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

ADMINISTRATIVNO UPUTSTVO (ZDRAVSTVO) BR. 01/2024
VARIJACIJE MEDICINSKIH PROIZVODA

Ministar Ministarstva zdravstva,

Na osnovu člana 16. stav 3.9. Zakona br. 04/l-190 o medicinskim proizvodima i opremi, (SL br. 27 / 25. april 2014), člana 11. stav 1. tačka 1.5. Zakona br. 08/l-117 o Vladi Republike Kosovo (SL 34 / 18. novembar 2022), člana 38. stav 6. Uredbe br. 09/2011 o radu Vlade Republike Kosovo, (SL br. 15 / 12. septembar 2011), izdaje:

ADMINISTRATIVNO UPUTSTVO BR. 01/2024 - VARIJACIJE MEDICINSKIH PROIZVODA

Član 1
Svrha

1. Ovo Administrativno uputstvo utvrđuje postupak i uslove za davanje odobrenja, prihvatanja i odbijanja varijacije za sve medicinske proizvode koji imaju dozvolu za stavljanje u promet.

2. Ovo Administrativno uputstvo sadrži odredbe koje su delimično u skladu sa Uredbom EU-a br. 1234/2008 od 24. novembra 2008.

Član 2
Delokrug

Odredbe ovog Administrativnog uputstva se primenjuju od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog ovlašćenog zastupnika, za primenu varijacija medicinskih proizvoda.

Član 3
Definicije

1. Izrazi, pojmovi i skraćenice korišćeni u ovom Administrativnom uputstvu imaju sledeća značenja:

1.1. Varijacija - znači promenu sadržaja podataka i dokumenata medicinskih proizvoda koji imaju dozvolu za stavljanje promet.

1.2. Mala varijacija tipa IA - promena koja ima minimalan ili nikakav uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost dotičnog medicinskog proizvoda i zahteva obaveštenje od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet.

1.3. Varijacija IA_{IN} - promena koja zahteva obaveštenje u roku od 30 dana od dana primene od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet.

1.4. Produženje - označava promenu koja ispunjava uslove navedene u Prilogu II.

1.5. Velika varijacija tipa II - promena koja nije proširenje i koja ima naglašen uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost dotičnog medicinskog proizvoda.

1.6. Mala varijacija tipa IB - promena koja nije mala varijacija tipa IA i velika varijacija tipa II i nije produženje i zahteva obaveštenje od nosioca dozvole za stavljanje u promet.

1.7. Obaveštenja - prijem obaveštenja o varijacijama tipa IA, IA_{IN} i IB iz zemalja porekla i drugih zemalja, izuzev za domaće proizvođače.

2. Drugi izrazi, pojmovi i skraćenice korišćeni u ovom Administrativnom uputstvu imaju značenje propisano važećim zakonodavstvom u oblasti zdravstva.

Član 4
Nadležni organ i odgovornosti

Kosovska agencija za medicinske proizvode i opremu je nadležni organ za primenu ovog Administrativnog uputstva u skladu sa važećim zakonodavstvom na snazi za medicinske proizvode i sredstva.

Član 5
Klasifikacija varijacija

1.Za svaku varijaciju koja nije produženje, će se primenjivati klasifikacija navedena u Prilogu III.

2.U slučajevima kada varijacija nije produženje i čija klasifikacija nije navedena prema Prilogu III ovog Uputstva, nosilac dozvole za stavljanje promet, ili njegov ovlašćeni zastupnik, podnosi zahtev odgovarajućem odeljenju za procenu u KAMPS-u.

3.Odgovarajuće odeljenje, prema potrebi, može zahtevati preporuku iz stava 2. ovog člana od Komisije za procenu medicinskih proizvoda i sredstava.

4.KAMPS odgovara na zahtev podnosiocu zahteva u roku od 45 dana za stav 3. ovog člana.

Član 6
Zahtev za odobrenje/obaveštenje o varijaciji

1.Nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov ovlašćeni zastupnik, treba da podnese zahtev KAMPS-u za izmenu ovih dokumenata na sledeći način:

1.1 Aplikaciju za varijaciju;

1.2 Propratno pismo koje treba da sadrži:

- 1.2.1 Logotip, naziv i adresu nosioca dozvole za stavljanje u promet;
- 1.2.2 Predmet: opis predstavljene varijacije;
- 1.2.3 Trgovački naziv, INN ili generički naziv, farmaceutski oblik, dozu;
- 1.2.4 Pakovanje medicinskog proizvoda;
- 1.2.5 Naziv proizvođača;
- 1.2.6 Datum i potpis lica odgovornog za dokumentaciju nosioca dozvole za stavljanje u promet;
- 1.2.7 Spisak dokumenata podnetih za prijavu varijacije.

1.3 Izjave o obrazloženju grupisanja varijacija.

1.4 Prateća dokumentacija koja se odnosi na primenjenu varijaciju.

1.5 Dokaz o uplati u skladu sa Administrativnim uputstvom o naknadama za usluge pružene u KAMPS-u.

2.Varijacije koje utiču na informacije o proizvodu sa promenama sažetka karakteristika proizvoda, etikete, spoljnjeg pakovanja i uputstva, nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili ovlašćeni zastupnik, je dužan da donese ažurirane dokumente na službenim jezicima. Republike Kosovo, koji se moraju dostaviti u pročišćenoj i sledljivoj Word verziji.

Član 7
Varijacije u grupi

1. Primena varijacija u grupi se vrši u sledećim slučajevima:

   1.1. Kada su iste male varijacije tipa IA sa istim nosiocem dozvole za stavljanje u promet obuhvaćene samo jednom aplikacijom u skladu sa članom 8. ovog Uputstva;

   1.2. Jedna aplikacija može obuhvatiti nekoliko varijanti dozvole za stavljanje u promet, kada se podnose u isto vreme, pod uslovom da dotične varijacije moraju biti u skladu sa jednom od tačaka u Prilogu IV ovog Administrativnog uputstva;

   1.3. U slučajevima kada se varijacije ne poklapaju u nekoj od tačaka u Prilogu IV, dostavljanje varijacija će se izvršiti na sledeći način:

      1.3.1 Samo jedna aplikacija, kao što je propisano u članu 9. ovog Uputstva, gde je najmanje jedna od varijacija mala varijacija tipa IB, a sve ostale varijacije su male varijacije;
      1.3.2 Samo jedna aplikacija, kao što je propisano u članu 10. ovog Uputstva, gde je najmanje jedna od varijacija velika varijacija tipa II i nijedna od drugih varijacija nije produženje;
      1.3.3 Samo jedna aplikacija, kao što je propisano u članu 12. ovog Uputstva, gde je najmanje jedna od varijacija produženje.

2.Primena varijacija u grupi se može izvršiti do deset medicinski proizvodi u okviru jedne aplikacije.

Član 8
Postupak obaveštenja za male varijacije tipa IA

1.Kada je o maloj varijaciji tipa IA dobijeno obaveštenje u zemlji porekla ili u drugim zemljama, nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov zastupnik, dostavlja KAMPS-u obaveštenje koje sadrži sve tačke navedene u Prilogu V.

2. Obaveštenje se dostavlja u roku od 12 meseci od datuma primene u gore navedenim zemljama.

3.U slučaju malih varijacija IA_{IN}, potrebno je obaveštenje u roku od 30 dana od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog zastupnika, nakon prijema obaveštenja u zemlji porekla ili u drugim zemljama u cilju stalnog nadzora medicinskog proizvoda.

4.Nakon prijema obaveštenja o varijaciji od nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog zastupnika, KAMPS će razmotriti obaveštenje u roku od 60 dana za varijacije IA i IA_{IN}

Član 9
Postupak obaveštenja za male varijacije tipa IB

1.Kada je manja varijacija tipa IB prijavljena u zemlji porekla ili u drugim zemljama, nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov ovlašćeni zastupnik, dostavlja KAMPS-u obaveštenje koje sadrži sve tačke navedene u Prilogu V.

2.Nakon prijave o obaveštenju od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog zastupnika, KAMPS će razmotriti aplikaciju u roku od 90 dana.

3.Kada KAMPS odbije aplikaciju o obaveštenju o promeni, mora da obavesti nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog zastupnika, o razlozima na kojima se odbijanje zasniva.

4.Nakon odbijanja aplikacije o obaveštenju, nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov zastupnik, ima pravo ponovnog apliciranja u KAMPS-u.

5.U slučajevima kada se zahtev za prijem obaveštenja o varijaciji tipa IB primenjuje kao grupa varijacija koja sadrži varijaciju tipa II, on će biti obrađen u skladu sa članom 10. ovog Administrativnog uputstva.

6.U slučajevima kada se zahtev za prijem obaveštenja tipa varijacije IB primenjuje kao grupa varijacija koja sadrži proširenje, on će se obraditi u skladu sa članom 12. ovog Administrativnog uputstva.

Član 10
Postupak odobrenje velikih varijacija tipa II

1.Kada je velika varijacija tipa II odobrena u zemlji porekla ili u drugim zemljama, nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov ovlašćeni zastupnik, podnosi KAMPS-u zahtev koji sadrži sve tačke navedene u Prilogu V.

2.Nakon prijema zahteva za odobrenje varijacije od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog ovlašćenog zastupnika, KAMPS će razmotriti prijavu u roku od 90 dana.

3.U roku navedenom u stavu 2. ovog člana, KAMPS ima pravo da traži od nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog zastupnika, dodatne dokumente u slučaju da se ukaže potreba, pre odobrenja varijacije.

4.Nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov zastupnik je dužan da u roku od 15 radnih dana donese dodatnu dokumentaciju koja se zahteva od strane KAMPS-a.

5.Ukoliko zahtev iz stava 4. nije ispunjen, aplikacija se smatra odbijenom.

6.U slučajevima kada se zahtev za odobrenje varijacije tipa II primenjuje kao grupa varijacija koja sadrži produženje, varijacija se obrađuje u skladu sa članom 12. ovog Administrativnog uputstva.

7.Sve varijacije tipa II primenjene u skladu sa stavom 2. člana 6. ovog Administrativnog uputstva, će biti poslate Komisiji za procenu medicinskih i proizvoda i opreme, pre njihovog odobrenja.

Član 11
Varijacije vakcine

1.Varijacija u vezi sa vakcinom se smatra varijacijom u skladu sa tačkama navedenim u Prilogu V.

2.U slučaju da se radi o godišnjoj promeni varijacije za sojeve u vakcini u skladu sa preporukama SZO, nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov zastupnik, podnosi zahtev za odobrenje varijacije u skladu sa tačkama navedenim u Prilogu V, za koje KAMPS donosi odluku u roku od 30 dana od dana prijema zahteva.

3.U slučaju proglašene vanredne situacije, KAMPS mora prihvatiti varijaciju, i bez potpune dokumentacije u skladu sa odobrenjem varijacije od strane zemalja i postupcima navedenim u stavu 1. člana 13. ovog Administrativnog uputstva.

Član 12
Produženje dozvole za stavljanje promet

Zahtev za produženje dozvole za stavljanje u promet će biti procenjen u skladu sa tačkama navedenim u Prilogu II i u slučaju procene za produženje, varijacija se obrađuje u skladu sa Administrativnim uputstvom za dozvolu za stavljanje u promet.

Član 13
Pojednostavljena procedura za odobrenje/prijem obaveštenja o varijacijama

1.Nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov zastupnik, za aplikaciju varijacija medicinskih proizvoda koji imaju odobrenje/prijem obaveštenja o varijaciji u zemljama na nacionalnom nivou u državama EU-a i Šengenske zone, kao i SAD-a, uključujući jednostrani i centralizovani postupak EU-a, mora da popuni sledeće dokumente:

1.1. Aplikacija varijacije;

1.2. Ovlašćenje nosioca dozvole za stavljanje promet;

1.3. Uplatnicu i dokaz o uplati;

1.4. Odobrenje/prijem obaveštenja o varijaciji u gore navedenim zemljama.

2.KAMPS donosi odluku u roku od 30 dana da razmotri apliciranu varijaciju tipa IA_{IN}, IA i IB.

3.KAMPS donosi odluku u roku od 60 dana da razmotri apliciranu varijaciju tipa II.

Član 14
Postupci za obaveštavanje, odobrenje ili odbijanje varijacija domaćih proizvođača

1.Nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov ovlašćeni zastupnik, domaćeg proizvođača za varijaciju aplicira u skladu sa ovim postupcima, kao u nastavku:

1.1. Kada je mala varijacija tipa IA, IA_{IN} ili IB, KAMPS treba biti obavešten putem apliciranja za obaveštenje u skladu sa Prilogom V ovog Administrativnog uputstva.

1.2. Kada je velika varijacija tipa II, treba da aplicira u skladu sa Prilogom V ovog Administrativnog uputstva.

2.Nakon prijema aplikacije za obaveštenje u skladu sa stavom 1.1. ovog člana, KAMPS će, u roku od 30 dana, razmotriti aplikaciju za varijacije tipa IA i IA_{IN}.

3.Nakon prijema aplikacije za obaveštenje, KAMPS će, u roku od 30 dana, razmotriti aplikaciju za obaveštenje za tip IB.

4.U slučaju odbijanja obaveštenja o varijaciji, KAMPS obaveštava nosioca ili njegovog ovlašćenog zastupnika o razlozima na kojima se odbijanje zasniva.

5.Nakon odbijanja aplikacije za obaveštenje u skladu sa stavom 4. ovog člana, nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov ovlašćeni zastupnik, ima pravo da ponovo aplicira u KAMPS-u.

6.Nakon prijema aplikacije za veliku varijaciju tipa II od nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog ovlašćenog zastupnika, KAMPS će, u roku od 60 dana, razmotriti aplikaciju za varijaciju.

7.U roku navedenom u stavu 6. ovog člana, KAMPS ima pravo da od nosioca dozvole za stavljanje u promet, ili njegovog zastupnika, zahteva dodatne dokumente, u slučaju da se ukaže potreba, pre nego što odobri varijaciju.

8.Nosilac dozvole za stavljanje u promet, ili njegov zastupnik, je dužan da u roku od 15 radnih dana dostavi dodatnu dokumentaciju koja se zahteva od strane KAMPS-a.

9.U slučaju da zahtev iz stava 8. nije ispunjen, aplikacija se smatra odbijenom.

10.Sve varijacije tipa II aplicirane u skladu sa stavom 2. člana. 6 ovog Administrativnog uputstva se šalju Komisiji za procenu medicinskih proizvoda i opreme, pre njihovog odobrenja.

11.Aplikacija varijacija u grupi će biti obrađena u skladu sa članom 7. ovog Administrativnog uputstva.

Član 15
Prilozi

1. Prilozi I, II, III, IV, V i VI su deo ovog Administrativnog uputstva.

   1.1 Prilog I – PRIJAVA.

   1.2 Prilog II - PRODUŽENJE DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET.

   1.3 Prilog III - KLASIFIKACIJA VARIJACIJA.

   1.4 Prilog IV - SLUČAJEVI ZA GRUPISANJE VARIJACIJA.

   1.5 Prilog V - ELEMENTI KOJI SE TREBAJU PREDSTAVITI.

   1.6 Prilog VI - VODIČ DOKUMENTACIJE PREMA VRSTI POSTUPAKA ZA PRIMENU VARIJACIJA MEDICINSKIH PROIZVODA.

2.Vodič i aplikacija se ažurira od strane KAMPS-a i pristup će biti omogućen preko internet stranice KAMPS-a.

Član 16
Ukidajuće odredbe

Stupanjem na snagu ovog Administrativnog uputstva, ukidaju se odredbe o varijacijama Administrativnog uputstva br. 17/2013 - o ovlašćenju za stavljanje u promet za plasman medicinskih proizvoda u Republici Kosovo.

Član 17
Prelazne odredbe

1.Na sve aplikacije koje su započele postupke za varijacije pre stupanja na snagu ovog Administrativnog uputstva se primenjuju odredbe Administrativnog uputstva u vreme početka apliciranja.
2.Izuzev stava 1. ovog člana, za aplikacije koje su započele postupke za varijacije pre stupanja na snagu ovog Administrativnog uputstva, primenjuju se najpovoljnije odredbe propisane ovim Administrativnim uputstvom.

Član 18
Stupanje na snagu

Ovo Administrativno uputstvo stupa na snagu sedam (7) dana nakon objavljivanja u Službenom listu.

Priština ____. ____. 2024.

Ministar zdravstva

Dr. Arben Vitia

PRIJAVA ZA VARIJACIJU MARKETINŠKE DOZVOLE

Broj procedure varijacije: .....

Vrsta prijave (označite sve primenjive opcije)

- ☐ **Tip IA_{IN}**
- ☐ **Tip IA**
- ☐ **Tip IB nepredviđeno**[1]
- ☐ **Tip IB**
- ☐ **Tip II**
- ☐ **Tip II čl. 29**[2]

☐ **Jedna varijacija**

☐ **Grupa varijacija**

☐ **Deljenje posla**

Zabrinutosti u pogledu promena (samo za varijacije tipa IB i tipa II, označite sve primenjive promene):

- ☐ **Indikacija**
- ☐ **Pedijatrijski** **zahtev**
- ☐ **Bezbednost**
- ☐ **Praćenje hitnog sigurnosnog ograničenja**
- ☐ **Kvalitet**
- ☐ **Godišnja varijacija za vakcine protiv humane gripe**
- ☐ **Ciljne vrste koje ne proizvode hranu**
- ☐ **Ostalo**

[1] Varijacija se smatra „nepredviđenom" kada se predložena varijacija ne smatra manjom varijacijom tipa IB prema smernicama Komisije ili nije klasifikovana kao varijacija tipa IB u preporuci iz člana 5. Kada jedan ili više uslova utvrđenih u smernicama za varijaciju tipa IA nisu ispunjeni, dotična promena može se podneti kao varijacija tipa IB osim ako promena nije izričito klasifikovana kao velika varijacija tipa II..

[2] Varijacija tipa II dostavljena u skladu s članom 29. Uredbe (EZ) br. 1901/2006.

Ime i adresa podnosioca/nosioca dozvole za lek [3]:	Ime i adresa kontakt osobe [4]: Broj telefona: Broj faksa (opciono): E-mail:

[3] Za deljenje rada ili grupisane varijacije koje utiču na više od jednog MA, navedite nosioca MA koji će se koristiti kao referentni nosilac MA za rukovanje postupkom.

[4] Kao što je navedeno u odeljku 2.4.3 u delu IA/Modul 1 obrasca za prijavu. Ako je drugačije, priložite pismo ovlašćenja. Za deljenje posla ili grupisane varijacije koje utiču na više od jednog MA, treba odrediti jedan kontakt za aplikaciju (vidi i polje za potpisnike ispod). U slučaju nacionalnih odobrenja za stavljanje u promet, nekoliko kontaktnih tačaka u različitim državama članicama može se uvesti za varijacije tipa II i podelu rada.

PROIZVODI NA KOJE SE ODNOSI OVA PRIJAVA [5]

(Inventovano) Ime (imena):	Aktivne Supstance	Farmaceutski oblik	Strength	Ime (imena) nisioca dozvole za lek:	Broj (brojevi) dozvole za lek[6]	Broj varijacije MRP [6]

[5] Ako je ova lista veoma obimna (više od jedne stranice) može se dodati kao aneks obrascu za prijavu.
Za proizvode odobrene centraliziranom procedurom, Aneks A dotičnog(ih) proizvoda(a) treba biti naveden kao dodatak obrascu za prijavu. Za postupke podele rada koji se podnose EMA-i, a koji uključuju nacionalno odobrene proizvode, relevantni proizvod i pojedinosti o državi članici treba navesti kao Aneks B obrascu za prijavu (koristeći obrazac na veb stranici EMA-e).

