол за управление на изменения	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Значителни изменения в одобрен протокол за управление на изменения			II

б) Незначителни изменения в одобрен протокол за управление на изменения, които не променят стратегията, определена в протокола		1	ІБ
---	--	----------	-----------

Документация

1. Декларация, че всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници. Освен това декларация, че за биологични/имунологични лекарствени продукти не се изисква оценка на сравнимостта.

Б.ІІ.ж.5 Прилагане на изменения, предвидени в одобрен протокол за управление на изменения	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагането на изменението не изисква допълнителни подкрепящи данни	1	1, 2, 4	ІА_{ІН}
б) Прилагането на изменението изисква допълнителни подкрепящи данни		1, 2, 3, 4	ІБ
в) Прилагане на изменение за биологичен/имунологичен лекарствен продукт		1, 2, 3, 4, 5	ІБ

Условия

1. Предложеното изменение е въведено изцяло в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения, което изисква незабавно уведомяване за него след прилагането му.

Документация

1. Препратка към одобрения протокол за управление на изменения.
2. Декларация, че изменението е в съответствие с одобрен протокол за управление на изменения и че резултатите от изследването отговарят на критериите за приемане, посочени в протокола. Освен това декларация, че за биологични/имунологични лекарствени продукти не се изисква оценка на сравнимостта.
3. Резултатите от изследванията, направени в съответствие с одобрения протокол за управление на изменения.
4. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
5. Копие от одобрените спецификации на крайния продукт.

Б.ІІ.з) Безвредност на случайно привнесени вещества

Б.ІІ.з.1 Актуализация на информацията относно „Оценка на безвредността на случайно привнесени вещества“ (раздел 3.2.A.2)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изследвания във връзка с етапите на производство, при които за пръв път е осъществено търсене на едно или повече случайно привнесени вещества			ІІ
б) Замяна на остарели изследвания във връзка с етапите на производство и случайно привнесените вещества, вече описани в досието			
1) с изменение на оценката на риска			ІІ
2) без изменение на оценката на риска		1, 2, 3	ІБ

Документация

1. Изменения на съответните раздели на досиетата, включващи въвеждането на нови изследвания относно възможността за деактивиране/намаляване на случайно привнесените вещества в различните етапи от производството

2. Обосновка на факта, че изследванията не променят оценката на риска.
3. Изменение на информацията за продукта (когато е приложимо).

Б.ІІІ СЕРТИФИКАТ ЗА ГОДНОСТ/ТСЕ/МОНОГРАФИИ

Б.ІІІ.1 Представяне на нов или актуализиран сертификат за годност по Евр. фармакопея или заличаване на сертификат за годност по Евр. фармакопея:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
за активно вещество			
за изходен материал/реагент/междинно вещество, използвано в производствения процес на активното вещество			
за ексципиент			
а) Сертификат за годност по Европейската фармакопея към съответната монография от Европейската фармакопея			
1. Нов сертификат от вече одобрен производител	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	ІА _{ІН}
2. Актуализиран сертификат от вече одобрен производител	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	ІА
3. Нов сертификат от нов производител (замяна или добавяне)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	ІА _{ІН}
4. Зачиване на сертификати (когато за един материал съществуват няколко сертификата)	10	3	ІА
5. Нов сертификат за нестерилно активно вещество, което ще се използва в стерилен лекарствен продукт, когато в последните етапи на синтеза се използва вода и материалът не е обявен за чист от ендотоксини		1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ
б) Сертификат за годност по Европейската фармакопея по отношение на ТСЕ за активно вещество/изходен материал/реагент/ междинен продукт/ или ексципиент			
1. Нов сертификат за активно вещество от нов или вече одобрен производител	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	ІА _{ІН}
2. Нов сертификат за изходен материал/реагент/ междинен продукт/ексципиент от нов или вече одобрен производител	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	ІА
3. Актуализиран сертификат от вече одобрен производител	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	ІА
4. Зачиване на сертификати (когато за един материал съществуват няколко сертификата)	10	3	ІА
5. Нов/актуализиран сертификат от вече одобрен/нов производител, който използва материали от човешки или животински произход, за които се изисква оценка на риска по отношение на възможността за замърсяване със случайно привнесени вещества			ІІ

Условия

1. Спецификациите по отношение на освобождаването на готовия продукт и изтичането на срока на годност остават същите.
2. Непроменени (с изключение на въвеждане на по-строги граници) допълнителни (по отношение на Европейската фармакопея) спецификации относно примеси (с изключение на остатъчни разтворители, при условие че те отговарят на ICH/VICH) и специфичните изисквания за продукта (например профили на размера на частиците, полиморфна форма), ако е приложимо.
3. Процесът на производство на активното вещество, изходния материал/реагент/междинен продукт не включва използването на материали от човешки или животински произход, за които да се изискват данни от оценка на вирусната безвредност.
4. Само за активното вещество, то ще бъде изпитано непосредствено преди употреба, ако сертификатът за годност по Европейската фармакопея не предвижда срок за повторно изпитване или ако все още в досието не са представени данни в подкрепа на период за повторно изпитване.
5. Активното вещество/изходен материал/реагент/междинен продукт/ексципиент не е стерилно.
6. Веществото не е включено във ветеринарен лекарствен продукт за употреба при животински видове, податливи на TSE.
7. За ветеринарни лекарствени продукти: няма изменение в източника на материала.
8. За растителни активни вещества: начинът на производство, физическата форма, екстракционният разтворител и съотношението лекарство/екстракт (DER) следва да останат същите.
9. Ако в лекарствени продукти за парентерална употреба трябва да се използва желатин, получен от кости, той трябва да бъде произведен в съответствие с изискванията на съответната държава.
10. В досието остава най-малко един производител на същото вещество.
11. Ако активното вещество не е стерилно вещество, но трябва да се използва в стерилен лекарствен продукт, в съответствие със сертификата за годност в последните етапи на синтеза не трябва да се използва вода, или, ако се използва вода, активното вещество трябва също да е обявено за чисто от бактериални ендотоксини.