[6] Navedite MA brojeve na koje utiče (opseg može biti prikladan). Za broj varijacije MRP-a, koji je broj specifičan za proizvod, pogledajte Vodič za najbolju praksu o varijacijama, Poglavlje 1, primer: NL/H/0123/001-004/IB/033/G. Za isključivo nacionalno odobrene proizvode: broj koji treba popuniti u skladu sa zahtevima relevantnog nacionalnog nadležnog tela

VRSTE PROMENA

☐ Kopija relevantne(ih) stranice(a) iz Smernica za ovu/ove izmene(e) je priložena i relevantna polja za uslove i dokumentaciju (i za tip IA i za tip IB) su označena

VARIJACIJE UKLJUČENE U OVU PRIJAVU:

Broj i naslov varijacije, prema smernicama za klasifikaciju	**Tip varijacije**
Prijavljena specifična varijacija, prema smernicama za klasifikaciju	Tip

***(Odaberite i uključite** u ovaj odeljak primenjive varijacije sa liste prikazane na kraju ovog obrasca za prijavu (pogledajte detaljna uputstva priložena uz listu). Prethodni primer i listu varijacija na kraju obrasca treba naknadno izbrisati iz popunjenog obrasca koji se predaje).*

PRECIZAN OBIM I OSNOVNE INFORMACIJE ZA PROMENE, TE OPRAVDANOST ZA GRUPISANJE, PODELU RADA I KLASIFIKACIJU NEPREDVIĐENIH PROMENA (ako je primenjivo)

(*Uključite opis i osnovne informacije svih predloženih promena. U slučaju grupisanja i deljenja posla, obrazloženje treba dati u posebnom paragrafu. Ako se varijacija odnosi na nepredviđenu promenu, uključite opravdanje za njenu predloženu klasifikaciju).*

TRENUTNO [7,8]	**PREDLOŽENO**[7,8]

[7] Navedite precizan sadašnji i predloženi tekst ili specifikaciju, uključujući brojeve odeljaka dosijea na najnižem mogućem nivou.
[8] Za SPC, označavanje i promene upustva o leku, podvucite ili istaknite izmenjene reči predstavljene u gornjoj tabeli ili ih navedite kao poseban dodatak

D-U-N-S broj:[9] EU ili nacionalni ASMF broj:[10]	D-U-N-S broj:[9] EU ili nacionalni ASMF broj:[10]

OSTALE PRIJAVE[11]

[9]Ako je primenjivo, uključite D-U-N-S broj. Univerzalni sistem numerisanja podataka (D-U-N-S) je sistem koji je razvio Dun & Bradstreet (D&B) koji dodeljuje jedinstveni brojčani identifikator jednom poslovnom subjektu. Koristi se u ovom slučaju da olakša identifikaciju proizvodnih lokacija izvan EGP-a

[10] Ako je primenjivo, uključite EU ili nacionalni ASMF referentni broj (samo ako EU ASMF referentni broj nije dostupan)

[11] Zbog složenosti nije potrebno popuniti ovaj odeljak za deljenje rada ili grupisane varijacije koje utiču na više od jednog MA.

Varijacije tipa II – Pedijatrijski zahtevi:

(Samo za humane medicinske proizvode; odeljak treba popuniti samo za varijacije koje se odnose na novu indikaciju ili za varijacije vezane za primenu PJI)
(Napomena: Pojam „globalne dozvole za stavljanje u promet" kako je navedeno u članu 6(1)2. podstavu Direktive 2001/83/EZ, kako je izmenjena, treba uzeti u obzir za proizvode koji pripadaju istom nosiicu dotvole za lek za stavljanje u promet)

❍ **ČLAN 8. PEDIJATRIJSKOG PRAVILNIKA PRIMENJUJE SE NA OVU PRIJAVU VARIJACIJU, BUDUĆI DA:**

❍ Prijava se odnosi na novu indikaciju za odobreni lek, koja:
- ❍ je zaštićen sertifikatom o dodatnoj zaštiti prema Uredbi (EZ) br 469/2009
- ❍ je zaštićen patentom koji ispunjava uslove za dodelu sertifikata o dodatnoj zaštiti

❍ Prijava se odnosi na prethodni/tekući/paralelni postupak koji je pokrenuo zahtev člana 8. Broj procedure nadležnog organa/EMA:

❍ **ČLAN 8. PEDIJATRIJSKOG PRAVILNIKA NE PRIMENJUJE SE NA OVU PRIJAVU, BUDUĆI DA:**

❍ odobreni lek nije zaštićen certifikatom o dodatnoj zaštiti prema Uredbi (EZ) br. 469/2009 ili patentom koji se kvalifikuje za dodelu dodatne zaštite

❍ se odnosi na dobro utvrđenu upotrebu, generičke, hibridne, bio-slične marketinške dozvole ili tradicionalne biljne lekove

❍ O**VA PRIJAVA SE ODNOSI NA NOVU INDIKACIJU ZA MARKETING PEDIJATRIJSKE UPOTREBE** (PUMA).

☐ **OVA PRIJAVA ODNOSI SE NA PEDIJATRIJSKE STUDIJE PODNESENE PREMA ČLANU 45. ILI 46. PRAVILNIKA O PEDIJATRIJI.**

☐ **OVA PRIJAVA SE ODNOSI NA PEDIJATRIJSKE STUDIJE UKLJUČENE U PLAN PEDIJATRIJSKOG ISTRAŽIVANJA**

PRIJAVA SADRŽI:

❍ PIP[12]

Broj PIP obluke:

❍ Odricanje od odgovornosti za određeni proizvod [13] Broj(i) odluke o odricanju:

❍ Klasa odricanja

Broj(ovi) odluke o odricanju:

(Napomena: kopija odluke o odricanju od PIP/specifičnog proizvoda, uključujući mišljenje Pedijatrijskog komiteta (PDCO) i sažetak izveštaja, treba biti uključena u Modul 1.10)

DA LI JE OVA PRIJAVA BILA PREDMET PROVERI USKLAĐENOSTI PIP-A?

[12] Označava se kada mišljenje PIP uključuje odricanje
[13] Označava se samo ako postoji mišljenje o odricanju od specifičnog proizvoda koje pokriva sve podskupove pedijatrijske populacije

❍ Ne
❍ Da

Ako je odgovor da, navedite reference dokumenta o usklađenosti:

(Napomena: Ako je dostupno, kopija izveštaja o usklađenosti PDCO-a sa, gde je primenjivo, mišljenjem PDCO-a ili dokumentom koji je izdalo nacionalno nadležno telo treba uključiti u Modul 1.10.)

☐ Molimo da dostavite preglednu tabelu rezultata PIP-a u Modulu 1.10

Varijacije tipa II – proširena ekskluzivnost podataka/zaštita tržišta:

(Izbrišite ovaj odeljak ako nije primenjiv)

RAZMATRANJE OVE PRIJAVE SE TAKOĐE ZAHTEVA PREMA SLEDEĆEM ČLANU U DIREKTIVI 2001/83/EZ ILI UREDBI (EZ) BR. 726/2004:

❍ Član 10(1) Direktve 2001/83/EC / član 14(11) Uredbe (EC) No 726/2004 (godinu dana zaštite tržišta za novu indikaciju)

❍ Član 10(5) Direktive 2001/83/EC (jedna godina ekskluzivnosti podataka za novu indikaciju)

❍ Član 74(a) Direktive 2001/83/EC (jedna godina ekskluzivnosti podataka za promenu klasifikacije)

(Napomena: Izveštaj koji opravdava zahtev za proširenu ekskluzivnost podataka/zaštitu tržišta treba dati u Modulu 1.5.3.)

Sledeći izmenjeni predlozi informacija o proizvodu dati su u relevantnim odeljcima EU-CTD formata ili NTA izdanje 6B formata, gde je primenjivo

☐ Sažetak karakteristika proizvoda
☐ Nosilac odobrenja za proizvodnju odgovoran za puštanje serije i uslove odobrenja za stavljanje u promet [14]

☐ Označavanje
☐ Uputstvo za upotrebu
☐ Makete 15
☐ Uzorci [15]

[14] samo za centralno odobrene proizvode (Aneks II MA EU)
[15] vidi Poglavlje 7 Tom 6A Obaveštenja podnosiocima prijava ili Transfer informacija sadržanih u Obaveštenju podnosiocima prijava, Tom 2A, Poglavlje 7 (http://www.hma.eu) ili Zahtevi dosijea za centralno ovlašćene proizvode (http://www.ema.europa.eu)

Izjava odnosioca prijave:

Ovim dostavljam obaveštenje/prijavu za gorenavedenu(e) odobrenje(e) za stavljanje u promet koje će se menjati u skladu sa gore navedenim predlozima. Izjavljujem da (molimo označite odgovarajuće deklaracije):

- ☐ Nema drugih promena osim onih koje su identifikovane u ovoj prijavi (osim onih koje se rešavaju u drugim varijacijama podnesenim paralelno);
- ☐ Gde je primenjivo, ispunjeni su svi uslovi postavljeni za dotičnu varijaciju(e);
- ☐ Za obaveštenja tipa IA: dostavljeni su potrebni dokumenti kako je navedeno za dotične promene;
  - ☐ Gde je primenjivo, nacionalne naknade su unapred plaćene ili će biti plaćene u skladu sa nacionalnim zahtevima;
- ☐ Ovo obaveštenje/prijava je dostavljena istovremeno u RMS i svim CMS-ovima (za proizvode u okviru postupka međusobnog priznavanja i podele rada) ili oboje EMA-i i (ko-) izvestiocu (za proizvode u okviru centraliziranog postupka) ili, u slučaju podele rada koja uključuje EMA, relevantnim nacionalnim nadležnim telima i/ili RMS/CMS (ako je primenjivo) i EMA*;*
- ☐ Za podelu rada ili grupisane varijacije koje utiču na više od jednog nosioca dozvole za lek: dotični nosioci dozvole za lek pripadaju istom MAH-u.

Promene će biti primenjene od [16]:

- ☐ Sledeća proizvodnja/sledeća štampa
- ☐ Datum: _____

[16] Popunjava se samo za varijacije tipa IB i tipa II.

☐ **Dokaz o uplati (kada je relevantno)**

Da li su sve relevantne naknade unapred plaćene nadležnim organima?

❍ Da (za plaćene naknade, priložite dokaz o uplati u Aneksu)

Molimo navedite kategoriju naknade pod nacionalnim pravilima:

❍ Ne

Za državu(e):

Molimo navedite razloge prema nacionalnim zahtevima (izuzeće ili kasnije plaćanje).

☐ **Adresa za naplatu (ako je relevantno)**

Ime kompanije:

PDV broj:

Adresa:

Poštanski broj:

Država:

Telefon:

Telefaks (opciono):

E-mail:

Broj narudžbenice (PO).:

Glavni potpisnik [17]

Status (naziv posla)

Ispis imena

Datum

☐ Za podelu rada/grupisanje za više od jednog nosioca dozvole za lek: glavni potpisnik potvrđuje ovlašćenje za potpisivanje u ime određenih kontakata kako je navedeno u odeljku 2.4.3 u delu IA/Modul 1 obrasca za prijavu za svakog od dotičnih nosilaca dozvole za lek.

Drugi potpisnik

Status (naziv posla)

Ispis imena

Datum

[17] Glavni potpisnik je obavezan

SPISAK VARIJACIJA (briše se po popunjavanju obrasca**)**

Molimo odaberite primenljivu(e) varijaciju(e) sa liste predstavljene u nastavku i uključite u odeljak „Vrste(ove) promena – varijacije uključene u ovu prijavu“ iznad, u skladu sa sledećim uputstvima:

Potrebno je uključiti samo glavno zaglavlje promene sa prijavljenom varijacijom. Da bi se prijavili za varijacije koje nisu predviđene u smernicama, nosioci dozvole za upotrebu trebaju deklarisati takvu drugu varijaciju (“z”) u okviru dotičnog posebnog odeljka smernica na najnižem mogućem nivou, tj. bilo unutar određene varijacije ili pod odgovarajućim naslovom odeljka smernica, prema potrebi, uključujući njegovu predloženu klasifikaciju. Molimo navedite da li je varijacija bila predmet postupka iz člana 5. Primeri takvih z) varijacija su već uključeni u brojne relevantne varijacije i naslove odeljaka, radi pogodnosti.

Za varijacije tipa IA u poslednju kolonu treba dodati datum primene od strane MAH-a

Sve pojedinosti o preciznom obimu dotične varijacije treba navesti u odeljku 'precizan opseg' obrasca za prijavu.

Primeri kako varijacije trebaju biti predstavljene u odeljku „Vrste promena(e)“ obrasca za prijavu.

Npr. kada se podnese zahtjev za promenu izvan odobrenih granica specifikacije za aktivnu supstancu:

B.I.b.1 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti za aktivnu supstancu, polazni materijal ili međuproizvod ili reagens koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance	**Tip varijacije**
Izmena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrednosti za aktivnu supstancu	II

Npr. kada podnesete zahtev za „nepredviđenu” promenu u vezi s ograničenjima specifikacije za aktivnu supstancu:

B.I.b.1 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti za aktivnu supstancu, polazni materijal ili međuproizvod ili reagens koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance	**Tip varijacije**
Druga varijacija	.1.1.1.1.1.1 ☐*IA* ☒*IB* ☐*II*

Npr. prilikom podnošenja prijave za „nepredviđenu" promenu u vezi s kontrolom aktivne supstance:

B.I.b Promena u kontroli aktivne supstance	**Tip varijacije**
Druga varijacija	.1.1.1.1.1.2 ☐*IA* ☒*IB* ☐*II*

Potpunu listu varijacija treba izbrisati iz stvarno podnesenog obrasca za prijavu.

A. Administrativne promene	**Tip varijacije**
Other variation	.1.1.1.1.1.3 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

	Tip varijacije	
Promena naziva, odnosno adrese nosioca dozvole za lek		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II.

A.2 Promena (inventovanog) naziva leka	**Tip varijacije**	
za lekove koji su već dobili dozvolu po centralizovanom postupku		☐IB¤
za lekove koji su dobili dozvolu prema nacionalnom postupku	1.1.1.1.1.1.1.4 *IB*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

	Tip varijacije	
Izmena naziva aktivne supstance		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

	Tip varijacije

5 ***Promena naziva odnosno adrese proizvođača (uključujući, po potrebi, relevantna mesta kontrole kvaliteta) ili dobavljača aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili međuproizvoda koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance (ako je navedeno u dosijeu leka) u slučaju kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) nije deo odobrenog dosijea.; ili proizvođač nove pomoćne supstance (gde je navedeno u tehničkom dosijeu)***		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

A.5 Promena naziva odnosno adrese proizvođača leka, uključujući mesta kontrole kvaliteta)	**Tip varijacije**	
Aktivnosti za koje je odgovoran proizvođač/uvoznik uključuju puštanje serije		☐IB¤
Aktivnosti za koje je odgovoran proizvođač/uvoznik ne uključuju puštanje serije		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

	Tip varijacije	
6 ***Izmena ATC koda ili ATC Vet koda***		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

	Tip varijacije	
7 ***Brisanje proizvodnih lokacija za aktivnu supstancu, međuproizvoda ili gotovog proizvoda, mesta pakovanja, proizvođača odgovornog za puštanje serije, mesta na kojem se vrši kontrola serije ili dobavljača početnog materijala, reagensa ili ekscipijensa (kada je navedeno u dosijeu)****		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

* Napomena: Kada su nadležni organi dali obaveštenje o nameri da se izvrši inspekcija, brisanje relevantnog sajta će se odmah obavestiti.

	Tip varijacije

	Promene do datuma revizije kako bi se potvrdila usklađenost proizvođača aktivne supstance sa GMP-om *	☐IA

B.I AKTIVNA SUPSTANCA	Tip varijacije
Druga varijacija	1.1.1.1.1.1.8 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.I.a Promena u proizvodnji aktivne supstance	Tip varijacije
Druga varijacija	1.1.1.1.1.1.9 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.I.a.1 Izmena proizvođača polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance ili izmena proizvođača (uključujući, gde je potrebno, mesto kontrole kvaliteta) aktivne supstance, u slučaju kada Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) nije deo odobrenog dosijea	**Tip varijacije**	
redloženi proizvođač je deo iste farmaceutske grupe kao i trenutno odobreni proizvođač.		☐IB¤
Uvođenje novog proizvođača aktivne supstance koji ima dokumentaciju o aktivnoj supstanci	1.1.1.1.1.1.10 *II*	
Predloženi proizvođač koristi značajno različite načine sinteze ili uslove proizvodnje, što potencijalno može da izmeni važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što je kvalitativni, odnosno kvantitativni profil nečistoća koji zahteva kvalifikaciju, ili fizičko-hemijske karakteristike koje utiču na bioraspoloživost	1.1.1.1.1.1.11 *II*	
Novi proizvođač materijala za koga je neophodna procena bezbednosti na viruse, odnosno TSE rizika	1.1.1.1.1.1.12 *II*	
Izmena se odnosi na biološki aktivnu supstancu ili polazni materijal ili reagens ili međuproizvod koji se koristi u proizvodnji biološkog ili imunološkog leka	1.1.1.1.1.1.13 *II*	
Izmene koje se tiču kontrole kvaliteta aktivne supstance - zamena ili dodavanje mesta na kome se vrši kontrola, odnosno ispitivanje serije		☐IB¤
Uvođenje novog proizvođača aktivne supstance koja nije podržana ASMF-om i zahteva značajno ažuriranje relevantnog odeljka aktivne supstance u dosijeu	II	
Dodavanje alternativnog mesta sterilizacije za aktivnu supstancu korišćenjem metoda evropske farmakopeje	IB	
Uvođenje novog mesta mikronizacije	1.1.1.1.1.1.14 *IA*	.1.1.1.15 ☐*IB*¤

	Promene u aranžmanima ispitivanja kontrole kvalitete za biološki aktivnu supstancu: zamena ili dodavanje mesta na kojem se vrši kontrola/testiranje serije, uključujući biološku/imunološku/imunohemijsku metodu	.1.1.1.1.1.1.16 *II*
	Nova lokacija za skladištenje Master Cell Bank i/ili Working Cell Banke	..1.1.1.1.1.1.17 *IB*
	Druga varijacija	..1.1.1.18 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.a.2 Izmene procesa proizvodnje aktivne supstance		**Tip varijacije**
	Manje izmene procesa proizvodnje aktivne supstance	☐IB¤
	Značajne izmene procesa proizvodnje aktivne supstance koje mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost leka..	.1.1.1.1.1.1.19 *II*
	Izmena se odnosi na biološku, odnosno imunološku supstancu ili upotrebu različitih supstanci hemijskog porekla u proizvodnji biološke/imunološke supstance, koja može imati značajan uticaj na kvalitet, sigurnost i delotvornost leka i nije povezana sa protokolom	.1.1.1.1.1.1.20 *II*
	Izmena se odnosi na biljni lek i došlo je do izmene bilo čega od navedenog: geografskog porekla, proizvodnje ili postupka proizvodnje	.1.1.1.1.1.1.21 *II*

	Manja izmena zatvorenog dela dokumentacije o aktivnoj supstanci	.1.1.1.1.1.1.22 *IB*
	Druga varijacija	.1.1.1.23 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.a.3 Izmene veličine serije (uključujući opsege veličina serija) aktivne supstance ili međuproizvoda		**Tip varijacije**
	Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	☐IB¤
	Smanjenje veličine serije do 10	☐IB¤
	Izmena koja zahteva procenu uporedivosti biološke, odnosno imunološke aktivne supstance.	1.1.1.1.1.1.24 *II*
	Ukoliko je veličina serije uvećana više od 10 puta u poređenju sa trenutno odobrenom veličinom serije	1.1.1.1.1.1.25 *IB*
	Veličina serije biološke, odnosno imunološke aktivne supstance je povećana ili smanjena bez promene procesa (npr. udvostručavanje linije)	1.1.1.1.1.1.26 *IB*
	Druga varijacija	27 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.a.4 Izmene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrednostima koje se odnose na proces proizvodnje aktivne supstance		**Tip varijacije**
	Sužavanje graničnih vrednosti parametara procesne kontrole	☐IB¤
	Dodavanje novih testova i graničnih vrednosti parametara procesne kontrole	☐IB¤
	Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole	☐IB¤
	Širenje odobrenih graničnih vrednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance	1.1.1.1.1.1.28 *II*
	Ukidanje testova procesne kontrole koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance	1.1.1.1.1.1.29 *II*

Dodavanje ili zamena testa procesne kontrole kao posledica saznanja vezanih za kvalitet ili bezbednost	1.1.1.1.1.1.1.30 *IB*
Druga varijacija	31 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.a.5 omene aktivne supstance sezonske, pre-pandemijske ili pandemijske vakcine protiv humanog gripa	**Tip varijacije**
Zamena soja u sezonskoj, pre-pandemijskoj ili pandemijskoj vakcini protiv humanog gripa	**1.1.1.1.1.1.1.32** *II*

B.I.b Promena u kontroli aktivne supstance	Tip varijacije
Druga varijacija	1.1.1.1.33 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.I.b.1 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti za aktivnu supstancu, polazni materijal ili međuproizvod ili reagens koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance	Tip varijacije	
užavanje specifikacijskih graničnih vrednosti za lekove koji podležu zvaničnom puštanju serije leka u promet		☐IB¤
Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti		☐IB¤
Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja		☐IB¤
Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)		☐IB¤
Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance, odnosno gotovog leka	II	
Izmena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrednosti za aktivnu supstancu	II	
Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrednosti za polazni materijal, ili međuproizvode, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance, odnosno gotovog leka	II	
Dodavanje ili zamena (isključujući biološke ili imunološke supstance) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet	IB	
Ako ne postoji monografija u Europskoj farmakopeji ili nacionalnoj farmakopeji države članice za aktivnu supstancu, promena specifikacije iz interne u neslužbenu farmakopeju ili farmakopeju treće zemlje	IB	
Druga varijacija	.1.1.1.34 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.b.2 Izmena postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance	**Tip varijacije**	
Manje izmene prethodno odobrenog postupka ispitivanja		☐IB¤
Ukidanje postupka ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala ili reagensa ili međuproizvoda, ukoliko je alternativni postupak ispitivanja već odobren.		☐IB¤
Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje) reagensa, koji nema značajan uticaj na kvalitet aktivne supstance		☐IB¤
Izmena (zamena) metode biološkog, odnosno imunološkog, odnosno imunohemijskog ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens za biološku aktivnu supstancu npr. peptidna mapa, gluko-mapa, itd.	II	
Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje) aktivne supstance ili polaznog materijala ili međuproizvoda	IB	

¤Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.c Promene u sistemu zatvaranja kontejnera aktivne supstance	Tip varijacije
Druga varijacija	1.1.1.1.35 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.I.c.1 Izmena unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Tip varijacije	
Kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav		☐IB¤
Kvalitativni, odnosno kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke, odnosno imunološke aktivne supstance	II	
Tečne aktivne supstance (nesterilne)	IB	
Druga varijacija	.1.1.1.36 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.c.2 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Tip varijacije	
Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti		☐IB¤
Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja		☐IB¤
Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)		☐IB¤
Dodavanje ili zamena specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet	IB	
Druga varijacija	.1.1.1.37 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.c.3 Izmena postupka ispitivanja unutrašnjeg pakovanja aktivne supstance	Tip varijacije

Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja		☐IB¤
Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)		☐IB¤
Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja		☐IB¤

¤Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.I.d.1 Izmena perioda reanalize (re-test period), odnosno perioda čuvanja ili uslova čuvanja aktivne supstance u slučaju kada ne postoji Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Evropske farmakopeje (CEP) koji pokriva period reanalize, kao deo odobrene dokumentacije	**Tip varijacije**	
Period reanalize, odnosno period čuvanj		
Skraćenje		☐IB¤
Produženje perioda reanalize u slučaju da ekstrapolacija podataka o stabilnosti nije u skladu sa ICH/VICH smernicama *	II	
Produženje perioda čuvanja biološke, odnosno imunološke aktivne supstance nije u skladu sa odobrenim protokolom za ispitivanje stabilnosti	II	
Produženje ili uvođenje perioda reanalize, odnosno perioda čuvanja na osnovu podataka studija stabilnosti koja obuhvata predviđeni vremenski period	IB	
Uslovi čuvanja		
Uvođenje strožijih uslova čuvanja aktivne supstance		☐IB¤
Izmena uslova čuvanja bioloških, odnosno imunoloških aktivnih supstanci, u slučaju kada nije izvršeno ispitivanje stabilnosti u skladu sa trenutno odobrenim protokolom o ispitivanju stabilnosti	II	
Izmena uslova čuvanja aktivne supstance	IB	
Izmena odobrenog protokola o ispitivanju stabilnosti	38 *IA*	*.1.1.1.39* ☐*IB*¤
Druge varijacije	.1.1.1.40 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.I.e.1 Uvođenje novog *design space* ili proširenje odobrenog *design space* za aktivnu supstancu:	Tip varijacije
Jedna proizvodna operacija ili pojedinačna operacija u proizvodnom postupku (postupku sinteze) aktivne supstance uključujući i izmene u procesnoj kontroli i/ili u postupcima ispitivanja	II
Postupci ispitivanja za polazne supstance ili reagense ili međuproizvode, odnosno aktivne supstance	II

	Tip varijacije
B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje izmenama vezanim za aktivnu supstancu	II

	Tip varijacije	
B.I.e.3 Ukidanje protokola za upravljanje izmenama vezanim za aktivnu supstancu nakon odobrenja		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.I.e.4 Izmene odobrenog protokola za upravljanje izmenama	Tip varijacije
Velike izmene odobrenog protokola upravljanja izmenama	II
Manje izmene odobrenog protokola za upravljanje izmenama koje ne menjaju strategiju definisanu u protokolu	IB
Druge varijacije	.1.1.1.41 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.I.e.5 Primena izmena predviđenih odobrenim protokolom upravljanja izmenama	Tip varijacije	
Primena izmene ne zahteva daljnje potkrepljujuće podatke		☐IB¤
Primena izmene zahteva dodatne potkrepljujuće podatke	IB	

Primena izmene za biološki/imunološki lek	IB
Druge varijacije	.1.1.1.42 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II GOTOV PROIZVOD	Tip varijacije
Druge varijacije	1.1.1.1.43 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.II.a Izmene u opisu i sastavu Gotovog proizvoda	Tip varijacije
Druge varijacije	..1.1.1.44 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.II.a.1 Izmene ili dodavanje natpisa, otisaka ili drugih oznaka uključujući zamenu ili dodavanje boja koje se koriste za obeležavanje leka.	Tip varijacije	
Izmene natpisa, otisaka ili drugih oznaka		☐IB¤
Izmene oznaka (scoring), odnosno podeonih crta namenjenih za podelu na jednake doze	IB	
Druge varijacije	..1.1.1.45 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.a.2 Izmena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika	Tip varijacije	
Tablete, kapsule, supozitorije i vagitorije sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance		☐IB¤
Gastro-rezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance i tablete sa podeonom crtom čija je namena podela tablete na jednake doze	IB	
Dodavanje novog kompleta za radiofarmaceutski preparat sa drugom zapreminom punjenja	II	
Druge varijacije	..1.1.1.46 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.a.3 Promene u sastavu ekscipijenasa gotovog leka		Tip varijacije
Promene arome ili boje		
Dodavanje, ukidanje ili zamena		☐IB¤
Povećanje ili smanjenje		☐IB¤
Biološki veterinarski lekovi za oralnu upotrebu kod kojih su boja ili aroma bitni za konzumiranje kod ciljnih životinjskih vrsta		II
Ostali ekscipijensi		
Sve manje izmene kvantitativnog sastava gotovog leka vezano za ekscipijense		☐IB¤
Kvalitativne ili kvantitativne izmene u jednom ili više ekscipijenasa koje mogu imati značajan uticaj na bezbednost, kvalitet ili efikasnost leka		II
Izmene koje se odnose na biološki, odnosno imunološki proizvod		II
Svi novi ekscipijensi koji uključuju upotrebu materijala humanog ili životinjskog porekla za koje su potrebni podaci o proceni bezbednosti na viruse ili TSE rizike		II
Izmene koje su podržane studijom bioekvivalencije		II
Zamena jednog ekscipijensa uporedivim ekscipijensom sa istim funkcionalnim karakteristikama i na sličnom nivou		IB
Druge varijacije	.1.1.1.47	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.a.4 Izmena mase sloja za oblaganje farmaceutskog oblika za oralnu upotrebu ili izmena mase omotača kapsule	Tip varijacije	
Čvrsti farmaceutski oblici za oralnu upotrebu		☐IB¤
Gastro-rezistentni farmaceutski oblici, ili farmaceutski oblici sa modifikovanim ili produženim oslobađanjem aktivne supstance kod kojih je sloj za oblaganje ključan faktor u mehanizmu oslobađanja aktivne supstance	II	
Druge varijacije	..1.1.1.48	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
B.II.a.5 Izmene u koncentraciji jednodoznog parenteralnog preparata za jednokratnu primenu, gde količina aktivne supstance po jednoj dozi (tj. jačina) ostaje ista	II

	Tip varijacije
B.II.a.6 Ukidanje kontejnera sa rastvaračem, odnosno razblaživačem iz pakovanja	IB

B.II.b Izmena u proizvodnji gotovog proizvoda	Tip varijacije
Druga varijacija	1.1.1.1.49 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.II.b.1 Zamena ili dodavanje proizvodnog mesta za deo proizvodnog procesa ili za ceo proces proizvodnje gotovog leka	Tip varijacije	
Mesto sekundarnog pakovanja		☐IB¤
Mesto primarnog pakovanja		☐IB¤
Mesto gde se obavljaju bilo koji proizvodni procesi, osim puštanja serije leka u promet, kontrole serije leka, sekundarnog pakovanja, za biološke, odnosno imunološke lekove	II	
Mesto koje zahteva inicijalnu inspekciju ili inspekciju za određeni proizvod	II	
Mesto gde se obavljaju bilo koji proizvodni proces, osim puštanja serije leka u promet, kontrole serije, primarnog i sekundarnog pakovanja, za nesterilne lekove	IB	
Mesto gde se obavljaju bilo koji proizvodni proces, os puštanja serije leka u promet, kontrole serije i sekundarn pakovanja, za sterilne lekove koji su proizvede aseptičnim postupkom, isključujući biološke, odnos imunološke lekove	IB	
Druge varijacije	.1.1.1.50 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.b.2 Izmene uslova puštanja serije leka u promet i ispitivanja kvaliteta gotovog leka	Tip varijacije	
Zamena ili dodavanje mesta na kojem se vrši kontrola, odnosno ispitivanje serije		☐IB¤
Zamena ili dodavanje mesta na kojem se vrši kontrola/testiranje serije za biološki/imunološki proizvod i bilo koja od metoda testiranja koja se obavlja na lokaciji je biološka/imunološka metoda	II	

Zamena ili dodavanje proizvođača odgovornog za puštanje serije leka u promet		
Ne uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije		☐IB¤
Uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije		☐IB¤
Uključuje kontrolu, odnosno ispitivanje serije za biološke, odnosno imunološke lekove i jedna od metoda ispitivanja na tom mestu je biološka, odnosno imunološka, odnosno imunohemijska metoda	II	
Druge varijacije	..1.1.1.51	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.b.3 Izmena procesa proizvodnje gotovog leka, uključujući međuprodukt koji se koristi u proizvodnji gotovog proizvoda	**Tip varijacije**	
Manja izmena procesa proizvodnje		☐IB¤
Značajna izmena procesa proizvodnje koja može da ima značajan uticaj na kvalitet, bezbednost i efikasnost leka	II	
Proizvod je biološki, odnosno imunološki lek i izmena zahteva procenu uporedivosti	II	
Uvođenje nestandardne metode završne sterilizacije	II	
Uvođenje ili povećanje količine aktivne supstance dodate u višku (overage)	II	
Manja izmena procesa proizvodnje vodene oralne suspenzije	IB	
Druge varijacije	..1.1.1.52	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.b.4 Izmena veličine serije (uključujući izmenu opsega veličina serija) gotovog proizvoda		Tip varijacije
Ukoliko je veličina serije uvećana do 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije		☐IB¤
Ukoliko je veličina serije smanjena do 10 puta		☐IB¤
Izmena zahteva za procenu uporedivosti biološkog, odnosno imunološkog leka ili izmena veličine serije zahteva novu studiju bioekvivalencije		II
Izmena se odnosi na sve druge farmaceutske oblike koji su proizvedeni kompleksnim proizvodnim procesima		II
Ukoliko je veličina serije povećana više od 10 puta u poređenju sa odobrenom veličinom serije, za proizvode sa trenutnim oslobađanjem aktivne supstance		IB
Veličina serije biološkog, odnosno imunološkog leka je povećana ili smanjena bez promene procesa proizvodnje (npr. udvostručavanje linije)		IB
Druge varijacije	..1.1.1.53	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.b.5 Izmene u testovima procesne kontrole ili graničnim vrednostima koje se odnose na proces proizvodnje gotovog proizvoda		Tip varijacije
Sužavanje graničnih vrednosti parametara procesne kontrole		☐IB¤
Dodavanje novih testova i graničnih vrednosti parametara procesne kontrole		☐IB¤
Ukidanje beznačajnih testova procesne kontrole		☐IB¤
Ukidanje testa procesne kontrole koji može imati značajan uticaj na kvalitet leka		II
Širenje odobrenih graničnih vrednosti testova procesne kontrole, koji mogu da imaju značajan uticaj na kvalitet leka		II

Dodavanje ili zamena testa procesne kontrole kao posledica saznanja vezanih za kvalitet ili bezbednost	IB
Druga varijacija	.1.1.1.54 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

[¤] Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.c Izmena kontrole ekscipijenata u gotovom proizvodu	Tip varijacije
Druga varijacija	1.1.1.1.55 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.II.c.1 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti za ekscipijense		Tip varijacije
Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti		☐IB¤
Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja		☐IB¤
Brisanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. brisanje zastarelog parametra)		☐IB¤
Izmene izvan odobrenog opsega graničnih vrednosti u specifikaciji	II	
Brisanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet gotovog proizvoda	II	
Dodavanje ili zamena (isključujući biološki ili imunološki lek) specifikacijskog parametra kao posledica saznanja vezanog za bezbednost ili kvalitet	IB	
Ako ne postoji monografija u Evropskoj farmakopeji ili nacionalnoj farmakopeji države članice za pomoćnu supstancu, promena specifikacije iz interne u neslužbenu farmakopeju ili farmakopeju treće zemlje	IB	
Druga varijacija	..1.1.1.56 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.c.2 Izmena postupka ispitivanja ekscipijensa		Tip varijacije
Manje izmene postupka ispitivanja odobrenog		☐IB¤
Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja		☐IB¤
Zamena biološke, odnosno imunološke, odnosno imunohemijske metode ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens	II	

Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)	IB

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.c.3 Izmene TSE rizičnog izvora ekscipijensa ili reagensa	**Tip varijacije**	
Promena sa TSE rizičnog materijala na materijal biljnog ili sintetskog porekla		
Za ekscipijense ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji biološke, odnosno imunološke aktivne supstance ili biološkog, odnosno imunološkog leka		☐IB¤
Za ekscipijense ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke, odnosno imunološke aktivne supstance ili biološkog, odnosno imunološkog leka	IB	
Izmene ili uvođenje TSE rizičnog materijala ili zamena TSE rizičnog materijala drugačijim TSE rizičnim materijalom koji nije pokriven TSE sertifikatom o usklađenosti	II	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.c.4 Izmena u sintezi ili prinosu (recovery) nefarmakopejskog ekscipijensa (ukoliko je opisano u dosijeu) ili novi ekscipijens	**Tip varijacije**	
Manje izmene u sintezi ili prinosu (recovery) nefarmakopejskog ekscipijensa ili novi ekscipijens		☐IB¤
Postoji uticaj na specifikacije ili izmene fizičko-hemijskih svojstava ekscipijensa koje mogu da utiču na kvalitet gotovog proizvoda.	II	
Ekscipijens je biološka/imunološka supstanca	II	
Druge varijacije	.1.1.1.57	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.d Izmene u kontroli gotovog proizvoda	**Tip varijacije**	
Druge varijacije	1.1.1.1.58	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.II.d.1 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti gotovog proizvoda	Tip varijacije	
Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti		☐IB¤
užavanje specifikacijskih graničnih vrednosti za lekove koji podležu zvaničnom puštanju serije leka u promet *(Official Batch Release)*		☐IB¤
Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja		☐IB¤
Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra, kao što su miris i ukus ili test za identifikaciju materijala za bojenje ili aromu)		☐IB¤
Izmena izvan odobrenih opsega specifikacijskih graničnih vrednosti	II	
Ukidanje specifikacijskog parametra koji može da ima značajan uticaj na kvalitet leka	II	
Dodavanje ili zamena (isključujući biološke ili imunološke proizvode) specifikacijskog parametra kao rezultat saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet	IB	
Ažuriranje dosijea radi usklađivanja sa odredbama ažurirane opšte monografije Ph. Eur za gotov proizvod *		☐IB¤
Ph. Eur. 2.9.40 Uvedena je uniformnost doznih jedinica kako bi se zamenila trenutno registrovana metoda, bilo Ph. Eur. 2.9.5 (Ujednačenost mase). ili Ph. Eur. 2.9.6 (Jedinstvenost sadržaja)		☐IB¤
Druga varijacija	.1.1.1.59	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.II.d.2 Izmena postupka ispitivanja gotovog proizvoda	Tip varijacije	
Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja		☐IB¤
Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni metod		☐IB¤

	Zamena biološke, odnosno imunološke, odnosno imunohemijske metode ispitivanja ili metode u kojoj se koristi biološki reagens	II	
	Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)	IB	
	Ažuriranje procedure testiranja u skladu sa ažuriranom opštom monografijom u Ph. Eur.		☐IB¤
	Odražavanje usklađenost sa Ph.Eur. i uklanjanje reference na zastarelu internu metodu ispitivanja i broj metode ispitivanja *		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II..