Документация

1. Копие от настоящия (актуализиран) сертификат за годност по Европейската фармакопея.
2. В случай на добавяне на производствен обект формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящите“ и „предложените“ производители, така както са изброени в раздел 2.5 на формуляра на заявление.
3. Изменение на съответния/те раздел/и на досието (представени във формат ЕС-ОТД).
4. Където е приложимо, документ, предоставящ информация за всички материали, които попадат в обхвата на „Обяснителни бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински спонгиформни енцефалопатни агенти чрез лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти“, включително тези, които се използват при производството на активното вещество/ексципиент. За всеки такъв материал следва да се включи следната информация: наименование на производителя, видове и тъкани, от които материалът е произведен, страна на произход на изходните животни и неговата употреба.

За централизираната процедура тази информация следва да бъде включена в актуализирана таблица А за TSE (и Б, ако е уместно).

5. За активно вещество, когато е приложимо, декларация от квалифицираното лице (КЛ) на всеки от титулярите на разрешение за производство, изброени в заявлението, когато активното вещество се използва като изходен материал, и декларация от КЛ на всеки от титулярите на разрешение за производство, изброени в заявлението като отговорни за освобождаване на партии. В тези декларации следва да бъде заявено, че производителят/лите на активното вещество, посочен/и в заявлението, работи/т в съответствие с подробните насоки за добра производствена практика за изходни материали. При някои обстоятелства може да бъде приемлива и една декларация — вж. забележката към промяна № Б.П.б.1. За производството на междинни продукти също се изисква декларация от КЛ, но, що се отнася до всички актуализации на сертификатите за активни вещества и междинни продукти, декларация от КЛ се изисква само ако има изменение в действително изброените производствени обекти в сравнение с регистрираната преди това версия на сертификата.
 6. Подходящи данни за потвърждаване, че водата, използвана в последните етапи от синтеза на активното вещество, отговаря на съответните изисквания по отношение на качеството на водата за фармацевтична употреба.
-

Б.П.2 Изменение с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или с националната фармакопея на държава членка	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменение на спецификацията/ите на вещество, което не е влизало във фармакопеята, с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или с националната фармакопея на държава членка			
1. Активно вещество	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Експципиент/изходен материал за активно вещество	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
б) Промяна с цел привеждане в съответствие с актуализирана версия на съответната монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
в) Изменение на спецификациите от националната фармакопея на държава членка съгласно Европейската фармакопея	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Условия

- Изменението е извършено изключително с цел привеждане в пълно съответствие с фармакопеята. Всички изпитвания в спецификацията отговарят на стандарта на фармакопеята след изменението, освен възможните допълнителни изпитвания.
- Допълнителните спецификации към фармакопеята за специфичните свойства на продукта са непроменени (например профили на размера на частиците, полиморфните форми или напр. биологични анализи, съвкупности).
- Няма съществени изменения в качествения и количествения профил на примесите, освен ако спецификациите са станали по-строги.
- Не се изисква допълнително утвърждаване на нов или изменен метод по фармакопеята.
- За активни вещества от растителен произход: начинът на производство, физическата форма, екстракционният разтворител и съотношението лекарство/екстракт (DER) следва да останат същите.

Документация

- Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
- Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
- Данни от анализа на партиди (в сравнителен табличен вид) на две производствени партиди от съответното вещество за всички изпитвания от новата спецификация, и допълнително, където е целесъобразно, сравнителни данни за профила на разтваряне за готовия продукт от поне една лабораторна партида. За билкови лекарствени продукти може да са приемливи сравнителни данни за разпада.
- Данни, за да се покаже уместността на монографията по отношение на контрола на веществото, например сравнение между потенциалните примеси и забележката за прозрачност на монографията.

Забележка: Не е необходимо уведомяване на компетентните органи относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава членка в случай, че в документацията на получения разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“.

Б.IV МЕДИЦИНСКИ ИЗДЕЛИЯ

Б.IV.1 Изменение на измервателно устройство или дозирач механизъм	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Добавяне или замяна на изделие, което не представлява неделима част от първичната опаковка			
1. Изделие със СЕ маркировка	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Изделие без СЕ маркировка само за ветеринарни продукти		1, 3, 4	IB
3. Накрайници за инхалатори с определени дози или други устройства, които могат да имат значително въздействие върху доставката на активното вещество (напр. пулверизатор)			II
б) Заличаване на изделие	4, 5	1, 5	IA _{IN}
в) Добавяне или замяна на изделие, което представлява неделима част от първичната опаковка			II

Условия

- Предлаганото измервателно устройство или дозирач механизъм трябва да подава точно предназначенията доза от съответния продукт и в съответствие с одобрената дозировка, като резултатите от такива изследвания следва да бъдат достъпни.
- Новото изделие е съвместимо с лекарствения продукт.
- Изменението не следва да води до съществено изменение на информацията за продукта.
- Продължава да съществува възможност за точно дозиране на лекарствения продукт.
- За ветеринарни лекарствени продукти изделието не е съществено важно за безопасността на лицето, което дава продукта.
- Медицинското устройство не се използва за разтворител на лекарствения продукт.
- Ако е предвидена измервателна функция, маркировката „СЕ“ следва да обхваща и тази функция.

Документация

- Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание, подробен чертеж и състав на материала и доставчика на изделието, където е целесъобразно, включително преразгледана информация за продукта, по целесъобразност.
- Доказателство за маркировка „СЕ“, и, ако е предвидена измервателна функция, доказателството за маркировката „СЕ“ следва да включва и четирицифрения код на нотифицирания орган.
- Данни, за да се докаже точността, прецизността и съвместимостта на изделието.
- Мостри от новото изделие, където е приложимо (вж. „Указания към заявителите“, „Изисквания за мостри в държавите членки“).
- Обосновка за заличаване на изделието.

Забележка: За Б.IV.1.в) — на заявителите се напомня, че за всяко изменение, която води до „нова фармацевтична форма“, се изисква представяне на заявление за разширяване на обхвата.

Б.IV.2 Изменение в параметрите на спецификациите и/или границите на измервателно устройство или дозиращ механизъм за ветеринарни лекарствени продукти	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на по-строги граници на спецификацията	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
б) Добавяне на нов параметър на спецификацията към спецификацията със съответния му метод на изпитване	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
в) Разширяване на одобрени граници на спецификациите, което оказва съществено въздействие върху цялостното качество на изделието			II
г) Заличаване на параметър на изделието, който оказва съществено въздействие върху цялостното качество на изделието			II
д) Добавяне на параметър на спецификациите в резултат на проблем с безвредността или качеството		1, 2, 3, 4, 6	IB
е) Заличаване на незначителен параметър на спецификацията (например заличаване на излязъл от употреба параметър)	1, 2	1, 2, 5	IA

Условия

1. Изменението не е следствие от ангажимент от предишни оценки да се преразгледат границите на спецификациите (например такъв, поет по време на процедура по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за промяна от тип II), освен ако подкрепящата документация не е била вече оценена и одобрена в рамките на друга процедура
2. Изменението не следва да бъде резултат от настъпването на непредвидени събития по време на производството.
3. Всяко изменение следва да бъде в рамките на понастоящем одобрените граници.
4. Методологията на изпитване остава същата.
5. Никой нов метод на изпитване не се отнася до нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност).
2. Сравнителна таблица на настоящите и предложените спецификации.
3. Данни за всеки нов аналитичен метод и обобщение на данните за утвърждаване.
4. Данни за анализ на партии на две производствени партии за всички изпитвания в новата спецификация.
5. Обосновка/оценка на риска, показваща, че междинното изпитване е незначително или излязло от употреба.
6. Обосновка на новия параметър на спецификацията и границите

Б.IV.3 Изменение в методологията на изпитване на измервателно устройство или дозиращ механизъм за ветеринарни лекарствени продукти	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Незначително изменение в одобрена методология на изпитване	1, 2	1, 2	IA

б) Други изменения в методология на изпитване (включително замяна и добавяне)	1, 3	1, 2	IA
в) Заличаване на методология на изпитване, ако вече е разрешена алтернативна методология на изпитване	4	1	IA

Условия

1. Направени са съответните утвърдителни проучвания в съответствие със свързаните насоки, които показват, че актуализираната методология на изпитване е поне еквивалентна на предишната методология на изпитване.
2. Методът на анализ следва да остане същият.
3. Никой нов метод на изпитване не засяга нова, нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.
4. Алтернативна методология на изпитване вече е разрешена за параметъра на спецификацията и тази процедура не е била добавена чрез уведомяване за IA/IA(IN).

Документация

1. Изменение на съответния/ните раздел/и на досието (представено във формат ЕС-ОТД или формат по „Указания към заявителите“, том 6Б — за ветеринарни продукти, по целесъобразност), включително описание на аналитичната методология и обобщение на данните за утвърждаване.
2. Резултати от сравнително утвърждаване или, ако е обосновано, резултати от сравнителен анализ, показващи, че настоящото изпитване и предложеното изпитване са еквивалентни. Това изискване не е приложимо в случай на добавяне на нова методология на изпитване.

Б.V. ИЗМЕНЕНИЯ В РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ В РЕЗУЛТАТ НА ДРУГИ РЕГУЛАТОРНИ ПРОЦЕДУРИ**Б.V.a) ОДП/ОДВА**

Б.V.a.1 Включване на нова, актуализирана или изменена основна документация за плазма в досието на разрешението за търговия с даден лекарствен продукт (2-ра стъпка в процедура по ОДП)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Включване за пръв път на нова основна документация за плазма, което засяга свойствата на готовия продукт			II
б) Включване за пръв път на нова основна документация за плазма, което не засяга свойствата на готовия продукт		1, 2, 3, 4	IB
в) Включване на актуализирана/изменена основна документация за плазма, когато измененията засягат свойствата на готовия продукт		1, 2, 3, 4	IB
г) Включване на актуализирана/изменена основна документация за плазма, когато измененията не засягат свойствата на готовия продукт	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Условия

1. На актуализираната или изменена основна документация за плазма е издаден сертификат за съответствие със законодателството на Съюза съгласно приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Документация

1. Декларация, че сертификатът и докладът за оценка на ОДП са напълно приложими за получилия разрешение продукт, титулярят на ОДП е предоставил сертификата за ОДП, доклада за оценка и досието на ОДП на титуляря на разрешението за търговия (когато титулярят на разрешението за търговия е различен от титуляря на ОДП), сертификатът и докладът за оценка на ОДП заменят предишната документация на ОДП за това разрешение за търговия.

2. Сертификат и доклад за оценка на ОДП.
3. Експертно становище, посочващо всички изменения, въведени в сертифицираната ОДП и оценяващо тяхното потенциално въздействие върху готовите продукти, включително оценка на специфичните за продукта рискове.
4. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящия“ и „предложения“ сертификат за ОДП от ЕМА (кодов номер) в досието на разрешението за търговия. Когато е приложимо, формулярът на заявление за промяна следва ясно да изброява също така всички други ОДП, към които се отнася лекарственият продукт, дори ако те не са предмет на заявлението.