		Tip varijacije
B.II.d.3	**Varijacije vezane za uvođenje parametarskog puštanja ("real-time release" ili "Parametric release") u proizvodnji leka**	II

B.II.e Promena u sistemu zatvaranja kontejnera za gotov proizvod	**Tip varijacije**
Druga varijacija	1.1.1.1.60 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

	Tip varijacije	
B.II.e.1 Change in immediate packaging of the finished product		
Kvalitativni i kvantitativni sastav		
Čvrsti farmaceutski oblici		☐IB¤
Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici	IB	

	Sterilni lekovi i biološki, odnosno imunološki lekovi	II
	Izmena se odnosi na pakovanje sa manjom zaštitom gde su uključene promene uslova skladištenja, odnosno smanjenja roka upotrebe.	II
Vrsta kontejnera		1.1.1.1.1.1.1.61
	Čvrsti, polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici	IB
	Sterilni lekovi i biološki, odnosno imunološki lekovi	II
	Brisanje kontejnera za neposredno pakovanje koje ne dovodi do potpunog brisanja jačine ili farmaceutskog oblika	☐IB¤
Druga varijacija		.1.1.1.62 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.e.2 Izmena specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti primarnog pakovanja leka	**Tip varijacije**	
Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti		☐IB¤
Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja		☐IB¤
Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)		☐IB¤
Dodavanje ili zamena specifikacijskog parametra kao posledica saznanja vezanog za bezbednost ili kvalitet	IB	
Druga varijacija	.1.1.1.63 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.e.3 Izmena postupka ispitivanja primarnog pakovanja leka	**Tip varijacije**	
Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja		☐IB¤

Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)		☐IB¤
Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobren alternativni postupak ispitivanja		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.e.4 Izmene oblika ili dimenzija kontejnera ili zatvarača (primarno pakovanje)	**Tip varijacije**	
Nesterilni lekovi		☐IB¤
Izmena oblika ili dimenzija vezana je za fundamentalni deo materijala za pakovanje, koji može da ima značajan uticaj na dostavljanje, upotrebu, bezbednost ili stabilnost gotovog leka	II	
Sterilni lekovi	IB	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.e.5 Izmena veličine pakovanja leka	**Tip varijacije**	
Izmena broja jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakovanju		
Izmena u okviru opsega trenutno odobrenih veličina pakovanja		☐IB¤
Izmena izvan opsega trenutno odobrenih veličina pakovanja	IB	
Ukidanje veličine pakovanja		☐IB¤

	Izmena mase punjenja, odnosno zapremine punjenja sterilnih višedoznih (ili, u slučaju jednodoznih lekova za parcijalnu upotrebu - single-dose, partial use) lekova za parenteralnu upotrebu, i bioloških, odnosno imunoloških parenteralnih višedoznih lekova	II
	Izmena mase punjenja, odnosno zapremine punjenja višedoznih lekova koji nisu za parenteralnu upotrebu (ili, u slučaju jednodoznih lekova za parcijalnu upotrebu - single-dose, partial use)	IB
	Druga varijacija	.1.1.1.64 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.e.6 Izmene bilo kog dela materijala (primarnog) pakovanja koji ne dolazi u kontakt sa lekom (kao što je boja zatvarača, boja prstena na ampuli, štitnik za igle - (druga vrsta plastike))	**Tip varijacije**	
Izmena koja utiče na informacije o leku		☐IB¤
Izmena koja ne utiče na informacije o leku		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.e.7 Promena dobavljača komponenti pakovanja ili medicinskog sredstva (kada se pominje u dosijeu))	**Tip varijacije**	
Ukidanje dobavljača		☐IB¤
Zamena ili dodavanje dobavljača		☐IB¤
Izmena dobavljača sredstava za doziranje kod inhalatora	II	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.f.1 Izmena roka upotrebe ili uslova čuvanja leka	**Tip varijacije**	
Reduction of the shelf life of the finished product		
Pakovanja koje je u prodaji		☐IB¤
Posle prvog otvaranja		☐IB¤
Posle razblaženja ili rekonstitucije		☐IB¤
Extension of the shelf life of the finished product	1.1.1.1.1.1.65 *Produženje roka upotrebe leka*	
Pakovanja koje je u prodaji (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, real time data)	IB	
Posle prvog otvaranja (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, real time data)	IB	
Posle razblaženja ili rekonstitucije (sa podacima koji se odnose na predloženi rok upotrebe, real time data)	IB	
Produženje roka upotrebe na osnovu ekstrapolacije podataka o stabilnosti koji nisu u skladu sa ICH smernicama *	II	
Produženje roka upotrebe biološkog, odnosno imunološkog leka u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.	IB	
Izmene uslova čuvanja za biološke lekove, kada ispitivanja stabilnosti nisu izvršena u skladu sa odobrenim protokolom o stabilnosti.	II	
Izmene uslova čuvanja leka ili razblaženog, odnosno rekonstituisanog leka	IB	
Promena na odobreni protokol stabilnosti		☐IB¤
Druga varijacija	.1.1.1.66 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.g.1 Uvođenje novog design space ili proširenje odobrenog design space za lek, osim za biološke lekove:	Tip varijacije
jedna ili više pojedinačnih operacija u procesu proizvodnje leka uključujući i procesnu kontrolu, odnosno postupke ispitivanja	II
Postupci ispitivanja za ekscipijense ili međuproizvode, odnosno lek.	II

	Tip varijacije
B.II.g.2 Uvođenje protokola upravljanja promenama nakon odobrenja koji se odnosi na gotov proizvod	II

	Tip varijacije	
B.II.g.3 Ukidanje odobrenog protokola upravljanja promenama koji se odnosi na gotov proizvod		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.g.4 Promene odobrenog protokola za upravljanje promenama	Tip varijacije
Velike promene odobrenog protokola upravljanja promenama	II
Manje promene odobrenog protokola za upravljanje promenama koje ne menjaju strategiju definisanu u protokolu	IB
Druga varijacija	..1.1.1.67 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.II.g.5 Sprovoenje promena predviđenih odobrenim protokolom upravljanja promenama	Tip varijacije	
Sprovoenje promene ne zahteva daljnje potkrepljujuće podatke		☐IB¤
Sprovođenje promene zahteva dodatne potkrepljujuće podatke	IB	
Sprovoenje promene za biološki/imunološki lek	IB	

Druga varijacija	.1.1.1.68 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.II.h.1 Ažuriranje informacija o "Proceni sigurnosti nasumičnih agenata" (odeljak 3.2.A.2)	**Tip varijacije**
Studije vezane za proizvodne korake istražene po prvi put za jednog ili više nasumičnih agenasa	II
Zamena zastarelih studija koje se odnose na korake proizvodnje i slučajne agense koji su već prijavljeni u dosijeu	
1) uz modifikaciju procene rizika	II
2) bez modifikacije procene rizika	IB

B.III.1 Dostavljanje novog ili ažuriranog Sertifikata o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur: **- za aktivnu supstancu** **- za polazni materijal, odnosno reagens, odnosno međuproizvod koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance** **- za ekscipijens**		**Tip varijacije**
Sertifikata o usklađenosti sa odgovarajućom monografijom Ph.Eur..		
Novi sertifikat već odobrenog proizvođača		☐IB¤
Ažurirani sertifikat već odobrenog proizvođača		☐IB¤
Novi sertifikat novog proizvođača (zamena ili dodavanje)		☐IB¤
Brisanje sertifikata (u slučaju da postoji više certifikata po materijalu)		☐IB¤
Novi certifikat za nesterilnu aktivnu supstancu koja se koristi u sterilnom medicinskom proizvodu, gde se voda koristi u poslednjim koracima sinteze i za materijal se ne tvrdi da je bez endotoksina		IB
TCE Sertifikat o usklađenosti sa monografijom Ph.Eur. za aktivnu supstancu, odnosno polazni materijal, odnosno reagens, odnosno međuproizvod ili ekscipijens		1.1.1.1.1.1.1.69
Novi sertifikat za aktivnu supstancu novog ili već odobrenog proizvođača		☐IB¤
Novi sertifikat za polazni materijal, odnosno reagens, odnosno međuproizvod, odnosno ili ekscipijens novog ili već odobrenog proizvođača		☐IB¤
Ažurirani sertifikat već odobrenog proizvođača		☐IB¤

Brisanje sertifikata (u slučaju da postoji više sertifikata po materijalu)		☐IB¤
Novi/ažurirani sertifikat od već odobrenog/novog proizvođača koji koristi materijale ljudskog ili životinjskog porekla za koje je potrebna procena rizika u pogledu potencijalne kontaminacije slučajnim agensima	II	
Druga varijacija	.1.1.1.70	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.III.2 Izmene u cilju usklađenosti sa Ph.Eur. ili nacionalnom farmakopejom države članice		**Tip varijacije**
Izmene specifikacije prethodno nefarmakopejske supstance u cilju usklađivanja sa Ph.Eur. ili nacionalnom farmakopejom države članice		
Aktivna supstanca		☐IB¤
Ekscipijens ili polazni materijal za aktivnu supstancu		☐IB¤
Izmene u cilju usklađivanja sa ažuriranom monografijom Ph.Eur. ili nacionalne farmakopeje države članice		☐IB¤
Izmena specifikacije koja podrazumeva prelaz sa nacionalne farmakopeje države članice na Ph.Eur.		☐IB¤
Druga varijacija	☐IA ☐IB ☐II	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.IV Promene medicnskih sredstava	Tip varijacije
Druga varijacija	1.1.1.1.71 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

B.IV.1 of Izmena sredstva za doziranje ili primenu leka	Tip varijacije	
Dodavanje ili zamena sredstva koje nije integralni deo primarnog pakovanja		
Sredstvo sa CE znakom		☐IB¤
Sredstvo bez CE znaka samo za veterinarske proizvode	IB	
Spacer uređaj za inhalatore sa odmerenom dozom ili drugi uređaj koji može imati značajan uticaj na isporuku aktivne supstance u proizvodu (npr. nebulizator)	II	
Ukidanje sredstva		☐IB¤
Dodavanje ili zamena sredstva koje je integralni deo primarnog pakovanja	II	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.IV.2 Izmene specifikacijskih parametara, odnosno graničnih vrednosti sredstva za doziranje ili davanje leka za veterinarske lekove	Tip varijacije	
Sužavanje specifikacijskih graničnih vrednosti		☐IB¤
Dodavanje novog specifikacijskog parametra u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja		☐IB¤
Proširenje odobrenih specifikacijskih graničnih vrednosti, koje ima značajan uticaj na kvalitet sredstva	II	
Ukidanje specifikacijskog parametra koji ima značajan uticaj na kvalitet sredstva	II	
Dodavanje specifikacijskog parametra kao posledica saznanja vezanih za bezbednost ili kvalitet	IB	

Ukidanje beznačajnog specifikacijskog parametra (npr. ukidanje zastarelog parametra)		☐IB¤
Druga varijacija	..1.1.1.72	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.IV.3 Izmena postupka ispitivanja sredstva za doziranje ili primenu leka za veterinarske lekove	**Tip varijacije**	
Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja		☐IB¤
Ostale izmene postupka ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje)		☐IB¤
Ukidanje postupka ispitivanja ukoliko je već odobrena alternativna metoda ispitivanja		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao tip II..

B.V.a.1 Uvođenje nove, ažurirane ili izmenjene Glavne dokumentacije o plazmi u dosije odobrenja za stavljanje leka na tržište. (PMF 2. korak postupka)	**Tip varijacije**	
Prvo uvođenje nove Glavne dokumentacije o plazmi koja utiče na karakteristike gotovog proizvoda	II	
Prvo uvođenje nove Glavne dokumentacije o plazmi koja ne utiče na karakteristike gotovog proizvoda	IB	
Uvođenje ažurirane/izmenjene Glavne dokumentacije o plazmi kada promene utiču na karakteristike gotovog proizvoda	IB	
Uvođenje ažurirane/izmenjene Glavne dokumentacije o plazmi kada promene ne utiču na karakteristike gotovog proizvoda		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.V.a.2 Uvođenje nove, ažurirane ili izmenjene Glavne dokumentacije o antigenu za vakcinu u dosije odobrenja za stavljanje leka na tržište. (VAMF 2. korak postupka)	**Tip varijacije**	
Prvo uvođenje nove Glavne dokumentacije o antigenu za vakcinu	II	
Uvođenje ažurirane/izmenjene Glavne dokumentacije o antigenu za vakcinu, kada promene utiču na karakteristike gotovog proizvoda	IB	
Uvođenje ažurirane/izmenjene Glavne dokumentacije o antigenu za vakcinu, kada promene ne utiču na karakteristike gotovog proizvoda		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

B.V.b.1 Ažuriranje dosijea o kvalitetu namenjenog implementaciji ishoda postupka upućivanja Unije	**Tip varijacije**	
Izmenom se implementira ishod upućivanja*		☐IB¤
Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije deo upućivanja i ažuriranje se vrši u cilju harmonizacije	II	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

C.I Izmene (sigurnost/efikasnost) ljudskih i veterinarskih medicinskih proizvoda	**Tip varijacije**
Druge varijacije	C.1.1.1.1.73 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

C.I.1 Izmene sažetka karakteristika proizvoda, obeležavanja pakovanja ili uputstva za lek namenjene su primeni ishoda postupka upućivanja u Uniji	**Tip varijacije**	
Medicinski proizvod je obuhvaćen definisanim delokrugom postupka		☐IB¤
Medicinski proizvod nije obuhvaćen definisanim delokrugom postupka, ali izmena implementira ishod postupka i nisu potrebni novi dodatni podaci za dostavljanje novih podataka od strane nosioca dozvole	IB	
Medicinski proizvod nije obuhvaćen definisanim delokrugom postupka, ali izmena implementira ishod postupka sa novim dodatnim podacima koje dostavlja nosilac dozvole	II	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

C.I.2 Izmene sažetka karakteristika leka, uputstva za lek i obeležavanja leka za generičke/hibridne/ biološki slične lekove nakon procene iste izmene za referentni proizvod	**Tip varijacije**
Primena izmena za koje se ne zahtevaju novi dodatni podaci od strane nosioca dozvole	IB
Primena izmena koje zahtevaju da budu dodatno potkrepljene novim dodatnim podacima koje mora dostaviti nosilac dozvole (npr. uporedivost)	II

C.I.3 Izmene sažetka karakteristika leka, obeležavanja pakovanja ili uputstva za lek za lekove koji se koriste za ljudsku upotrebu namenjene primeni ishoda postupka koji se odnosi na PSUR ili PASS, ili ishoda procene koju je izvršilo nadležno telo prema članovima 45. ili 46. Uredbe 1901/2006	**Tip varijacije**	
Sprovođenje formulacije dogovoreno od strane nadležnog organa		☐IB¤

Implementacija izmena koje zahtevaju da budu dodatno potkrepljene novim dodatnim podacima koje mora dostaviti nosilac dozvole	II
Druge varijacije	..1.1.1.74 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
C.I.4 Izmene sažetka karakteristika leka, obeležavanja pakovanja ili uputstva za lek zbog novih podataka o kvalitetu, pretkliničkih podataka, kliničkih podataka ili podataka farmakovigilance.	II

C.I.5 Promena pravnog statusa leka za centralno odobrene proizvode	**Tip varijacije**
Za generičke/hibridne/biološki slične lekove nakon odobrene izmene pravnog statusa referentnog leka	IB
Sve ostale pravne statusne promene	II

C.I.6 Izmena terapijske indikacije	**Tip varijacije**
Dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija odobrene terapijske indikacije	II
Ukidanje terapijske indikacije	IB

C.I.7 Ukidanje:	**Tip varijacije**
farmaceutskog oblika	IB
jačine	IB

C.I.8 Uvođenje ili izmene sažetka sistema farmakovigilance za lekove za ljudsku upotrebu *	**Tip varijacije**

Uvođenje sažetka sistema farmakovigilance, izmena u QPPV-u (uključujući podatke o kontaktu) i/ili izmene lokacije Glavne dokumentacije sistema farmakovigilance (PSMF)		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

C.I.9 Izmene postojećeg sistema farmakovigilance opisanog u detaljnom opisu sistema farmakovigilance (DDPS)	**Tip varijacije**	
Izmena u QPPV i/ili QPPV kontakt detaljima i/ili rezervnoj proceduri		☐IB¤
Izmene u sigurnosnoj bazi podataka i/ili glavnim ugovornim poslovima za ispunjavanje obaveza farmakovigilance, i/ili izmena lokacije na kojoj se obavljaju aktivnosti farmakovigilance		☐IB¤
Druge izmene DDPS-a koje ne utiču na rad sistema farmakovigilance (npr. izmena glavne lokacije za skladištenje/arhiviranje, administrativne izmene		☐IB¤
Izmene DDPS-a nakon procene istog DDPS-a u odnosu na drugi medicinski proizvod istog nosioca dozvole		☐IB¤
Druge varijacije	.1.1.1.75	☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije	
C.I.10 Izmena učestalosti i/ili datuma podnošenja periodičnih ažuriranih izveštaja o sigurnosti (PSUR) za lekove za ljudsku upotrebu		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

C.I.11 Uvođenje ili izmene obaveza i uslova dozvole za stavljanje na tržište, uključujući plan upravljanja rizikom	Tip varijacije	
Sprovođenje formulacije dogovoreno od strane nadležnog organa		☐IB¤
Implementacija izmena koje zahtevaju da budu dodatno potkrepljene novim dodatnim podacima koje mora dostaviti nosilac dozvole za upotrebu leka kada je potrebna značajna procena nadležnog organa*	II	
Druge varijacije	.1.1.1.76 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije	
C.I.12 Uključivanje ili brisanje crnog simbola i objašnjenja za lekove na spisku lekova koji podležu dodatnom praćenju		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
C.I.13 Druge varijacije koje nisu posebno obuhvaćene drugde u ovom Aneksu koje uključuju podnošenje studija nadležnom organu *	II

C.II Izmene veterinarsko-medicinskih lekova	Tip varijacije
Druge varijacije	1.1.1.1.77 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

	Tip varijacije
C.II.1 Varijacije koje se odnose na izmenu ili dodavanje ciljne vrste čiji se proizvodi ne koriste u ishrani ljudi.	II

C.II.2 Ukidanje ciljne vrste čiji se proizvodi koriste ili ne koriste u ishrani ljudi.	**Tip varijacije**
Ukidanje kao posledica problema vezanog za bezbednost	II
Ukidanje nije posledica problema vezanog za bezbednost	IB

	Tip varijacije
C.II.3 Izmene u karenci za veterinarsko-medicinski lek	II

	Tip varijacije
C.II.4 Varijacije koje se odnose na zamenu ili dodavanje serotipa, soja, antigena ili kombinacije serotipova, sojeva ili antigena za veterinarske vakcine protiv ptičijeg gripa, slinavke i šapa ili bolesti plavog jezika.	II

	Tip varijacije
C.II.5 Varijacije koje se odnose na zamenu soja u veterinarskim vakcinama protiv influence konja.	II

	Tip varijacije
C.II.6 Izmene u obeležavanju ili uputstvu za lek koje nisu povezane sa sažetkom karakteristika leka.	IB
a) Administrativne informacije u vezi sa predstavnikom vlasnika	☐IA_{IN}
b) Ostale izmene	IB

C.II.7 Uvođenje novog sistema farmakovigilance	Tip varijacije

Koji nije procenjen od strane relevantnog nacionalnog nadležnog organa /EMA-e za drugi proizvod istog nosioca dozvole	II
Koji je procenjen od strane relevantnog nacionalnog nadležnog organa/EMA-e za drugi proizvod istog nosioca dozvole (*)	IB

	Tip varijacije	
C.II.8 Promena učestalosti i/ili datuma podnošenja periodičnih ažuriranih izveštaja o sigurnosti (PSUR)		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

D. Izmene u PMF/VAMF-u	Tip varijacije
Druge varijacije	1.1.1.1.78 ☐*IA* ☐*IB* ☐*II*

	Tip varijacije	
D.1 Izmena naziva, odnosno adrese nosioca VAMF sertifikata		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije	
D.2 Izmena naziva, odnosno adrese nosioca PMF sertifikata		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije	
D.3 Izmene ili transfer sa postojećeg nosioca PMF sertifikata na novog nosioca PMF sertifikata, tj. novo pravno lice		☐IB¤

¤ If Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije	
D.4 Izmena naziva, odnosno adrese institucije za preradu krvi uključujući centre za prikupljanje krvi ili plazme		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
D.5 Zamena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi ili plazme u okviru institucije za preradu krvi koja je već uključena u PMF	IB

	Tip varijacije	
D.6 Ukidanje ili izmena statusa (operativni ili neoperativni) institucije, odnosno centra za prikupljanje krvi ili plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
D.7 Dodavanje nove institucije za prikupljanje krvi ili plazme koja nije uključena u PMF	II

	Tip varijacije
D.8 Zamena ili dodavanje centra za prikupljanje krvi ili plazme ili za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca unutar institucije koja je već uključena u PMF	IB

	Tip varijacije
D.9 Dodavanje nove institucije za ispitivanje krvi i plazme od dobrovoljnih davalaca koja nije uključena u PMF	II

	Tip varijacije
D.10 Zamena ili dodavanje nove institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma	IB

	Tip varijacije	
D.11 Ukidanje institucije ili centra za preradu krvi u kojima se skladišti plazma		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
D.12 Zamena ili dodavanje organizacije koja se bavi transportom plazme.	IB

	Tip varijacije	
D.13 Ukidanje organizacije koja se bavi transportom plazme		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije	
D.14 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje sa CE znakom koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamenu za postojeći dijagnostički komplet		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

D.15 Dodavanje dijagnostičkog kompleta za ispitivanje bez CE znaka, koji se koriste za ispitivanje krvi dobrovoljnih davalaca, kao novog dijagnostičkog kompleta ili kao zamenu za postojeći dijagnostički komplet	Tip varijacije	
Novi dijagnostički komplet nije prethodno bio odobren u PMF u bilo kom centru za ispitivanje krvi	II	
Novi dijagnostički komplet je prethodno odobren u PMF u bilo kom centru (centrima) za ispitivanje krvi		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
D.16 Izmene dijagnostičkog kompleta, odnosno metoda koji se koriste u ispitivanju pulova (ispitivanje antitela ili antigena ili NAT ispitivanje).	II

	Tip varijacije	
D.17 Uvođenje ili produžavanje postupka zadržavanja donacija.		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
D.18 Ukidanje ili smanjenje perioda zadržavanja donacija plazme.	IB

D.19 Zamena ili dodavanje kontejnera za čuvanje krvi (npr. kese, boce)	Tip varijacije	
Novi kontejneri za krv imaju CE-znak		☐IB¤
Novi kontejneri za krv nemaju CE-znak	II	

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

D.20 Izmene skladištenja ili transporta	Tip varijacije	
uslovi skladištenja, odnosno transporta		☐IB¤

maksimalno vreme skladištenja za plazmu		☐IB¤

¤ Ako jedan od uslova nije ispunjen i promena nije posebno navedena kao Tip II.

	Tip varijacije
D.21 Uvođenje ispitivanja virusnih markera kada to uvođenje ima značajan uticaj na procenu rizika od virusa..	II

	Tip varijacije
D.22 Izmena pripreme pula plazme (npr. metod proizvodnje, veličina pula, skladištenje uzoraka pula plazme)	IB

	Tip varijacije
D.23 Izmena koraka koji bi se preduzeli ako bi se retrospektivno utvrdilo da je donaciju trebalo isključiti iz obrade.	II

Prilog II - Produženje dozvole za stavljanje u promet

1.Promene u aktivnoj supstanci:

1.1. zamena aktivne hemijske supstance drugom soli/estarskim kompleksom/derivatom, sa istim terapeutskim efektom, pri čemu se karakteristike bezbednosti/efikasnosti ne menjaju u značajnoj meri;

1.2. zamena drugim izomerom, drugačijom smešom izomera ili smešom izolovanih izomera (npr. racemat iz samo jednog enantiomera), pri čemu se karakteristike bezbednosti/efikasnosti ne menjaju u značajnoj meri;

1.3. zamena biološki aktivne supstance sa manjom promenom molekularne strukture, pri čemu se karakteristike bezbednosti/efikasnosti ne menjaju u značajnoj meri, sa izuzetkom:
1.3.1promena aktivne supstance pandemijskih ili prepandemijskih sezonskih vakcina protiv ljudskog gripa;

1.4. modifikacija vektora koji se koristi za proizvodnju antigena ili izvornog materijala, uključujući nove banke matičnih ćelija iz drugog izvora, pri čemu se karakteristike bezbednosti/efikasnosti ne menjaju u značajnoj meri;

1.5. novi mehanizam povezivanja ili spajanja za radiofarmaceutike, pri čemu se karakteristike bezbednosti/efikasnosti ne menjaju u značajnoj meri;

1.6. promena rastvarača za ekstrakciju ili odnosa biljnog leka i biljnog preparata, pri čemu se karakteristike bezbednosti/efikasnosti ne menjaju u značajnoj meri.

2.Promene jačine (doze), farmaceutskog oblika i načina primene:

2.2 promena bioraspoloživosti;

2.3 promena farmakokinetičkih svojstava npr. promena odnosa oslobađanja;

2.3 promena ili dodavanje nove doze/potencije;

2.4 promena ili dodavanje novog farmaceutskog oblika;

2.5 promena ili dodavanje novog oblika primene. Za parenteralnu primenu potrebno je napraviti razliku između intraarterijskih, intravenskih, intramuskularnih ili subkutanih puteva. Za primenu putem vazduha, respiratornog sistema, oralnim i okularnim putevima (nebulizacija) koji se koriste za vakcine se smatraju ekvivalentnim putevima primene.

Prilog III - Klasifikacija varijacija

1.Sledeće varijacije se klasifikuju kao male varijacije tipa I:

1.1 Varijacije jednostavno administrativne prirode koje se odnose na identitet i kontakt podatke:

1.1.1 Nosioci dozvole za stavljanje u promet;

1.1.2 Proizvođači ili dobavljači sirovine, reagensa, međuproizvoda, aktivne supstance krišćene u procesu proizvodnje ili krajnjeg proizvoda.

1.2 Varijacije u vezi sa tim čija će isplata doći iz proizvodnje, uključujući proizvođača aktivne supstance, međuproizvoda ili krajnjeg proizvoda, zemlje pakovanja, proizvođače odgovorne za puštanje serije u promet, zemlje kontrole serije;

1.3 Male varijacije koje se odnose na promene u odobrenim procedurama fizičko-hemijskog ispitivanja, pri čemu je dokazano da je ažurirani postupak najmanje ekvivalentan proceduri preliminarnog ispitivanja, sprovedene su odgovarajuće studije validiranja, a rezultati pokazuju da je ažurirana procedura ispitivanja najmanje ekvivalentna prethodnoj proceduri;

1.4 Varijacije koje se odnose na promene u karakteristikama aktivne ili pomoćne supstance u cilju usklađivanja sa ažuriranjem odgovarajuće monografije u Evropskoj Farmakopeji, pri čemu se promena isključivo vrši u skladu sa farmakopejom, a specifikacije za posebna svojstva proizvoda su nepromenjena;

1.5 Varijacije koje se odnose na promene u materijalu pakovanja koje nisu u kontaktu sa krajnjim proizvodom, koje ne utiču na distribuciju, upotrebu, bezbednost ili stabilnost medicinskog proizvoda;

1.6 Varijacije koje se odnose na uspostavljanje strožih specifičnih ograničenja, pri čemu promena nije posledica bilo kakve obaveze iz preliminarne procene da se revidiraju specifična ograničenja i nije rezultat nepredviđenih događaja koji se javljaju tokom procesa proizvodnje.

2 Sledeće varijacije se klasifikuju kao velike varijacije tipa II:

2.1 Varijacije koje se odnose na dodavanje nove terapeutske indikacije ili izmenu postojeće indikacije;

2.2 Varijacije koje se odnose na značajne promene u sažetku karakteristika proizvoda na osnovu novih pretkliničkih, kliničkih, kvalitetnih istraživanja i podataka farmakovigilancije;

2.3 Varijacije koje se odnose na promene koje prevazilaze odobrene specifikacije, ograničenja ili kriterijume prijema;

2.4 Varijacije u vezi sa značajnim promenama u procesu proizvodnje, formulaciji, specifikacijama ili profilu nečistoća aktivne supstance ili krajnjeg proizvoda koje mogu imati značajan uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost medicinskog proizvoda;

2.5 Varijacije u vezi sa promenama u proizvodnom procesu ili u proizvodnim linijama aktivne supstance biološkog medicinskog proizvoda;

2.6 Varijacije u vezi sa prezentacijom Design Space-a (promene koje se odnose na razvoj proizvoda) ili proširenje odobrenog, Design Space je razvijen u skladu sa odgovarajućim evropskim i međunarodnim naučnim smernicama;

2.7 Varijacije koje se odnose na promenu aktivne supstance sezonske, prepandemijske ili pandemijske vakcine protiv ljudskog gripa.

Prilog IV - Slučajevi za grupisanje varijacija iz člana 7. stav 1.2.

1. Jedna od varijacija u grupi je ili može biti proširenje dozvole za stavljanje u promet.
2. Jedna od varijacija u grupi je ili može biti velika varijacija tipa II; sve ostale grupne varijacije su varijacije/promene koje su posledične ili pripadaju ovoj velikoj varijaciji tipa II.
3. Jedna od varijacija u grupi je ili može biti mala varijacija tipa IB; sve ostale varijacije grupe su varijacije/promene koje su posledične ili pripadaju ovoj maloj varijaciji tipa IB.
4. Sve varijacije u grupi koje se odnose samo na promene administrativne dokumentacije u sažetku karakteristika proizvoda, etiketiranju i uputstvu za pacijente.
5. Sve varijacije u grupi mogu biti one varijacije koje su izmene u Active Substance Master File, Vaccine Antigen Master File ili Plasma Master File.
6. Sve varijacije u grupi mogu biti one varijacije koje se odnose na projekat koji ima za cilj poboljšanje procesa proizvodnje i kvaliteta dotičnog medicinskog proizvoda ili njegove aktivne supstance/supstanci.

7. Sve varijacije u grupi mogu biti one varijacije koje su promene koje utiču na kvalitet humane vakcine protiv pandemijske gripe.
8. Sve varijacije u grupi mogu biti one varijacije koje se odnose na primenu davanja određene klase etiketiranja.
9. Sve varijacije u grupi mogu biti one varijacije koje su posledične ili povezane sa procenom ažuriranog periodičnog izveštaja o bezbednosti.
10. Sve varijacije u grupi mogu biti one varijacije koje su posledične ili povezane sa studijom izvršene nakon-odobrenja koja je sprovedena pod nadzorom nosioca dozvole za stavljanje u promet.

Prilog V – Elementi koji će biti predstavljeni

1.Spisak svih sertifikata o dozvolama za stavljanje u promet na koje se odnosi obaveštenje o zahtevu.

2.Opis svih predstavljenih varijacija, uključujući:

2.1 u slučaju malih varijacija tipa I, datum primene za svaku opisanu varijaciju;
2.2 u slučaju malih varijacija tipa I koje ne zahtevaju hitno obaveštenje, svih opisa malih varijacija tipa I, napravljenih u poslednjih 12 meseci, dozvole za stavljanje u promet i koje do sada nisu prijavljene.

3.Svi potrebni dokumenti navedeni u vodiču i dokumentaciji u članu 6, 13. i 14.

4.Kada jedna varijacija dovodi do jednee varijacije ili je posledica drugih varijacija iste dozvole za stavljanje u promet, potreban je opis ove veze između ovih varijacija.

PRILOG VI

VODIČ DOKUMENTACIJE PREMA VRSTI POSTUPAKA ZA PRIMENU VARIJACIJA MEDICINSKIH PROIZVODA

A. ADMINISTRATIVNE PROMENE

A.1. Promena u nazivu i/ili adresi nosioca dozvole za stavljanje u promet	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Uslovi

1. Nosilac dozvole za stavljanje u promet treba ostati isto pravno lice.

Dokumentacija

1. Zvanični dokumenat od strane odgovarajućeg službenog organa (npr. Privredne komore) u kojem se navodi novi naziv ili nova adresa.
2. Pregledana informacija proizvoda.

A.2. Promena u nazivu (pronalaženog) medicinskog proizvoda	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
a) za ovlašćene centralizovane proizvode	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) za ovlašćene nacionalne proizvode		**2**	**IB**

Uslovi

1. Kontrola od strane EMA-e o prihvatljivosti novog naziva je završena i bila je pozitivna.

Dokumentacija

1. Kopija o prihvatanju novog naziva (pronalaženog) od strane EMA-e.
2. Pregledana informacija proizvoda.

A.3. Promena u nazivu aktivne supstance ili ekscipijenta	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
	1, 2	**1, 2**	**IA_{IN}**

Uslovi

1. Aktivna supstanca /ekscipijent moraju ostati isti.
2. Za veterinarske medicinske proizvode za vrste koje proizvode hranu, novi naziv je objavljen u Uredbi (EC) br. 470/2009 Evropskog parlamenta i Saveta od 6. maja 2009. godine, kojim se propisuju postupci Zajednice za određivanje granica ostataka farmakoloških aktivnih supstanci u hrani životinjskog porekla, kojom se ukida Uredba Saveta (EEC) br. 2377/90 i izmenjuje Direktive 2001/82/EC Evropskog parlamenta i Saveta i Uredba (EC) br. 726/2004 Evropskog parlamenta i Saveta pre primene ove promene.

Dokumentacija

1. Dokaz o prihvatanju od strane SZO-a ili kopija INN spiska. Ukoliko je primenjivo, dokaz da je promena u skladu sa Ph. Eur. Za biljni medicinski proizvod izjava da je naziv u skladu sa Napomenom o Smernicama za kvalitet biljnih medicinskih proizvoda i Uputstvom za prijavljivanje biljnih supstanci i preparata u tradicionalnim biljnim medicinskim proizvodima.
2. Pregledana informacija proizvoda.

A.4. Promena naziva i/ili adrese: proizvođača (uključujući odgovarajuća mesta za kontrolu kvaliteta); ili nosilac ASMF-a; ili dobavljač aktivne supstance, polaznog materijala, reagensa ili intermedijera korišćenog u proizvodnji aktivne supstance (gde je navedeno u tehničkom dosijeu) gde nema Ph. Eur. Potvrda o podobnosti je deo odobrenog dosijea; ili proizvođač novog ekscipijenta (gde je navedeno u tehničkom fajlu)	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**

	1	**1, 2, 3**	**IA**

Uslovi

1. Mesto proizvodnje i sve proizvodne operacije moraju ostati iste.

Dokumentacija

1. Zvanični dokumenat od strane odgovarajućeg službenog organa (npr. Privredne komore) u kojem se navodi novi naziv ili nova adresa.
2. Izmena i dopuna odgovarajućih delova dosijea (predstavljena u EU-CTD ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju).
3. U slučaju promene imena nosioca naslova glavnog dokumenta aktivne supstance, ažuriranje „pisma o pristupu".

A.5. Promena naziva i/ili adrese proizvođača/uvoznika gotovog proizvoda (uključujući puštanje serije ili kontrolu kvaliteta)	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
a) Aktivnosti za koje je odgovoran proizvođač/uvoznik uključuju puštanje serije	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Aktivnosti za koje je odgovoran proizvođač/uvoznik ne uključuju puštanje serije	**1**	**1, 2**	**IA**

Uslovi

1. Mesto proizvodnje koje podleže promeni naziva i/ili svih proizvodnih operacija moraju ostati isti.

Dokumentacija

1. Kopija izmenjene dozvole za proizvodnju, ukoliko je moguće zvanični dokumenat od strane odgovarajućeg službenog organa (npr. Privredne komore ili, ukoliko nije moguće, od neke regulatorne agencije) u kojem se navodi novi naziv ili nova adresa.
2. Ukoliko je primenljivo, izmena odgovarajućih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući pregledane informacije proizvoda, prema slučaju.

A.6. Izmena u kodu ATC-a/koda ATC Vet	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Uslovi

1. Izmena nakon izdavanja ili izmene i dopune koda ATC-a od strane SZO-a/koda ATC Vet.

Dokumentacija

1. Dokaz o prijemu (od strane SZO-a) ili kopija spiska koda ATC-a (Vet).
2. Pregledana informacija proizvoda.

A.7. Brisanje mesta proizvodnje za aktivnu supstancu, intermedijer ili gotov proizvod, mesta pakovanja, proizvođača odgovornog za puštanje serije, mesta kontrole serije ili dobavljača polaznog materijala, reagensa ili ekscipijenta (kada je pomenuto u dosijeu) (*)	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
	1, 2	**1, 2**	**IA**

Uslovi

1. Mora ostati najmanje jedno mesto/proizvođač, kao što je prethodno ovlašćeno, koji obavlja istu funkciju kao ono koje se odnosi na brisanje. Tamo gde je primenjivo, najmanje jedan proizvođač odgovoran za puštanje serije koji

je u stanju da potvrdi testiranje proizvoda za potrebe puštanja serije u EU/EEA ostaje EU/EEA..
2. Brisanje ne sme biti zbog kritičnih grešaka u vezi sa proizvodnjom.

Dokumentacija

1. Obrazac prijave za varijaciju mora jasno opisati „prisutne" i „predložene" proizvođače, kao što je navedeno u odeljku 2.5. Obrasca za izdavanje dozvole za stavljanje u promet.
2. Ukoliko je primenljivo, izmena odgovarajućih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući pregledane informacije proizvoda, prema slučaju.

c) Promene u datumu revizije kako bi se izvršila provera usklađenosti DPP-a proizvođača aktivne supstance (*)	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
			IA

Dokumentacija

1. Pismena potvrda od proizvođača gotovog proizvoda, koja potvrđuje usklađenost proizvođača aktivne supstance sa načelima i smernicama dobrih proizvodnih praksi.

B. PROMENE KVALITETA

B.I. AKTIVNA SUPSTANCA

B.I.a) *Proizvodnja*

B.I.a.1Promena proizvođača polaznog materijala / reagensa / intermedijera korišćenog u procesu proizvodnje aktivne supstance ili promena proizvođača (uključujući odgovarajuća mesta kontrole kvaliteta) aktivne supstance, pri čemu nema Ph. Eur. Potvrda o podobnosti je deo odobrenog dosijea	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
a) Predloženi proizvođač je deo iste farmaceutske grupe kao trenutno odobreni proizvođač	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**IA_{IN}**
b) Prezentacija proizvođača aktivne supstance koji je podržan od strane ASMF-a			**II**
c) Predloženi proizvođač koristi suštinski put sinteze ili uslova proizvodnje, koji mogu imati potencijal da promene važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što su profili kvalitativne i/ili kvantitativne neusklađenosti, koji zahtevaju kvalifikacije ili fizičk-hemijska svojstva koje utiču na bioraspoloživost			**II**
d) Novi proizvođač materijala za koji je potrebna procena virusne bezbednosti i/ili rizika od BSE-a			**II**
e) Promena se odnosi na biološki aktivnu supstancu ili na polazni materijal / reagens / intermedijer koji se koristi u proizvodnji biološkog / imunološkog			**II**

proizvoda			
f) Promene u uređenjima ispitivanja kontrole kvaliteta za zamenu aktivne supstance ili dodavanje mesta gde se vrši kontrola/testiranje serije	**2, 4**	**1, 5**	**IA**
g) Uvođenje novog proizvođača aktivne supstance koju ASMF ne podržava i zahteva značajno ažuriranje odgovarajućeg dela aktivne supstance dosijea			**II**
h) Dodavanje alternativnog mesta za sterilizaciju aktivne supstance korišćenjem Ph.Eur. metode		**1, 2, 4, 5, 8**	**IB**
i) Uvođenje novog mesta za mikronizaciju	**2, 5**	**1, 4, 5, 6**	**IA**
j) Promene u uređenjima za ispitivanje kontrole kvaliteta za biološki aktivnu supstancu: zamena ili dodavanje mesta gde se vrši kontrolna / testiranje serije uključujući biološku / imunološku / imunohemijsku metodu			**II**
k) Novo mesto za skladištenje Master Cell Bank i/ili Radnih banaka ćelija		**1, 5**	**IB**

Uslovi

1. Za polazne materijale i reagense specifikacije (uključujući kontrole procesa, metode analize svih materijala) su identične onima koje su već odobrene. Za posredne materijale i aktivne supstance specifikacije (uključujući kontrolu procesa, metode analize svih materijala), način pripreme (uključujući veličinu serije) i detaljan put sinteze su identični onima odobrenim.
2. Aktivna supstanca nije biološka / imunološka ili sterilna supstanca.
3. Kada se u procesu koriste materijali ljudskog ili životinjskog porekla, proizvođač ne koristi nijednog novog dobavljača za čije procene virusne bezbednosti ili usklađenosti sa *aktuelnom Napomenom za smernice o minimiziranju rizika od prenošenja agensa spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih medicinskih proizvoda*.
4. Prenos metode sa starog mesta na novo mesto je uspešno završen.
5. Specifikacija veličine čestica aktivne supstance i odgovarajuća analitička metoda ostaju isti.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.
2. Izjava nosioca dozvole za stavljanje u promet ili nosioca SMSA, gde je to moguće, da je sintetički put (ili u slučaju biljnih lekova, gde je prikladno, način pripreme, geografski izvor, proizvodnja biljnog leka i put proizvodnje) procedure i specifikacije aktivne supstance i polaznog materijala / reagensa / intermedijera u procesu proizvodnje aktivne supstance (ako je primenjivo) su iste kao one koje su odobrene.
3. Ili TSE Ph. Eur. Sertifikat o usaglašenosti za svaki novi izvor materijala ili, gde je moguće, dokumentovani dokaz da je određeni izvor materijala rizika od TSE prethodno procenio nadležni organ i pokazao da je u skladu sa *aktuelnom Napomenom za smernice o minimiziranju rizika od prenošenja agensa spongiformne encefalopatije životinja putem humanih i veterinarskih medicinskih proizvoda*. Informacije treba da sadrže: Naziv proizvođača, vrstu i tkiva od kojih je materijal izveden, zemlju porekla izvorne životinje, njenu upotrebu i prethodno prihvatanje. Za centralizovanu proceduru, ove informacije moraju biti uključene u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je relevantno).
4. Podaci o analizi serije (u uporednom tabelarnom formatu) za najmanje dve serije (minimalna pilot skala) aktivne supstance od trenutnih i predloženih proizvođača/zemalja.
5. Obrazac aplikacije za promenu mora jasno da opisuje „sadašnje“ i „predložene“ proizvođače kao što je navedeno u odeljku 2.5 obrasca aplikacije za izdavanje dozvole za puštanje u promet.
6. Deklaraciju od strane kvalifikovanog lica (KL) svakog od nosilaca dozvole za proizvodnju navedenih u prijavi u kojoj se aktivna supstanca koristi kao polazni materijal i deklaraciju od strane kvalifikovanog lica (KL) svakog od nosilaca dozvole za proizvodnju u aplikaciji kao odgovornog za oslobađanje od naplate. U ovim izjavama mora biti navedeno da proizvođači aktivnih supstanci navedenih u aplikaciji postupaju u skladu sa detaljnim uputstvima za dobru proizvodnu praksu za polazne materijale. Jedna izjava može biti prihvatljiva u određenim okolnostima - videti napomenu pod amandmanom br. B.II.b.1.
7. Kada je relevantno, obaveza proizvođača aktivne supstance da obavesti nosioca AM o svim promenama u

proizvodnom procesu, specifikacijama i postupcima ispitivanja aktivne supstance.