Б.V.a.2 Включване на нова, актуализирана или изменена основна документация на ваксинния антиген в досието на разрешението за търговия с даден лекарствен продукт (2-ра стъпка в процедура по ОДВА)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Включване за пръв път на основна документация на ваксинния антиген			II
б) Включване на актуализирана/изменена основна документация на ваксинния антиген, когато измененията засягат свойствата на готовия продукт		1, 2, 3, 4	IB
в) Включване на актуализирана/изменена основна документация на ваксинния антиген, когато измененията не засягат свойствата на готовия продукт	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Условия

1. На актуализираната или изменена основна документация за ваксинния антиген е издаден сертификат за съответствие със законодателството на Съюза съгласно приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Документация

1. Декларация, че сертификатът и докладът за оценка на ОДВА са напълно приложими за получения разрешение продукт, титулярят на ОДВА е предал сертификата, доклада за оценка на ОДВА и досието на ОДВА на титуляря на разрешението за търговия (когато титулярят на разрешението за търговия и титулярят на ОДВА са различни), сертификатът и докладът за оценка на ОДВА заместват предишната документация на ОДВА за това разрешение за търговия.
2. Сертификат и доклад за оценка на ОДВА.
3. Експертно становище, посочващо всички изменения, въведени в сертифицирана ОДВА, и оценяващо тяхното потенциално въздействие върху готовите продукти, включително оценки на специфичния за продукта риск.
4. Формулярът на заявление за промяна следва ясно да посочва „настоящия“ и „предложения“ сертификат за ОДВА от ЕМА (кодов номер) в досието на разрешението за търговия. Когато е приложимо, формулярът на заявление за промяна следва ясно да изброява също така всички други ОДВА, към които се отнася лекарственият продукт, дори ако те не са предмет на заявлението.

Б.V.б) Препращане

Б.V.б.1 Актуализиране на досието по качеството, имащо за цел прилагане на резултатите от процедура на препращане на Съюза	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) С изменението се прилага резултатът от препращането	1	1, 2	IA _{IN}
б) Хармонизирането на досието по качеството не е било част от препращането и актуализацията има за цел да го хармонизира			II

Условия

1. Резултатът не изисква последваща оценка.

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: препратка към съответното решение на Комисията.
2. Измененията, въведени при процедурата на препращане, следва да бъдат ясно подчертани в заявлението.

В. ИЗМЕНЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С БЕЗВРЕДНОСТТА, ЕФИКАСНОСТТА И ФАРМАКОЛОГИЧНАТА БДИТЕЛНОСТ**В.1 ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ХУМАННА УПОТРЕБА И ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**

В.1.1 Изменение/я в обобщението на характеристиките на продукта, етикетирането или листовката в опаковката, имащо/и за цел прилагане на резултатите от процедура на препращане на Съюза	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Лекарственият продукт попада в определения обхват на процедурата	1	1, 2, 3	IA _{IN}
б) Лекарственият продукт не попада в определения обхват на процедурата, но с изменението/ята се прилага резултатът от процедурата и не се налага да се представят нови, допълнителни данни от титуляря на разрешение за търговия		1, 2, 3	IB
в) Лекарственият продукт не попада в определения обхват на процедурата, но с изменението/ята се прилага резултатът от препращането, като се използват нови, допълнителни данни, представени от титуляря на разрешението за търговия		1, 3	II

Условия

1. С промяната се прилага формулировката, изисквана от органа; не се налага подаването на допълнителни данни и/или допълнителна оценка.

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: препратка към съответното решение на Комисията или към споразумението, постигнато от Координационна група за взаимно признаване и децентрализирана процедура (хуманна употреба) (което е приложимо), към която е приложено обобщение на характеристиките на продукта, етикетирането или листовката в опаковката.
2. Декларация, че предложеното обобщение на характеристиките на продукта, етикетирането и листовката в опаковката е идентично, по отношение на съответните раздели, с онова, което е приложено към решението на Комисията или към споразумението, постигнато от Координационна група за взаимно признаване и децентрализирана процедура (хуманна употреба) (което е приложимо).
3. Преразгледана информация за продукта.

В.1.2 Изменение/я в обобщението на характеристиките на продукта, етикетирането или листовката в опаковката на генерични/хибридни/биоподобни лекарствени продукти вследствие на оценка на същото изменение по отношение на референтния продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагане на изменение/я, за което/ито не са представени нови допълнителни данни от титуляря на разрешението за търговия		1, 2	IB
б) Прилагане на изменение/я, които изисква/т да бъдат допълнително обосновани от нови допълнителни данни, които следва да бъдат представени от титуляря на разрешението за търговия (напр. сравнимост)			II

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: искане до ЕМА/националния компетентен орган, ако е приложимо.
2. Преразгледана информация за продукта.

V.I.3 Изменение/я, засягащи обобщението на характеристиките на продукта, етиктирането или листовката в опаковката на лекарствени продукти за хуманна употреба, предназначени за прилагане на резултатите от процедура относно периодичните актуализирани доклади за безвредност или проучване за безвредност след получаване на разрешение, или на резултатите от оценка, извършена от компетентния орган в съответствие с членове 45 или 46 от Регламент 1901/2006	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагане на формулировката, одобрена от компетентния орган	1	1, 2	IA_{IN}
б) Прилагане на изменение/я, което/които изисква/т допълнителна обосновка чрез нови допълнителни данни, които следва да бъдат представени от титуляря на разрешението за търговия		2	II

Условия

1. С промяната се прилага формулировката, изисквана от компетентния орган; не се налага подаването на допълнителни данни и/или допълнителна оценка.

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: препратка към одобрението/оценката на компетентния орган.
2. Преразгледана информация за продукта.

V.I.4 Изменение/я в обобщението на характеристиките на продукта, етиктирането или листовката в опаковката, дължащо се на нови данни за качеството, нови предклинични или клинични данни или данни във връзка с фармакологичната бдителност.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II

Забележка: Промяната не се прилага, когато новите данни са подадени по промяна V.I.13. В този случай, промяната/ите в обобщението на характеристиките на продукта, етиктирането или листовката в опаковката попадат в обхвата на промяна V.I.13.

V.I.5 Изменение в правния статут на лекарствен продукт, разрешен по централизираната процедура	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) За генерични/хибридни/биоподобни лекарствени продукти вследствие на одобрено изменение на правния статут на референтния лекарствен продукт		1, 2	IB
б) Всички други изменения в правния статут			II

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: доказателство за разрешаване на изменение в правния статут (например препратка към съответното решение на Комисията).
2. Преразгледана информация за продукта.

Забележка: За продукти с национални разрешения, одобрени чрез процедура по взаимно признаване/децентрализирана процедура, изменението в правния статут следва да бъде разглеждано на национално ниво (не чрез изменение в съответствие с процедурата за взаимно признаване).

V.I.6 Изменение/ния в терапевтичното/ите показание/я	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Добавяне на ново терапевтично показание или модифициране на одобрено такова			II
б) Заличаване на терапевтично показание			IB

Забележка: Когато изменението се извършва в контекста на прилагане на резултата от процедура на препращане, или — когато се отнася за генеричен/хибриден/биоподобен продукт — същото изменение е направено за референтния продукт, прилагат се съответно промени V.I.1 и V.I.2.

V.I.7 Заличаване на:	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) фармацевтична форма		1, 2	IB
б) концентрация		1, 2	IB

Документация

1. Декларация, че останалите данни за продукта са адекватни по отношение на указанията за дозиране и продължителността на лечението, както е посочено в обобщението на характеристиките на продукта.
2. Преразгледана информация за продукта

Забележка: В случаите, в които за дадена фармацевтична форма или концентрация е издадено разрешение за търговия, което е отделно от разрешението за търговия за други фармацевтични форми или концентрации, заличаването на първото няма да се счита за промяна, а за оттегляне на разрешението за търговия.

V.I.8 Въвеждане на обобщение на система за фармакологична бдителност за лекарствени продукти за хуманна употреба или изменение на обобщението (*)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Въвеждане на обобщение на система за фармакологична бдителност, изменения по отношение на квалифицираното лице по фармакологичната бдителност (вкл. данните за контакт) и/или изменения на мястото на съхранение на основната документация за фармакологична бдителност (ОДФБ)		1, 2	IA_{IN}

Документация

1. Обобщение на система за фармакологична бдителност или актуализация на значимите елементи (ако е приложимо):
 - доказателство, че заявителят разполага с квалифицирано лице, отговарящо за фармакологичната бдителност, и декларация, подписана от заявителя, с която той удостоверява, че разполага с необходимите средства, за да изпълнява задачите и отговорностите, изброени в дял IX от Директива 2001/83/ЕО,
 - данни за контакт на квалифицираното лице по фармакологичната бдителност, държави членки, в които то пребивава и изпълнява своите задължения,
 - място на съхранение на ОДФБ.
2. Номер на ОДФБ (ако е наличен)

Забележка: Промяната обхваща въвеждането на ОДФБ, независимо дали техническото досие за разрешението за търговия съдържа подробно описание на системата за фармакологична бдителност или не.

След като базата данни, предвидена в член 57, бъде приведена в работно състояние, измененията по отношение на квалифицираното лице по фармакологичната бдителност, в това число данните за контакт (телефонен номер, пощенски адрес и адрес на електронната поща) и измененията, засягащи мястото на съхранение на ОДФБ (улица, град, пощенски код, държава), могат да бъдат актуализирани само чрез базата данни по член 57 (без да има нужда от промяна).

Когато титулярят на разрешение за търговия използва възможността за актуализиране на горната информация чрез базата данни по член 57, той трябва да съобщи в разрешението за търговия, че актуализираната информация за посочените елементи е включена в базата данни.

(*) По отношение на въвеждане на нова система за фармакологична бдителност за ветеринарни лекарствени продукти, вж. В.И.7.

В.1.9 Изменени/я в съществуваща система за фармакологична бдителност, описана в подробното описание на системата за фармакологична бдителност (ПОСФБ).	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Изменения в името и/или адреса на квалифицираното лице по фармакологичната бдителност и/или данните за контакт на квалифицираното лице по фармакологичната бдителност и/или на процедурата по заместване на квалифицираното лице по фармакологичната бдителност	1	1	IA _{IN}
б) Изменения в базата данни относно безвредността и/или значителни изменения в споразуменията относно изпълнението на задълженията по фармакологичната бдителност, и/или изменения на обекта, в които се провеждат дейности по фармакологична бдителност	1, 2, 3	1	IA _{IN}
в) Други изменения в ПОСФБ, които не засягат функционирането на системата за фармакологична бдителност (напр. изменение в основното място на съхранение/архивиране, административни изменения)	1	1	IA
г) Изменение/ния в ПОСФБ в резултат на оценка на същата ПОСФБ във връзка с друг лекарствен продукт на същия титуляр на разрешение за търговия	4	1, 2	IA _{IN}

Условия

1. Самата система за фармакологична бдителност остава непроменена.
2. Системата на базата данни е утвърдена (когато е приложимо).
3. Прехвърлянето на данни от други системи на бази данни е утвърдено (когато е приложимо).
4. Въведени са едни и същи изменения в ПОСФБ за всички лекарствени продукти на същия титуляр на разрешение за търговия (еднаква окончателна версия на ПОСФБ).