8. Dokaz da je predložena zemlja na odgovarajući način ovlašćena za farmaceutski oblik ili proizvod ili proizvodnu operaciju u pitanju, npr.:

   Za zemlju proizvodnje unutar EU/EEA: kopija aktuelne dozvole za proizvodnju. Referenca na EudraPMP bazu podataka će biti dovoljna.

   Za zemlju proizvodnje van EU/EEA, gde postoji operativni sporazum o uzajamnom priznavanju PMP između relevantne zemlje i EU: GMP sertifikat izdat u poslednje 3 godine od strane relevantnog nadležnog organa.

   Za zemlju proizvodnje van EU/EEA, gde ne postoji takav sporazum o međusobnom priznavanju: GMP sertifikat izdat u poslednje 3 godine od strane inspekcijske službe jedne od država članica EU/EEA. Referenca na EudraPMP bazu podataka će biti dovoljna.

B.I.a.2 Promene u procesu proizvodnje aktivne supstance	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dobavlja	Vrsta postupka
a) Male promene u procesu proizvodnje aktivne supstance	1, 2, 3, 4, 5, 6.	1, 2, 3	IA
b) Značajna promena u procesu proizvodnje aktivne supstance koja može imati značajan uticaj na kvalitet, bezbednost ili efikasnost medicinskog proizvoda			II
c) Promena se odnosi na biološku/imunološku supstancu ili upotrebu drugačije hemijski dobijene supstance u proizvodnji biološke/imunološke supstance, koja može imati značajan uticaj na kvalitet, bezbednost i efikasnost medicinskog proizvoda i nije veuana sa jednim protokolom			II
d) Promena se odnosi na biljni medicinski proizvod i postoji promena u nekoj od sledećeg: geografski izvor, put proizvodnje ili proizvodnja			II
e) Manja promena u ograničenom delu Master datoteke aktivnih supstanci		1, 2, 3, 4	IB

Uslovi

1. Nijedna štetna promena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća ili fizičko-hemijskim svojstvima.

2. Sintetički put ostaje isti, tj. intermedijeri ostaju isti i nema novih reagensa, katalizatora ili rastvarača koji se koriste u procesu. U slučaju biljnih medicinskih proizvoda, geografski izvor, proizvodnja biljne supstance i put proizvodnje ostaju isti.

3. Specifikacije aktivne supstance ili intermedijera su nepromenjene.

4. Promena je u potpunosti opisana u otvorenom delu (‘aplikant’) glavnog dosijea aktivne supstance, ako je primenljivo.

5. Aktivna supstanca nije biološka/imunološka supstanca.

6. Promena se ne odnosi na geografski izvor, proizvodnog puta ili proizvodnje jednog biljnog medicinskog proizvoda.

7. Promena se ne odnosi na ograničeni deo Master datoteke aktivnih supstanci.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (predstavljenog u EU-CTD formatu ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju) i glavnog dosijea odobrenog za glavnu aktivne supstance (gde je primenjivo), uključujući direktno poređenje trenutnog procesa i novog procesa.

2. Podaci analize prikupljanja (u uporednom tabelarnom formatu) od najmanje dve grupe (minimalna pilot skala) proizvedene prema trenutno odobrenom i predloženom procesu.

3. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance.

4. Izjava nosioca dozvole za lek ili nosioca SMSA, gde je primenjivo, da nema promene u profilu kvalitativne i kvantitativne nekompatibilnosti ili u fizičko-hemijskim svojstvima, da sintetički put ostaje isti i da specifikacije aktivne supstance ili intermedijeri su nepromenjeni.

Beleška: za B.I.a.2.b), za hemijski aktivne supstance, ovo se odnosi na značajne promene u sintetičkom putu ili uslovima proizvodnje koji mogu imati potencijal da promene važne karakteristike kvaliteta aktivne supstance, kao što je kvalitativni i/ili kvantitativni profil nečistoće koja zahteva kvalifikaciju ili fizičko-hemijska svojstva koja utiču na bioraspoloživost.

BIa3 Varijacije u veličini serije (uključujući opsege prikupljene veličine) aktivne supstance ili	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
a) Povećanje do 10 puta u poređenju sa prvobitno odobrenom veličinom serije	**1, 2, 3, 4, 6, 7**	**1, 2, 5**	**IA**
b) Smanjenje do 10 puta	**1, 2, 3,**	**1, 2, 5**	**I**
c) Promena zahteva procenu uporedivosti biološke/imunološke aktivne supstance			**II**
d) Više od 10 puta povećanje u poređenju sa prvobitno odobrenom veličinom serije		**1, 2, 3, 4**	**IB**
e) Stopa za biološki/imunološki aktivnu supstancu se povećava/smanjuje bez promene procesa (npr. udvostručavanje linije)		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Uslovi

1. Bilo koje promene u metodama proizvodnje su samo one neophodne od povećanja ili smanjenja, npr. upotreba različitih uređaja.

2. Rezultati ispitivanja najmanje dve serije prema specifikacijama biće dostupni za predloženu veličinu serije.

3. Predmetni proizvod nije biološki/imunološki lek.

4. Promena ne utiče negativno na ponovljivost procesa.

5. Promena ne sme biti rezultat neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost.

6. Specifikacije aktivne supstance/intermedijera ostaju iste.

7. Aktivna supstanca nije sterilna.

8. Veličina serije je u rasponu od deset puta veće veličine serije koja je bila predviđena kada je odobrenje za stavljanje u promet odobreno ili nakon što naknadna promena nije dogovorena kao varijanta tipa IA.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Brojevi serija testiranih grupa koje imaju predloženu veličinu serije.

3. Podaci o analizi serije (u uporednom tabelarnom formatu) za najmanje jednu proizvodnu seriju aktivne supstance ili intermedijera, prema potrebi, proizvedene u odobrenim i predloženim veličinama. Podaci o prikupljanju za druge dve proizvodne serije treba da budu dostupni na zahtev i da ih obavesti nosilac dozvole za stavljanje u promet ako su spoljne specifikacije (sa predloženom radnjom).

4. Kopija odobrene specifikacije aktivne supstance (i intermedijera, ako je primenljivo).

5. Izjava nosioca dozvole za stavljanje u promet ili nosioca ASMF-a prema potrebi da su promene u metodama proizvodnje samo one koje se zahtevaju povećanjem ili smanjenjem veličine, npr. Upotreba različite opreme, da promena ne utiče negativno na ponovljivost procesa, da nije rezultat neočekivanih događaja koji nastaju tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost i da specifikacije aktivne supstance/intermedijera ostaju iste.

BIa4 Promena testova u procesu ili ograničenja primenjenih tokom proizvodnje aktivne	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dobavlja**	**Vrsta postupka**
a) Pooštravanje granica u procesu	**1, 2, 3,**	**1**	**I**
b) Dodavanje probnog procesa i novih ograničenja u	**1, 2, 5,**	**1, 2, 3,**	**I**
c) Brisanje nerelevantnog dokaza u postupku	**1, 2, 7**	**1, 2, 5**	**I**
d) Proširivanje granica testiranja usvojenih u procesu, što može imati značajan uticaj na ukupan kvalitet aktivne supstance			**I I**
e) Brisanje jednog procesa u procesu, koji može imati značajan uticaj na ukupan kvalitet aktivne supstance			**I I**
f) Dodavanje ili zamena jednog testa u procesu kao rezultat problema bezbednosti ili kvaliteta		**1, 2, 3, 4, 6**	**I B**

Uslovi

Promena nije posledica bilo kakvog angažovanja iz prethodnih procena da se preispitaju ograničenja specifikacije (npr. napravljena tokom postupka za apliciranje za dozvolu za stavljanje u promet ili za postupak varijacije tipa II).

1. Promena ne dolazi od neočekivanih događaja koji se dešavaju tokom proizvodnje, npr. nekvalifikovana nova nečistoća; promena u granicama ukupne nečistoće.

2. Sve promene moraju biti u granicama trenutno odobrenih ograničenja.

3. Procedura ispitivanja ostaje ista, ili su promene u proceduri ispitivanja male.

4. Bilo koja nova metoda ispitivanja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

---

5. Nova metoda ispitivanja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda ili metoda koja koristi biološki reagens za aktivnu biološku supstancu (ne uključuje standardne mikrobiološke farmakopejske metode).

6. Parametar specifikacije se ne odnosi na kritični parametar, na primer bilo šta od sledećeg: analiza, nečistoće (osim ako se određeni rastvarač definitivno ne koristi u proizvodnji aktivne supstance), bilo koja kritična fizička karakteristika, npr. Veličina čestica, obim ili pogođena gustina, test identiteta, voda, svaki zahtev za promenu učetalosti testiranja.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Tabela poređenja trenutnih i predloženih testova u procesu.

3. Detalji o svim novim nefarmakopejskim analitičkim metodama i podaci o validaciji, gde je to prikladno.

4. Podaci o analizi serije u dve grupe proizvodnje (3 proizvodne serije za biološka sredstva, osim ako nije drugačije opravdano) aktivne supstance za sve parametre specifikacije.

5. Procena opravdanosti/rizika od strane nosioca dozvole za stavljanje u promet ili ASMF, prema slučaju, da testovi u procesu nisu relevantni ili da su testovi u procesu zastareli.

6. Obrazloženje od strane nosioca MAH-a ili ASMF-a prema potrebi za novi test u procesu i granice.

B.I.a.5 Promene aktivne supstance sezonske, prepandemijske ili pandemijske vakcine protiv	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Zamena vrste u sezonskoj, prepandemijskoj ili pandemijskoj vakcini protiv ljudskog gripa			**II**

B.I.b) *Kontrola aktivne supstancee*

B.I.b.1 Promena parametara specifikacije i/ili granica aktivne supstance, polaznog materijala/intermedijera/reagensa koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Pooštravanje ograničenja specifikacije za medicinske proizvode koji podležu zvaničnom ovlašćenju kontrolnog organa	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA$_{IN}$**
b) Pooštravanje ograničenja specifikacije	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Dodavanje novog parametra specifikacije u specifikaciju sa odgovarajućom metodom dokazivanja	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
d) Brisanje nevažnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarelog parametra)	**1, 2, 8**	**1, 2, 6**	**IA**
e) Brisanje parametra specifikacije koji može imati značajan uticaj na ukupan kvalitet aktivne supstance i/ili gotovog proizvoda			**II**
f) Varijacije van granica odobrenih specifikacija zavise od aktivne supstance			**II**
g) Proširivanje određenih ograničenja odobrenih za polazne materijale/intermedijare, što može imati značajan uticaj na ukupan kvalitet aktivne supstance i/ili gotovog proizvoda			**II**
h) Dodavanje ili zamena (osim za biološke ili imunološke supstance) parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom dokazivanja kao rezultat problema bezbednosti ili kvaliteta		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
i) Kada ne postoji monografija u Evropskoj farmakopeji ili u nacionalnoj farmakopeji države članice za aktivnu supstancu, promena specifikacije sa domaće na farmakopeju ili u farmakopeju treće zemlje		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Uslovi

1. Promena nije posledica bilo kakve obaveze iz prethodnih procena da se preispitaju ograničenja specifikacije (npr. učinjena tokom postupka apliciranja za ovlađćenje marketinga ili za postupak varijacije tipa II).

2. Promena ne dolazi od neočekivanih događaja koji se dešavaju tokom proizvodnje, npr. Nekvalifikovana nova nečistoća; Promena granica ukupne nečistoće.

3. Sve promene moraju biti u granicama trenutno odobrenih ograničenja.

4. Procedura ispitivanja ostaje ista, ili su promene u proceduri ispitivanja male.

5. Bilo koja nova metoda ispitivanja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

6. Metoda ispitivanja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda ili metoda koja koristi biološki reagens za aktivnu biološku supstancu (ne uključuje standardne metode mikrobiološke farmakopeje).

7. Za svaki materijal promena nije vezana za genotoksičnu nečistoću. Ako uključuje konačnu aktivnu supstancu, pored rastvarača otpada koji moraju biti u skladu sa ICH/VICH granicama, svaka nova kontrola nečistoća mora biti u skladu sa Ph. Eur. Ili Nacionalne farmakopeje države članice.

8. Parametar specifikacije se ne odnosi na kritični parametar, na primer bilo šta od sledećeg: analiza, nečistoće (osim ako se određeni rastvarač definitivno ne koristi u proizvodnji aktivne supstance), bilo koja kritična fizička karakteristika, npr. Veličina čestica, nasipna ili presretnuta gustina, testiranje identiteta, voda, svi zahtevi za testiranje prolaznosti.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Tabela poređenja trenutnih i predloženih specifikacija.

3. Detalji o bilo kojoj novoj analitičkoj metodi i podaci o validaciji, gde je to prikladno.

4. Podaci o analizi serije u dve grupe proizvodne (3 proizvodne serije za biološka sredstva, osim ako nije drugačije opravdano) aktivne supstance za sve parametre specifikacije.

5. Po potrebi, uporedni podaci o profilu distribucije za gotov proizvod u najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži aktivnu supstancu u skladu sa trenutnim i predloženim specifikacijama. Za biljne medicinske proizvode uporedni podaci o rastvaranju mogu biti prihvatljivi.

6. Procena opravdanosti/rizika od strane nosioca ovlašćenja marketinga ili nosioca ASMF, u zavisnosti od slučaja, da parametar u procesu nije relevantan ili da je parametar u procesu zastareo.

7. Obrazloženje od strane nosioca MAH ili ASMF prema potrebi za nove specifikacijske parametre i ograničenja.

B.I.b.2 Promena u procesu ispitivanja aktivne supstance ili polaznog materijala / reagensa / intermedijera koji se koristi u procesu prerade	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Brisanje postupka ispitivanja za aktivnu supstancu ili polazni materijal / reagens / intermedijer, ako je alternativni postupak ispitivanja već odobren.	**7**	**1**	**IA**
c) Druge promene u postupku ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje) za reagens, koje nemaju značajan uticaj na ukupan kvalitet aktivne supstance	**1, 2, 3, 5, 6**	**1, 2**	**IA**

d) Značajna promena ili zamena biološke/imunološke/imunohemijske metode ispitivanja ili metode koja koristi biološki reagens za aktivnu biološku supstancu			**II**
e) Ostale promene u procesu ispitivanja (uključujući zamenu ili dodavanje) aktivne supstance ili polaznog materijala /intermedijara		**1, 2**	**IB**

Uslovi

1. Adekvatne studije validacije su sprovedene u skladu sa relevantnim smernicama i pokazuju da je ažurirana procedura ispitivanja najmanje ekvivalentna prethodnoj proceduri ispitivanja.

2. Nije bilo promena u granicama ukupne nečistoće; Nisu otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće.

3. Metoda analize mora ostati ista (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i druga kolona ili metoda).

4. Metoda ispitivanja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda, niti metoda koja koristi biološki reagens za biološki aktivnu supstancu (ne uključuje standardne mikrobiološke farmakopejske metode).

5. Bilo koja nova metoda ispitivanja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

6. Aktivna supstanca nije biološka/imunološka.

7. Alternativni postupak ispitivanja je već odobren za parametre specifikacije i ovaj postupak nije dodat u obaveštenju IA / IA (IN).

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (predstavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući opis analitičke metodologije, rezime podataka o validaciji, revidirane specifikacije za nečistoće (ako se primenjuje).

2. Rezultati poređenja validacije, ili ako rezultati opravdane komparativne analize pokazuju da su stvarni test i predlog ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja nove procedure ispitivanja.

B.I.c) *Sistem zatvaranja kontejnera*

B.I.c.1 Promena u neposrednom pakovanju aktivne supstance	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**

b) Kvalitativni i/ili kvantitativni sastav za sterilne i nezamrznute biološke/imunološke aktivne supstance			**II**
c) Tečne aktivne supstance (nesterilne)		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**

Uslovi

1. Predloženi materijal za pakovanje mora biti najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu u pogledu svojih odgovarajućih svojstava.

2. Relevantne studije stabilnosti su započete u skladu sa ICH/VICH parametrima. Relevantni uslovi stabilnosti i parametri su procenjeni u najmanje dve pilot serije ili u industrijskoj skali i najmanje 3 meseca podataka o stabilnosti dostupni su aplikantu tokom vremena sprovođenja. Međutim, ako je predloženo pakovanje otpornije od postojeće ambalaže, podaci o stabilnosti za 3 meseca još ne bi trebalo da budu dostupni. Ove studije moraju biti završene i podaci će odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako eksterne specifikacije ili potencijalne specifikacije izađu na kraju perioda prihvatanja/ponavljanja (sa predloženom radnjom).

3. Sterilne, tečne i biološke/imunološki aktivne supstance su isključene.

Dokumentacija

4. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

5. Odgovarajući podaci za novo pakovanje (npr. uporedni podaci o permeabilnosti, npr. za O2, CO2 vlažnost), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa relevantnim farmakopejskim zahtevima ili zakonodavstvom Unije za plastične materijale i predmete u kontaktu sa hranom.

6. Tamo gde je potrebno, moraju se obezbediti dokazi da ne postoji interakcija između sadržaja i materijala za pakovanje (npr. nema migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj i nema gubitka komponenti proizvoda u ambalaži), uključujući potvrdu da je materijal je u skladu sa relevantnim zahtevima farmakopeje ili zakonodavstva Unije o plastičnim materijalima i predmetima u kontaktu sa hranom.

7. Izjava nosioca dozvole za stavljanje u promet ili nosioca ASMF, prema potrebi, da su potrebne studije stabilnosti pokrenute pod ICH/VICH uslovima (obeležavanje relevantnih brojeva serije) i da su, prema potrebi, bile dostupne podnosiocu zahteva u to vreme implementacije i da raspoloživi podaci ne ukazuju na probleme. Takođe se mora obezbediti da će studije biti završene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako eksterne specifikacije ili moguće specifikacije izađu na kraju odobrenog perioda (sa predloženom radnjom).