Документация

1. Последната версия на ПОСФБ и, когато е приложимо, последната версия на специфичното допълнение за продукта. В посочените документи по отношение на измененията, засягащи квалифицираното лице по фармакологичната бдителност, следва да се включат: а) обобщена биография на новото квалифицирано лице по фармакологична бдителност, б) доказателство за регистрацията на квалифицираното лице по фармакологична бдителност в Eudra-Vigilance и в) нова декларация от титуляря на разрешение за търговия и от квалифицираното лице по фармакологична бдителност по отношение на начините за връзка с тях и за средствата за уведомяване за неблагоприятни реакции, подписана от новото квалифицирано лице по фармакологична бдителност и титуляря на разрешение за търговия, в която са отразени всички други свързани изменения, например в организационната диаграма.

Ако квалифицираното лице по фармакологична бдителност или данните за контакт на квалифицираното лице по фармакологична бдителност не са включени в ПОСФБ, или ако ПОСФБ не съществува, не се изисква представяне на преразгледана версия на ПОСФБ, и се представя само формуляр на заявление.

2. Препратка към заявлението/процедурата и продукта, в който изменението/ята вече са приети.

Забележка: В.1.9 обхваща изменения в съществуваща система за фармакологична бдителност 1) за лекарствени продукти за ветеринарна употреба, и 2) за лекарствени продукти за хуманна употреба, за които още е не въведена ОДФБ.

Забележка за а): След като базата данни, предвидена в член 57, бъде приведена в работно състояние, измененията по отношение на квалифицираното лице по фармакологична бдителност, в това число данните за контакт (телефонен номер, пощенски адрес и адрес на електронната поща), могат да бъдат актуализирани само чрез базата данни по член 57 (без да има нужда от промяна). Когато титулярят на разрешение за търговия използва възможността за актуализиране на тази информация чрез базата данни по член 57, той трябва да съобщи в разрешението за търговия, че актуализираната информация за посочените елементи е включена в базата данни.

Забележка за г): Оценката на ПОСФБ, представена като част от ново разрешение за търговия/разширяване/промяна може да доведе до изменения по искане на националния компетентен орган/ЕМА в това ПОСФБ. В такъв случай същото/ите изменение/ния може/ат да бъдат въведени в ПОСФБ на други разрешения за търговия на същия титуляр на разрешението за търговия чрез представяне на (групова) промяна от тип IA_{IN}.

V.I.10 изменения в честотата и/или датата на подаване на периодичен актуализиран доклад за безвредност (ПАДБ) за лекарствени продукти за хуманна употреба	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA _{IN}

Условия

1. Изменението в честотата и/или датата на подаване на ПАДБ са одобрени от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба/ Координационна група за взаимно признаване и децентрализирана процедура (хуманна употреба)/националния компетентен орган

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: Препратка към одобрението на компетентния орган (при разрешение за търговия по централизираната процедура — Комитетът за лекарствени продукти за хуманна употреба).
2. Преразгледаните честота и/или дати на подаване на ПАДБ. (за лекарствени продукти, разрешени по централизираната процедура, следва да се представи пълният комплект от приложения, в това число преразгледаното приложение II)

Забележка: Промяната се прилага само когато периодът на подаване на ПАДБ е посочен в разрешението за търговия по друг начин, освен чрез препратка към списъка референтни дати на Съюза, и когато се изисква подаване на ПАДБ.

V.I.11 Въвеждане на задължения и условия за издаване на разрешение за търговия, в това число на план за управление на риска, или на изменения в задълженията и условията	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Прилагане на формулировката, одобрена от компетентния орган	1	1, 2	IA _{IN}
б) Прилагане на изменение/я, което/които изисква/т допълнителна обосновка чрез нови допълнителни данни, които следва да бъдат представени от титуляря на разрешението за търговия, когато се изисква съществена оценка от компетентния орган (*)			II

Условия

1. С промяната се прилага формулировката, изисквана от органа, като промяната не налага подаването на допълнителни данни и/или допълнителна оценка.

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: препратка към съответната оценка на компетентния орган.
2. Актуализирана версия на съответните раздели на досието.

Забележка: Промяната обхваща ситуацията, когато единственото въведено изменение засяга условията и/или задълженията на разрешението за търговия, в това число плана за управление на риска и условията на разрешението за търговия в извънредни обстоятелства, както и разрешението за търговия, издадено при определени условия.

(*) Въвеждането на план за управление на риска, изискван от компетентния орган, винаги налага съществена оценка.

V.I.12 Въвеждане или заличаване на черен символ и на обяснителни текстове за лекарствени продукти, включени в списъка на лекарствените продукти, които са предмет на допълнително наблюдение	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA _{IN}

Условия

1. Лекарственият продукт е включен в списъка на лекарствените продукти, които са предмет на допълнително наблюдение, или е заличен от него (както е приложимо)

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: Препратка към списъка на лекарствените продукти, които са предмет на допълнително наблюдение
2. Преразгледана информация за продукта

Забележка: Промяната засяга ситуацията, в която въвеждането или заличаването на черния символ и на обяснителните текстове не е част от друга регулаторна процедура (напр. процедура по подновяване или промяна, която засяга информацията за продукта).

V.I.13 Други промени, които не са изрично обхванати другаде в настоящото приложение, и за които се налага представянето на изследвания на компетентния орган (*)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II

Забележка: В случаите, в които оценката от компетентния орган на подадените данни води до изменение в обобщението на характеристиките на продукта, етикетирателното или листовката в опаковката, съответното изменение обобщението на характеристиките на продукта, етикетирателното или листовката в опаковката е обхванато от промяната.

Включването на становището за съответствие, предвидено в член 28, параграф 3 от Регламент 1901/2006, е също така обхванато от настоящата промяна (при условие че са изпълнени изискванията съгласно Регламент 1901/2006).

(*) Промяната не се прилага за промени, които могат да се разглеждат по принцип като промени от тип IB съгласно друг раздел от настоящото приложение.

V.II ВЕТЕРИНАРЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ — СПЕЦИФИЧНИ ИЗМЕНЕНИЯ

V.II.1 Промени, отнасящи се до изменение на прицелен вид, непредназначен за производство на храна, или до добавяне на такъв вид	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
V.II.2 Зачичаване на прицелен вид, предназначен или непредназначен за производството на храни.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Зачичаване в резултат на проблем с безвредността			II
б) Зачичаване, което не е резултат от проблем с безвредността		1, 2	IB

Документация

1. Обосновка на заличаването на прицелния вид
2. Преразгледана информация за продукта

V.II.3 Изменение в карентния период на ветеринарен лекарствен продукт	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
V.II.4 Промени, които се отнасят до замяна или добавяне на серотип, шам, антиген или комбинация от серотипове, шамове или антигени при ветеринарните ваксини срещу инфлуенца по птиците, шап или син език.	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
V.II.5 Промени, които се отнасят до замяна на шам за ветеринарна ваксина срещу инфлуенца по конете	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II

В.П.6 Изменения в етикетирването или листовката в опаковката, които не са свързани с обобщението на характеристиките на продукта	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Административна информация, засягаща представителя на титуляря		1	IA _{IN}
б) Други промени		1	ИБ

Документация

1. Преразгледана информация за продукта.

В.П.7 Въвеждане на нова система за фармакологична бдителност	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Която не е оценена от съответния национален компетентен орган/ЕМА за друг продукт на същия титуляр на разрешение за търговия			II
б) Която е оценена от съответния национален компетентен орган/ЕМА за друг продукт на същия титуляр на разрешение за търговия (*)		1, 2	ИБ

Документация

1. Новото подробно описание на системата за фармакологична бдителност (ПОСФБ).
2. Препратка към заявлението/процедурата и продукта, в които по-рано е изготвена оценка на ПОСФБ

(*) *Забележка:* Промяната обхваща ситуацията, в която приложимостта на вече оценената система за фармакологична бдителност трябва да бъде оценена за съответните нови разрешения за търговия (например в момента на прехвърляне на разрешение за търговия).

В. П.8 Изменения в честотата и/или датата на подаване на периодичен актуализиран доклад за безвредност (ПАДБ) за лекарствени продукти за хуманна употреба	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA _{IN}

Условия

1. Изменението в честотата и/или датата на подаване на ПАДБ са одобрени от компетентния орган

Документация

1. Приложено към придружителното писмо на заявлението за промяна: съответното решение на компетентния орган

Г. ОДП/ОДВА

Г.1 Изменение в наименованието и/или адреса на титуляря на сертификат за ОДВА	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA _{IN}

Условия

1. Титулярят на сертификат за ОДВА следва да остане същото юридическо лице.

Документация

1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование или новият адрес.

Г.2 Изменение в наименованието и/или адреса на титуляря на сертификат за ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA _{IN}

Условия

1. Титулярят на сертификат за ОДП следва да остане същото юридическо лице.

Документация

1. Официален документ от съответния официален орган (например Търговска камара), в който се посочва новото наименование или новият адрес.

Г.3 Изменение или прехвърляне на настоящия титуляр на сертификат за ОДП към нов титуляр на сертификат за ОДП, т.е., към различно юридическо лице	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Документация

1. Документ, съдържащ самоличността (наименование и адрес) на настоящия титуляр на ОДП (прехвърлител) и самоличността (наименование и адрес) на лицето, на което се прехвърля (приобретател), заедно с предложената дата на реализиране, подписан от двете дружества.
2. Копие от страницата „Сертификат на ЕМА за съответствие на основната документация за плазма (ОДП) със законодателството на Общността“ на последния сертификат за ОДП.
3. Доказателство за установяване на новия титуляр (извлечение от търговския регистър и негов превод на английски език), подписано от двете дружества.
4. Потвърждение за прехвърляне на приобретателя на цялата документация по ОДП след първоначалното сертифициране на ОДП, подписано от двете дружества.
5. Пълномощно, включващо данни за контакт на лицето, отговорно за комуникацията между компетентния орган и титуляря на ОДП, подписано от приобретателя.
6. Писмо за ангажимент за изпълнение на всички поети и оставащи ангажименти (ако има такива), подписано от приобретателя.

Г.4 Изменение в наименованието и/или адреса на кръвен център, включително пунктове за събиране на кръв/плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1, 2, 3	IA

Условия

1. Кръвният център трябва да остане същото юридическо лице.
2. Изменението трябва да бъде административно (например сливане, поглъщане); изменение в наименованието на кръвния център/събирателен пункт, при условие че кръвният център трябва да остане същият.

Документация

1. Подписана декларация, че изменението не включва изменение на системата за качество в рамките на кръвния център.
2. Подписана декларация, че няма изменение в списъка на събирателни пунктове.
3. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.

Г.5 Замяна или добавяне на пункт за събиране на кръв/плазма в рамките на кръвен център, който вече е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2, 3	IB

Документация

1. Епидемиологични данни за вирусните маркери, свързани с пункта за събиране на кръв/плазма, обхващащи последните 3 години. За новооткрит/и пункт/ове или ако все още няма данни на разположение — декларация, че епидемиологичните данни ще бъдат предоставени при следващата/ите годишна/и актуализация/и.
2. Декларация, че пунктът работи при същите условия, както и другите пунктове в рамките на кръвния център, както е посочено в стандартния договор между кръвния център и титуляря на ОДП.
3. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.