8. Rezultati studija stabilnosti koje su sprovedene prema ICH/VICH Uslovi, o

relevantnim parametrima stabilnosti, u najmanje dve pilot ili industrijske grupe, koje pokrivaju minimalni period od 3 meseca i dato je uverenje da će ove studije biti finalizirane i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako su van specifikacije ili potencijalno van specifikacije na kraju odobrenog perioda prekvalifikacije (sa predloženom radnjom).

9. Poređenje trenutnih i predloženih specifikacija neposrednog pakovanja, ako je primenjivo.

B.I.c.2 Promena parametara specifikacije i/ili granica neposrednog pakovanja aktivne supstance	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Pooštravanje ograničenja specifikacije	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog parametra specifikacije u specifikaciju sa odgovarajućom metodom dokazivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Brisanje nevažnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarelog parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Dodavanje ili zamena parametra specifikacije kao rezultat problema bezbednosti ili kvaliteta		1, 2, 3, 4, 6	IB

Uslovi

Promena nije posledica bilo kakve obaveze iz prethodnih procena da se preispitaju ograničenja specifikacije (npr. napravljena tokom postupka apliciranja za ovlašćenje marketinga ili postupka varijacije tipa II), osim ako nije prethodno procenjena i dogovorena kao deo procesa naknadnih mera..

1. Promena nije rezultat neočekivanih događaja koji nastaju tokom proizvodnje materijala za pakovanje ili tokom skladištenja aktivne supstance.

2. Sve promene moraju biti u granicama trenutno odobrenih ograničenja.

3. Procedura ispitivanja ostaje ista, ili su promene u proceduri ispitivanja male.

4. Bilo koja nova metoda ispitivanja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Tabela poređenja trenutnih i predloženih specifikacija.

3. Detalji o bilo kojoj novoj analitičkoj metodi i podaci o validaciji, gde je to prikladno.

4. Podaci za analizu serije u dva seta neposrednog pakovanja za sve parametre specifikacije.

5 Obrazloženje/procena rizika od strane nosioca ovlašćenja marketinga ili nosioca ASMF-a, u zavisnosti od slučaja, da parametar u procesu nije relevantan ili da je parametar u procesu zastareo.

6. Obrazloženje od strane nosioca ovlašćenja marketinga ili nosioca ASMF, u zavisnosti od slučaja, novog parametra specifikacije i ograničenja.

B.I.c.3 Promena u postupku ispitivanja za neposredno pakovanje aktivne supstance	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Manje izmene odobrenog postupka ispitivanja	**1, 2, 3,**	**1, 2**	**IA**
b) Druge promene u procesu testiranja (uključujući zamenu ili dodavanje)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Brisanje procedure testiranja ako je alternativni postupak ispitivanja već ovlašćen	**5**	**1**	**IA**

Uslovi

1. Adekvatne studije validacije su sprovedene u skladu sa relevantnim smernicama i pokazuju da je ažurirana procedura ispitivanja najmanje ekvivalentna prethodnoj proceduri ispitivanja.

2. Metoda analize mora ostati ista (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i druga kolona ili metoda).

3. Bilo koja nova metoda ispitivanja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način .

4. Aktivna supstanca/gotov proizvod nije biološka/imunološka.

5. Još uvek postoji registrovana procedura ispitivanja za parametre specifikacije i ova procedura nije dodata putem obaveštenja IA / IA (IN).

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (predstavljenog u EU-CTD formatu ili NTA formatu tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući opis analitičke metodologije, rezime podataka o validaciji.

2. Rezultati poređenja validacije ili ako rezultati opravdane komparativne analize pokazuju da su trenutni test i predlog ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja nove procedure ispitivanja.

B.I.d) *Stabilnost*

B.I.d.1 Promena perioda ponovnog osposobljavanja / perioda skladištenja ili skladištenja Uslovi aktivne supstance gde nema	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Period ponovnog testiranja / period skladištenja			
1. Redukcija	1	1, 2, 3	IA
2. Produženje perioda testiranja na osnovu dodatnog dodavanja podataka o stabilnosti koji nisu u skladu sa ICH/VICH smernicama (*)			II
3. Produženje perioda skladištenja biološke/imunološke aktivne supstance koja nije u skladu sa odobrenim protokolom stabilnosti			II
4. Produženje ili uvođenje perioda ponovnog pokušaja / perioda zadržavanja podržanog podacima u realnom vremenu		1, 2, 3	IB
b) Uslovi skladištenja			
1. Promena na restriktivnije uslove skladištenja aktivne supstance	1	1, 2, 3	IA
2. Promena uslova skladištenja biološki aktivnih/imunoloških supstanci, kada studije stabilnosti nisu sprovedene u skladu sa trenutno odobrenim protokolom stabilnosti			II
3. Promena uslova skladištenja aktivne supstance		1, 2, 3	IB
c) Promena odobrenog protokola stabilnosti	1, 2	1, 4	IA

Uslovi

1. Promena ne sme biti rezultat neočekivanih događaja tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost.

2. Promene se ne odnose na proširenje kriterijuma prihvatanja na testirane parametre, uklanjanje stabilnosti koja ukazuje na parametre ili smanjenje učestalosti testiranja.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju). Ovo treba da sadrži rezultate odgovarajućih studija stabilnosti u realnom vremenu, sprovedeno u

skladu sa relevantnim smernicama za stabilnost za najmanje dve (tri za biološke medicinske proizvode) pilot ili proizvodne serije aktivne supstance u ovlašćenom materijalu za pakovanje i pokrivajući potrebno trajanje perioda ispitivanja ili zahtevane uslove skladištenja.

2. Potvrda da su studije stabilnosti urađene u trenutno odobrenom protokolu. Studije moraju pokazati da su relevantne podešene specifikacije i dalje ispunjene.

3. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance.

4. Obrazloženje za predložene izmene.

(*) *Napomena:* Period ponovnog testiranja nije primenljiv za biološki/imunološki aktivnu supstancu.

B.I.e) *Prostori dizaja i protokoli za upravljanje promenama nakon odobrenja*

B.I.e.1 Uvođenje novog dizajnerskog prostora ili proširenje odobrenog projektnog prostora za aktivnu supstancu, u vezi sa:	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Operacija jedinice u procesu proizvodnje aktivne supstance uključujući rezultirajuće kontrole procesa i/ili postupke ispitivanja		**1, 2, 3**	**II**
b) Postupci ispitivanja za početak materijala/reagensa/intermedijare i/ili aktivne		**1, 2, 3**	**II**

Dokumentacija

1. Prostor za projektovanje je razvijen u skladu sa relevantnim evropskim i međunarodnim naučnim smernicama. Treba proučiti rezultate studija razvoja proizvoda, procesa i analitike (npr. interakciju različitih parametara koji oblikuju prostor za projektovanje, uključujući procenu rizika i multivarijantne studije, po potrebi) ukazujući na to gde je važno da sistematsko mehaničko razumevanje atributa materijala i parametri procesa Postižu se kritični atributi kvaliteta aktivne supstance.

2. Opis prostora za projektovanje u tabelarnom formatu, uključujući varijable (atribute materijala i procesne parametre, prema potrebi) i njihove predložene opsege.

3. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

B.I.e.2 Uvođenje protokola za upravljanje promenama nakon odobrenja koji se odnosi na aktivnu supstancu	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Detaljan opis predložene izmene.
2. Promeniti protokol upravljanja u vezi sa aktivnom supstancom1.
3. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

B.I.e.3 Brisanje odobrenog protokola za upravljanje promenama u vezi sa aktivnom supstancom	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
	1	1, 2	IAIN

Uslovi

1. Brisanje odobrenog protokola za upravljanje promenama u vezi sa aktivnom supstancom nije rezultat neočekivanih događaja ili određenih rezultata tokom implementacije promena opisanih u protokolu i ne utiče na informacije koje su već odobrene u datoteci.

Dokumentacija

1. Obrazloženje za predloženo brisanje.

2. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

B.I.e.4 Promene odobrenog protokola za upravljanje promenama	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Velike promene odobrenog protokola za upravljanje promenama			**II**
b) Manje izmene odobrenog protokola za upravljanje promenama koje ne menjaju strategiju definisanu u protokolu		**1**	**IB**

Dokumentacija

1. Navodeći da sve promene moraju biti u okviru trenutno odobrenih granica. Pored toga, izjava da nije potrebna procena uporedivosti za biološke/imunološke medicinske proizvode.

B.I.e.5 Implementacija promena predviđenih odobrenim protokolom za upravljanje	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Implementacija promene ne zahteva dalje prateće podatke	**1**	**1, 2, 4**	**IAIN**
b) Implementacija promene zahteva dalje prateće podatke		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Sprovođenje promene za biološki/imunološki medicinski proizvod		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Uslovi

1. Predložena promena je urađena u potpunoj saglasnosti sa odobrenim protokolom upravljanja promenama.

Dokumentacija

1. Upućivanje na odobreni protokol upravljanja promenama.

2. Izjava da je promena u skladu sa odobrenim upravljanjem promenama i da rezultati studije ispunjavaju kriterijume prihvatanja navedene u protokolu. Pored toga, izjava da nije potrebna procena uporedivosti za biološke/imunološke medicinske proizvode.

3. Rezultati studija sprovedenih u skladu sa odobrenim protokolom upravljanja promenama.

4. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

5. Kopija odobrenih specifikacija aktivne supstance .

B.II. ZAVRŠENI PROIZVOD

B.II.a) *Opis i sastav*

	B.II.a.1 Izmena ili dodavanje štampe, korica ili drugih oznaka, uključujući zamenu ili dodavanje boja koje se koriste za obeležavanje proizvoda	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a)	**Promene u štampanju, podizanju ili drugim**	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IAIN**

b) Razlike u ocenjivanju / prelamanju linija namenjenih podeli na jednake doze		**1, 2, 3**	**IB**

Uslovi

1. Specifikacije za puštanje gotovog proizvoda i kraj roka trajanja se ne menjaju (osim izgleda).

2. Svaka boja mora biti u skladu sa relevantnim farmaceutskim zakonodavstvom.

3. Linije rezultata/prekidanja nisu namenjene za podele na jednake doze.

4. Oznake proizvoda koje se koriste za razlikovanje jačine ne bi trebalo da budu potpuno skrivene.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljenog u EU-CTD formatu ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući detaljan crtež ili pisani opis trenutnog i novog izgleda i uključujući informacije o revidiranom proizvodu prema potrebi.

2. Uzorci gotovog proizvoda gde je primenljivo (videti NTA, Zahtevi za uzorke u državama članicama).

3 Rezultati odgovarajućih Ph.Eur testova koji pokazuju ekvivalenciju u karakteristikama/tačno doziranje.

B.II.a.2 Promena oblika ili dimenzija farmaceutskog oblika	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Odmah oslobađanje tableta, kapsula, supozitorija i vaginalnih supozitorija	**1, 2, 3, 4**	**1, 4**	**IAIN**
b) Gastrorezistentni farmaceutski oblik, modifikovanog ili produženog oslobađanja i označene tablete, namenjene za podelu na jednake doze		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**
c) Dodavanje novog kompleta za radiofarmaceutski preparat sa drugom zapreminom punjenja			**II**

Uslovi

1. Ako je prikladno, profil distribucije preformulisanog proizvoda je uporediv sa starim. Za biljne medicinske proizvode, gde ispitivanje rastvaranja možda nije moguće, vreme rastvaranja novog proizvoda u poređenju sa starim.

2. Specifikacije za izdavanje i kraj roka trajanja proizvoda se ne menjaju (osim dimenzija).

3. Kvalitativni ili kvantitativni sastav i prosečna masa ostaju nepromenjeni.

4. Promena se ne odnosi na označenu tabletu koja je namenjena za podelu na jednake doze.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući detaljan crtež trenutne i predložene situacije, i uključujući revidirane informacije o proizvodu po potrebi.

2. Uporedni podaci o rastvaranju za najmanje jednu pilot seriju trenutnih i predloženih dimenzija (nema značajnih razlika u pogledu uporedivosti, videti relevantne smernice (Ljudska ili veterinarska bioraspoloživost). Za uporedne podatke o rastvaranju biljnih medicinskih proizvoda mogu biti prihvatljive.

3. Opravdanje za nedostavljanje nove studije bioekvivalencije prema relevantnim (ljudskim ili veterinarskim) smernicama o biodostupnosti.

4. Uzorci gotovog proizvoda gde je primenljivo (videti NTA, Zahtevi za uzorke u državama članicama).

5. Rezultati odgovarajućih Ph.Eur testova koji pokazuju ekvivalenciju karakteristika / tačne doze.

Napomena: za B.II.a.2.c), aplikanti se podsećaju da svaka promena u 'jačini' medicinskog proizvoda zahteva dostavljanje jedne aplikacije za produženje.

B.II.a.3 Promene u sastavu (pomoćnih materija) gotovog proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Promene u komponentama sistema aroma ili bojenja			
1. Dodavanje, brisanje ili zamena	**1, 2, 3, 4, 5, 6,**	**1, 2, 4, 5, 6**	**IAIN**
2. Povećanje ili smanjenje	**1, 2, 3, 4, 11**	**1, 2, 4**	**IA**
3. Biološki veterinarsko-medicinski proizvodi za oralnu upotrebu, za koje je sredstvo za bojenje ili aromu važno za usvajanje od strane ciljne životinjske vrste			**II**
b) Druge pomoćne supstance			
1. Svako manje prilagođavanje kvantitativnog sastava gotovog proizvoda u odnosu na pomoćne supstance	**1, 2, 4, 8, 9, 10**	**1, 2, 7**	**IA**
2. Kvalitativne ili kvantitativne promene u jednom ili više pomoćnih supstanci koje mogu imati značajan uticaj na bezbednost, kvalitet ili efikasnost medicinskog proizvoda			**II**
3. Promena u vezi sa biološkim/imunološkim proizvodom			**II**
4. Svaki novi ekscipijens koji uključuje upotrebu materijala ljudskog ili životinjskog porekla za koji su potrebni podaci o bezbednosti virusa ili procena rizika od TSE			**II**
5. Promena koja je podržana studijom bioekvivalencije			**II**
6. Zamena jednog ekscipijenta sa uporedivim ekscipijensom sa istim funkcionalnim funkcijama i na sličnom nivou		**1, 3, 4, 5, 6, 7,**	**IB**

Uslovi

6. Nema promene u funkcionalnim karakteristikama farmaceutskog oblika, npr. vreme raspadanja, profil dezintegracije.

7. Sva manja prilagođavanja formulacije da bi se održala ukupna težina moraju se izvršiti pomoću ekscipijensa koji zapravo čini veliki deo formulacije gotovog proizvoda..

8. Specifikacija gotovog proizvoda se ažurira samo u pogledu izgleda / mirisa / ukusa i, ako je potrebno, brisanja dokaza o identifikaciji.

9. Studije stabilnosti su započete prema uslovima ICH / VICH (sa navođenjem kumulativnih brojeva) i relevantni parametri stabilnosti su procenjeni u najmanje dve pilot grupe ili na industrijskoj skali i podaci o stabilnosti za najmanje 3 meseca su na raspolaganju podnosiocu zahteva (u vreme implementacije za tip IAs

i u vreme obaveštenja za tip IB) i da je profil stabilnosti sličan trenutno zabeleženoj situaciji. Osigurava se da će ove studije biti završene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako eksterne specifikacije ili eksterne specifikacije mogu biti na kraju odobrenog roka (sa predloženom radnjom). Pored toga, gde je relevantno, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.

10. Svaki novi predloženi sastojak mora biti u skladu sa relevantnim direktivama (npr. Direktiva 94/36/EC Evropskog parlamenta i Saveta (1) i Direktiva Komisije 2008/128/EC (2) za boje za upotrebu u hrani i Saveta Direktiva 88/388/EEC (3) za ukus).

11. Bilo koji novi sastojci ne uključuju upotrebu materijala ljudskog ili životinjskog porekla za koje je potrebna procena podataka o bezbednosti virusa ili usklađenost sa *aktuelnim Uputstvom za minimiziranje rizika od prenošenja spongiformnih agenasa životinjske encefalopatije putem ljudskih medicinskih proizvoda i onih veterinskih*.

12. Tu gde je moguće, promena ne utiče na razlikovanje između jakih strana i nema negativan uticaj na prihvatljivost ukusa pedijatrijskih formulacija.

13. Profil rastvaranja novog proizvoda određen u najmanje dve pilot grupe je uporediv sa starim (nema značajnih razlika u pogledu uporedivosti, videti relevantno uputstvo (Ljudske ili veterinarske smernice o bioraspoloživosti). Za biljne medicinske proizvode gde testiranje rastvaranja možda neće biti moguće, vreme rastvaranja novog proizvoda je uporedivo sa starim.

14. Promena nije rezultat pitanja stabilnosti i/ili ne bi trebalo da rezultira potencijalnim bezbednosnim problemima, tj. Razlikovanje među silama.

15. Predmetni proizvod nije biološki/imunološki medicinski proizvod.

16. Za veterinarsko-medicinske proizvode za oralnu upotrebu, promena ne utiče na usvajanje od strane ciljne životinjske vrste.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljenog u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući metod identifikacije za sve nove boje, gde je to potrebno, i uključujući revidirane informacije o proizvodu kao što to može biti slučaj.

2. Izjava da su potrebne studije stabilnosti započete pod uslovima ICH/VICH (sa predznakom relevantnih serijskih brojeva) i da su, po potrebi, minimalni potrebni podaci o stabilnosti bili dostupni podnosiocu zahteva u vreme implementacije i Ti

dostupni podaci ne ukazuju na probleme. Takođe se mora osigurati da će studije biti završene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako eksterne specifikacije ili potencijalne specifikacije izađu na kraju odobrenog roka (sa predloženom radnjom).

3. Rezultati studija stabilnosti sprovedenih pod uslovima ICH/VICH, o relevantnim parametrima stabilnosti, u najmanje dve pilot ili industrijske grupe, koje pokrivaju minimalni period od 3 meseca, i dato je uverenje da će ove studije biti dovršene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako specifikacije ili potencijalne specifikacije izađu na kraju odobrenog roka (sa predloženom radnjom).

4. Uzorak novog proizvoda, gde je to moguće (pogledajte Obaveštenje o zahtevima podnosilaca zahteva za uzorke u državama članicama).

5. Ili Ph Eur. Sertifikat o usaglašenosti za sve nove komponente životinjskog porekla koje su podložne riziku od BSE ili, gde je moguće, dokumentovani dokaz da je određeni izvor materijala rizika od BSE prethodno procenjen od strane nadležnih organa i pokazao da je u skladu sa subjektom *aktuelnih Uputstava Svođenje na minimum rizik od prenošenja spongiformnih encefalopatija životinja putem humanih i veterinarskih medicinskih proizvoda.* Za svaki takav materijal moraju biti uključene sledeće informacije: Ime proizvođača, vrsta i tkiva od kojih je materijal dobijen, zemlja porekla izvorne životinje i njena upotreba.

Za centralizovanu proceduru, ove informacije moraju biti uključene u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je relevantno).

6. Podaci koji pokazuju da nova pomoćna supstanca ne utiče na metode ispitivanja iz specifikacije gotovog proizvoda, ako je potrebno.

7 Opravdanje za promenu/izbor pomoćnih supstanci, itd., treba da bude obezbeđeno od strane odgovarajućih razvojnih apoteka (uključujući aspekte stabilnosti i skladištenja antimikrobnih sredstava gde je to potrebno).

8. Za čvrste dozne oblike, uporedni podaci o profilu distribucije najmanje dve pilot serije gotovog proizvoda u novoj i staroj formulaciji. Za biljne medicinske proizvode, uporedni podaci o rastvaranju mogu biti prihvatljivi.

9. Opravdanje za nepodnošenje nove studije bioekvivalencije u skladu sa *trenutnom Napomenom o biološkoj raspoloživosti i ispitivanju bioekvivalencije.*

10. Za veterinarsko bilje namenjeno za upotrebu u životinjskim vrstama za proizvodnju hrane, dokaz da je ekscipijent klasifikovan u skladu sa članom 14 (2) (c) Uredbe (EZ) br. nema farmakološku aktivnost u dozi u kojoj se daje ciljnoj životinji.