Г.6 Заличаване или изменение на статута (действащ/недействащ) на център/ове/пункт/ове, използван/и за събиране на кръв/плазма или при изпитване на дарената кръв и плазмените резервоари	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1, 2	1	IA

Условия

1. Причината за заличаване или изменение на статута не следва да бъде свързана с проблем с добрата производствена практика.
2. Центърът/овете/пунктът/овете следва да спазва/т законодателството от гледна точка на инспекции в случай на изменение на статута от недействащ към действащ.

Документация

1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.

Г.7 Добавяне на нов кръвен център за събиране на кръв/плазма, който не е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Г.8 Замяна или добавяне на кръвен пункт за изпитване на дарена кръв и/или плазмени резервоари в рамките на център, който вече е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	IB

Документация

1. Декларация, че изпитването се извършва в съответствие със същите стандартни оперативни процедури и/или методи на изпитване, които вече са приети.
2. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.

Г.9 Добавяне на нов кръвен център за изпитване на дарена кръв и/или плазмени резервоари, който не е включен в ОДП	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Г.10 Замяна или добавяне на нов кръвен център или пункт/ове, в който/които се съхранява плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1, 2	IB

Документация

1. Декларация, че пунктът за съхранение работи, като следва същите стандартни оперативни процедури, както вече приетия център.
2. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.

Г.11 Заличаване на кръвен център или пункт/ове, в който/които се съхранява плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA

Условия

1. Причината за заличаването не следва да е свързана с проблеми с добрата производствена практика.

Документация

1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.

Г.12 Замяна или добавяне на организация, занимаваща се с транспортирането на плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1	IB

Документация

1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително списък на всички кръвни центрове, които използват тази организация за транспортиране, обобщение на съществуващата система за гарантиране, че транспортирането се извършва при правилни условия (време, температура и съответствие с добрата производствена практика) и потвърждение, че условията на транспортиране са утвърдени.

Г.13 Заличаване на организация, занимаваща се с транспортиране на плазма	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA

Условия

1. Причината за заличаване не следва да е свързана с проблем с добрата производствена практика.

Документация

1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП.

Г.14 Добавяне на комплекти за анализ с маркировка „СЕ“ за анализ на отделни дарения като нов комплект за анализ или като замяна на съществуващ комплект за анализ	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1, 2	IA

Условия

1. Новият комплект за анализ има маркировка „СЕ“.

Документация

1. Списък на обекта/ите за анализ, където се използва комплектът.
2. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително актуализирана информация за анализа, както се изисква от „Насоки за изискванията за научни данни за ОДП“.

Г.15 Добавяне на комплект за анализ без маркировка „СЕ“ за анализ на отделни дарения като нов комплект за анализ или като заместване на съществуващ комплект за анализ	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Новият комплект за анализ не е бил одобряван преди това в ОДП за никой кръвен пункт за анализ на дарена кръв			II
б) Новият комплект за анализ е бил одобрен в ОДП за друг/и кръвен/ни пункт/ове за анализ на дарена кръв		1, 2	IA

Документация

1. Списък на пункт/овете за анализ, където комплектът понастоящем се използва, и списък на пункт/овете за анализ, където комплектът ще се използва.
2. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително актуализирана информация за анализа, както се изисква от „Насоки за изискванията за научни данни за ОДП“.

Г.16 Изменение на комплект/метод, използван за анализ на резервоари (анализ на антитела, антигени или техники за усилване на нуклеинови киселини).	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Г.17 Въвеждане или удължаване на процедура на карантинно съхранение	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
	1	1	IA

Условия

1. Процедурата на карантинно съхранение е по-строга процедура (например освобождаване само след повторно изследване на донорите).

Документация

1. Актуализирани съответни раздели на досието на ОДП, включително обосновка за въвеждането или удължаването на периода на карантинно съхранение, обектите, където се прави карантинно съхранение, и за изменения в процедурата, диаграма на решенията, включително новите условия.

Г.18 Премахване на период на карантинно съхранение или намаляване на неговата продължителност	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1	IB

Документация

1. Актуализирани съответни раздели на досието на ОДП.

Г.19 Замяна или добавяне на контейнери за кръв (например сакове, банки)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Новите контейнери за кръв имат маркировка „СЕ“	1, 2	1	IA
б) Новите контейнери за кръв нямат маркировка „СЕ“			II

Условия

1. Контейнерът има маркировка „СЕ“.
2. Критериите за качество на кръвта в контейнера остават непроменени.

Документация

1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително името на контейнера, производител, спецификация на разтвора с ангиоагулантен ефект, потвърждение на маркировката „СЕ“ и наименованието на кръвните центрове, където се използва контейнерът.

Г.20 Изменение по време на съхранение/транспортиране	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
а) Условия на съхранение и/или транспортиране	1	1	IA
б) Максимален срок на съхранение на плазма	1, 2	1	IA

Условия

1. Изменението следва да въвежда по-строги условия и да отговаря на изискванията на Европейската фармакопея за човешка плазма относно фракционирането.
2. Максималният срок на съхранение е по-кратък от предишния.

Документация

1. Актуализирани съответни раздели и приложения към досието на ОДП, включително подробно описание на новите условия, потвърждение на утвърждаването на условията на съхранение/транспортиране и наименованието на кръвния/те център/ове, където се въвежда изменението (ако е уместно).

Г.21 Въвеждане на изпитване за вирусни маркери, когато това въвеждане ще окаже съществено въздействие върху оценката на вирусологичния риск	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II
Г.22 Изменение в приготвянето на плазмения резервоар (например производствен метод, размер на резервоара, съхранение на проби от плазмения резервоар)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
		1	IB

Документация

1. Актуализирани съответни раздели на досието на ОДП.

Г.23 Изменение в стъпките, които следва да се приемат, ако бъде установено впоследствие, че определена дарена кръв е следвало да бъде изключена от обработка (процедура за „обратно проследяване“)	Условия за изпълнение	Документация за представяне	Тип процедура
			II