(1) OJ L 237, 10.9.1994, p. 13.

(2) OJ L 6, 10.1.2009, p. 20.

(3) OJ L 184, 15.7.1988, p. 61.

B.II.a.4 Promena težine sloja oralnih doznih oblika ili promena težine kapsule	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Čvrsti oralni farmaceutski oblici	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Gastrorezistentni, modifikovani ili produženi farmaceutski oblici, gde je omotač kritičan faktor za mehanizam oslobađanja			**II**

Uslovi

1. Profil rastvaranja novog proizvoda utvrđen u najmanje dva pilot ciklusa je uporediv sa starim. Za biljne medicinske proizvode kod kojih ispitivanje rastvaranja možda nije moguće, vreme rastvaranja novog proizvoda je uporedivo sa starim.

2. Obloživanje nije kritičan faktor za mehanizam oslobađanja.

3. Specifikacija gotovog proizvoda ažurirana samo u pogledu težine i dimenzija, ako je primenljivo.

4. Studije stabilnosti u skladu sa relevantnim smernicama su započete sa najmanje dva uzorka na pilot skali ili u industrijskoj skali i najmanje 3 meseca stabilnih podataka o stabilnosti su dostupni podnosiocu zahteva u vreme implementacije i uverenje da će ovi studije će biti završene. Podaci će odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako eksterne specifikacije ili potencijalne specifikacije izađu na kraju odobrenog perioda (sa predloženom radnjom).

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Izjava da su potrebne studije stabilnosti započete pod uslovima ICH/VICH (sa predznakom relevantnih serijskih brojeva) i da su, po potrebi, minimalni potrebni podaci o stabilnosti bili dostupni podnosiocu zahteva u vreme implementacije i Ti dostupni podaci ne ukazuju na probleme. Takođe se mora osigurati da će studije biti završene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako eksterne specifikacije ili potencijalne specifikacije izađu na kraju odobrenog roka (sa predloženom radnjom). Pored toga, gde je relevantno, treba izvršiti ispitivanje fotostabilnosti.

B.II.a.5 Promena koncentracije pojedinačne doze, ukupnog parenteralnog proizvoda upotrebe, pri čemu količina aktivne supstance po jediničnoj dozi (tj. jačini) ostaje ista	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
			II

B.II.a.6 Uklanjanje posude za rastvarač/razređivač iz pakovanja	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Obrazloženje za brisanje, uključujući izjavu u vezi sa alternativnim načinima dobijanja rastvarača/razblaživača koji je potreban za bezbednu i efikasnu upotrebu medicinskog proizvoda.

2. Revidirane informacije o proizvodu.

B.II.b) *Proizvodnja*

B.II.b.1 Zamena ili dodavanje mesta proizvodnje za deo ili ceo proizvodni proces gotovog proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Mesto sekundarnog pakovanja	**1, 2**	**1, 3, 8**	**IA_{IN}**
b) Mesto primarnog pakovanja	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 8, 9**	**IA_{IN}**
c) Mesto gde se obavlja bilo koja proizvodna operacija, osim oslobađanja serije, kontrole sakupljanja i sekundarnog pakovanja, za biološke/imunološke medicinske proizvode ili za farmaceutske oblike proizvedene složenim proizvodnim procesima			**II**
d) mesto koje zahteva početnu ili posebnu inspekciju proizvoda			**II**
e) mesto gde se nalaze proizvodni postupci, osim za puštanje serije, kontrolu serije, primarno i sekundarno pakovanje, za nesterilne medicinske proizvode		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9**	**IB**
f) Mesto gde se obavlja bilo koja proizvodna operacija, osim oslobađanja sakupljanja, kontrole sakupljanja i sekundarnog pakovanja, za sterilne medicinske proizvode (uključujući one proizvedene aseptično) isključujući biološke/imunološke medicinske proizvode		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IB**

Uslovi

1. Zadovoljavajuća inspekcija u poslednje 3 godine od strane inspekcijske službe jedne od država članica EU/EEP ili zemlje u kojoj postoji sporazum o priznavanju znanja

o dobroj proizvodnoj praksi (GMP) između relevantne zemlje i EU.

2. Odgovarajuće ovlašćeno mesto (za proizvodnju farmaceutskog oblika ili pomenutog proizvoda).

3. Proizvod u pitanju nije sterilan proizvod.

4. Kada je važno, npr. za suspenzije i emulzije je dostupna šema validacije ili je validacija proizvodnje u novom mestu uspešno obavljena prema važećem protokolu sa najmanje tri serije u proizvodnom stepenu.

5. Predmetni proizvod nije biološki/imunološki medicinski proizvod.

Dokumentacija

1. Dokaz da je predložena lokacija na odgovarajući način ovlašćena za farmaceutski oblik ili proizvod u pitanju, tj.:

Za proizvodnu lokaciju u EU / EEA: kopija aktuelne dozvole za proizvodnju. Referenca na EudraGMP bazu podataka će biti dovoljna;

Za zemlju proizvodnje van EU/EEA, gde postoji operativni sporazum o međusobnom priznavanju (SMP) između odnosne zemlje i EU: GMP sertifikat izdat u poslednje 3 godine od strane relevantnog nadležnog organa;

Za proizvodno mesto van EU/EEA, gde ne postoji takav sporazum o međusobnom priznavanju: GMP sertifikat izdat u poslednje 3 godine od strane inspekcijske službe jedne od država članica EU/EEA. Referenca na EudraGMP bazu podataka će biti dovoljna.

2. Kada je važno, treba navesti brojeve serija, odgovarajuću veličinu serije i datum proizvodnje serija (≥ 3) korišćenih u validacionoj studiji, a podatke o validaciji ili protokol (šemu) validacije treba predstaviti radi predaje.

3. Obrazac za apliciranje za promenu mora jasno da opisuje „sadašnje“ i „predložene“ proizvođače proizvoda navedene u odeljku 2.5 obrasca za apliciranje.

4. Kopije odobrenih izdanja i specifikacije rokova za podnošenje ako je relevantno.

5. Podaci analize serije za jednu proizvodnu seriju i dve pilot serije koje simuliraju proizvodni proces (ili dve proizvodne serije) i uporedne podatke za poslednje tri serije iz prethodne zemlje; Podaci o seriji za naredne dve proizvodne serije treba da budu dostupni na zahtev ili ako se prikažu po eksternim specifikacijama (sa predloženom radnjom).

6. Za polučvrste i tečne formulacije u kojima je aktivna supstanca prisutna u nerastvorenom obliku, relevantni podaci o validaciji uključujući mikroskopsko snimanje veličine čestica i morfologije ili bilo koju drugu odgovarajuću tehniku snimanja.

7. i) Ako novo proizvodno mesto koristi aktivnu supstancu kao polazni materijal - Izjava kvalifikovane osobe (KO) na lokaciji odgovornoj za puštanje serije da je aktivna supstanca proizvedena u skladu sa detaljnim uputstvima o dobroj proizvodnoj praksi za polazne materijale odobrenim od strane Unija.

   ii) Pored toga, ako se novo proizvodno mesto nalazi unutar EU/EEA i koristi aktivnu supstancu kao polazni materijal - Izjava kvalifikovane osobe (KO) novog proizvodnog mesta gde je upotrebljena aktivna supstanca proizvedena u skladu sa smernice detaljno o dobroj proizvodnoj praksi za polazne materijale koje je odobrila Unija.

8. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

9. Ako se mesto proizvodnje i mesto primarnog pakovanja razlikuju, uslovi transporta i skladištenja u rasutom stanju moraju biti specificirani i potvrđeni.

Napomena:

U slučaju promene novog proizvodnog mesta u zemlji van EU/EEA bez operativnog sporazuma o uzajamnom priznavanju PMP sa EU, nosiocima ovlašćenja za marketing se savetuje da se konsultuju sa relevantnim nadležnim organima pre podnošenja obaveštenja i da pruže informacije o sve prethodne inspekcije EU / EEA u poslednje 2-3 godine i / ili bilo koje planirane inspekcije EU / EEA uključujući datume inspekcija, inspekciju kategorije proizvoda, nadzorno telo i druge relevantne informacije. Ovo će olakšati organizovanje PMP inspekcije od strane inspekcijske službe jedne od država članica ako je potrebno.

Deklaracije KO u vezi sa aktivnim supstancama

Nosioci odobrenja za proizvodnju dužni su da kao polazni materijal koriste samo aktivne supstance koje su proizvedene u skladu sa PMP, pa se očekuje izjava od svakog nosioca dozvole za proizvodnju koji koristi aktivnu supstancu kao polazni materijal. Pored toga, pošto KO odgovorna za sertifikaciju prikupljanja preuzima opštu odgovornost za svaku seriju, očekuje se dalja izjava od KO odgovorne za sertifikaciju prikupljanja kada je mesto puštanja serije drugačije od gore navedenog.

U mnogim slučajevima je uključen samo jedan nosilac dozvole za proizvodnju i stoga je potrebna samo jedna deklaracija. Međutim, kada je uključeno više od jednog nosioca dozvole za proizvodnju, a ne više deklaracija, može biti prihvatljivo dati jednu deklaraciju koju potpisuje KO. Ovo će biti prihvaćeno pod uslovom da:

Izjava jasno pokazuje da je potpisana u ime svih uključenih KO.

Sporazumi su podržani tehničkim sporazumom kao što je opisano u Poglavlju 7 Vodiča za PMP, a K0 koja daje izjavu je ona koja je u sporazumu identifikovana kao da preuzima konkretnu odgovornost za usaglašenost PMP proizvođača(a) aktivne supstance. Napomena: ovi sporazumi su predmet inspekcije nadležnih organa.

Podsećaju se aplikanti da je nosiocu dozvole za proizvodnju na raspolaganju kvalifikovana osoba u skladu sa članom 41. Direktive 2001/83/EC i članom 45. Direktive 2001/82/EC i koja se nalazi u EU/EEA. Stoga, izjave osoblja zaposlenog kod proizvođača u trećim zemljama, uključujući i one koje se nalaze u zemljama partnerima SMP-a, nisu prihvatljive.

Prema članu 46a (1) Direktive 2001/83/EZ i članu 50a (1) Direktive 2001/82/EZ, proizvodnja uključuje proizvodnju, uvoz, odvajanje, pakovanje ili prezentaciju u celini ili delimično pre nego što se ugradi u Medicinski proizvod, uključujući prepakovanje ili rekonstituciju koju obavlja distributer.

Deklaracija nije potrebna za krv ili krvne komponente koje podležu zahtevima Direktive 2002/98/EC Evropskog parlamenta i Saveta (1).

(1) OJ L 33, 8.2.2003, p. 30.

B.II.b.2 Promena uvoznika, aranžmani za oslobađanje od sakupljanja i ispitivanje kontrole	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Zamena ili dodavanje mesta gde se vrši kontrola/testiranje serije	**2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
b) Zamena ili dodavanje lokacije na kojoj se vrši kontrola/testiranje serije za biološki/imunološki proizvod i svaka metoda testiranja koja se izvodi na lokaciji je biološka/imunološka metoda			**II**
c) Zamena ili dodavanje proizvođača odgovornog za uvoz i/ili puštanje serije			
1. Ne uključuje kontrolu/testiranje serije	**1, 2,5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IAIN**
2. Uključujući serijsku kontrolu / testiranje	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IAIN**
3. Uključivanje kontrole serije/testiranja za biološki/imunološki proizvod i bilo koja od metoda testiranja koja se obavlja na tom mestu je biološka/imunološka/imunohemijska metoda			**II**

Uslovi

1. Proizvođač odgovoran za puštanje serije mora biti unutar EU / EEA. Najmanje jedna lokacija za puštanje serije ostaje u EU/EEA koja može da potvrdi testiranje proizvoda u svrhu puštanja serije u EU/EEA.

2. Mesto je na odgovarajući način ovlašćeno.

3. Proizvod nije biološki/imunološki medicinski proizvod.

4. Prenos metode sa stare lokacije na novu lokaciju ili novu laboratoriju za ispitivanje je uspešno završen.

5. Najmanje jedno mesto za kontrolu/testiranje serije ostaje unutar EU/EEA ili u zemlji u kojoj postoji operativni i odgovarajući sporazum o međusobnom priznavanju MRA između relevantne zemlje i EU, koja je u mogućnosti da izvrši testiranje proizvoda u svrhu izdavanja serije u okviru EU/EEA.

Dokumentacija

1. Za zemlju unutar EU/EEA: Priložite kopiju dozvole za proizvodnju ili ako nema odobrenja za proizvodnju postoji sertifikat o usklađenosti sa GMP-om izdat u poslednje 3 godine od strane relevantnog nadležnog organa.

Za mesto proizvođača van EEA, gde postoji operativni sporazum o uzajamnom priznavanju MRA između dotične zemlje i EU: GMP sertifikat, izdat u poslednje 3 godine od strane relevantnog nadležnog organa. Ako takav sporazum ne postoji, GMP sertifikat izdat u poslednje 3 godine od strane nadležnog organa EU/EEA.

2. Obrazac za prijavu varijacije mora jasno da opisuje proizvođače, uvoznike, kontrolu/testiranje serije i mesta kumulativnog puštanja 'sadašnjeg' i 'predloženog' proizvoda kao što je navedeno u odeljku 2.5 obrasca aplikacije za ovlašćenje marketinga.

3. Samo za centralizovanu proceduru: kontakt podaci nove kontakt osobe za EU/EEP za nedostatke i povlačenja, ako je primenljivO.

4. Izjava kvalifikovanog lica (QP) odgovornog za sertifikaciju serije u kojoj se navodi da proizvođači aktivnih supstanci navedenih u dozvoli za stavljanje u promet postupaju u skladu sa detaljnim uputstvima za dobru proizvodnu praksu za polazne materijale. Jedna izjava može biti prihvatljiva pod određenim okolnostima – videti napomenu pod varijantom br. B.II.b.1.

5 Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući revidirane informacije o proizvodu po potrebi.

B.II.b.3 Promena u procesu proizvodnje gotovog proizvoda, uključujući intermedijer koji se koristi	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Male promene u procesu proizvodnje	**1, 2, 3, 4, 5, 6,**	**1, 2, 3, 4, 5, 6,**	**IA**
b) Značajne promene u procesu proizvodnje koje mogu imati značajan uticaj na kvalitet, bezbednost i efikasnost medicinskog proizvoda			**II**
c) Proizvod je biološki/imunološki medicinski proizvod i promena zahteva procenu uporedivosti			**II**
d) Uvođenje nestandardne metode terminalne sterilizacije			**II**
e) Prezentacija ili porast starosti koja se koristi za aktivnu supstancu			**II**
f) Manje promene u procesu proizvodnje vodene oralne suspenzije		**1, 2, 4, 6, 7,8**	**IB**

Uslovi

1. Nema promene u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća ili u fizičko-hemijskim osobinama.

2. Ili se izmena odnosi na čvrsti oralni dozni oblik/oralni rastvor sa trenutnim oslobađanjem, a dotični medicinski proizvod nije biološki/imunološki ili biljni medicinski proizvod;

3. ili se promena odnosi na parametre procesa za koje se u kontekstu prethodne evaluacije smatralo da nemaju uticaja na kvalitet gotovog proizvoda (bez obzira na vrstu proizvoda i/ili oblik doze).

4. Princip proizvodnje, uključujući pojedinačne korake proizvodnje, ostaje isti, npr. prerade intermedijera i nema promena ni u jednom proizvodnom rastvaraču koji se koristi u procesu.

5. Trenutno registrovani proces mora biti kontrolisan od strane relevantnih kontrola u procesu i nije potrebna nikakva promena (proširivanje ili brisanje ograničenja) ovih kontrola.

6. Specifikacije gotovih proizvoda ili posrednici su nepromenjeni.

7. Novi proces mora dovesti do identičnog proizvoda u vezi sa svim aspektima kvaliteta, bezbednosti i efikasnosti.

8. Relevantne studije stabilnosti u skladu sa relevantnim smernicama započele su sa najmanje jednom pilot skalom ili grupom na industrijskom stepenu i podaci o stabilnosti najmanje 3 meseca dostupni su aplikantu. Osigurano je da će ove studije biti finalizirane i da će se podaci odmah obezbediti nadležnim organima ako su spoljne specifikacije ili moguće spoljne specifikacije na kraju odobrenog roka (sa predloženim akcijama).

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova datoteke (predstavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući direktno poređenje trenutnog procesa i novog procesa.

2. Za polu čvrste i tečne proizvode u kojima je aktivna supstanca prisutna u ne-rastvorujućem obrascu: pravilno validacija promene, uključujući mikroskopsku sliku čestica za kontrolu značajnih promena u morfologiji; Uporedni podaci o distribuciji veličine odgovarajućom metodom.

3. Za jake oblike doziranja: podaci o distribuciji reprezentativne proizvodne grupe i uporedne podatke poslednje tri grupe iz prethodnog procesa; Podaci za naredne dve proizvodne grupe moraju biti dostupni na zahtev ili prijavljeni ako je određeno spolja (sa predloženim akcijama). Za biljne medicinske proizvode, uporedni podaci o raspuštaju mogu biti prihvatljivi.

4. Obrazloženje da ne podnosi novu studiju bioekvivalencija u skladu sa relevantnim (ljudskim ili veterinarnim) smernicama o bidisponitovanju.

5. Za izmene parametara procesa koji se smatraju da ne utiču na kvalitet ispunjenog proizvoda, u kontekstu prethodne procene rizika.

6. Kopija odobrenih specifikacija izdavanja i mandata izdavanja.

7. Podaci analize serije (u komparativnom obliku tablice), na minimum serije proizvedene za preradene i predložene. Podaci o prikupljanju u dvije druge serije proizvodnje moraju biti dostupni na zahtev i prijavljeni od strane vlasnika ovlašćenja za autorizaciju marketinga ako spoljne specifikacije (sa predloženim akcijama).

8. Izjava da su relevantne studije stabilnosti pokrenute pod uslovima ICH/VICH, prema potrebi (sa pokazateljem u dotičnim serijama), a relevantni parametri stabilnosti procenjuju se najmanje jedne pilot skale ili serija na industrijskoj skali i najmanje 3 meseca zadovoljavajućih podataka o stabilnosti dostupno je podnosiocu prijave u trenutku obaveštenja i da je profil stabilnosti sličan trenutnoj situaciji. Osigurano je da će ove studije biti finalizirane i da će se podaci odmah obezbediti nadležnim organima ako su spoljne specifikacije ili moguće specifikacije u inostranstvu na kraju odobrenog roka (sa predloženim akcijama).

B.II.b.4 Promena veličine serije (uključujući nivo veličine serije) gotovog proizvoda	Uslovi koji su ispunjeni	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Do 10 puta u odnosu na veličinu serije koja je prvobitno odobrena	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Smanjenje do 10 puta	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Promena zahteva procenu upore]ivanja biološkog / imunološkog medicinskog proizvoda ili promene veličine zbirke zahteva novu studiju bioekvaliranja			II
d) Promena se odnosi na sve ostale farmaceutske oblike proizvedene složenim proizvodnim procesima			II

e) Više od 10 puta povećanje u poređenju sa veličinom serije usvojene na originalnom načinu za neposredne (usmene) obrasce za oslobađanje)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
f) Stopa biološkog / imunološkog leka povećava / smanjuje se bez promene procesa (npr. Dupliranje linija)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**

Uslovi

1. Promjena ne utiče na reproduktivnost i / ili konzistenciju proizvoda.

2. Promjena se odnosi na konvencionalne oralne farmaceutske oblike neposrednog oslobađanja ili nesterilnih farmaceutskih oblika zasnovanih na tečnostima.

3. Svaka promena u metodi proizvodnje i / ili u kontroli u procesu samo su potrebne promenom veličine zbirke, npr. koristeći opremu različitih veličina.

4. Postoji šema validacije ili validacija proizvodnje uspešno je izvršena u skladu sa trenutnim protokolom sa najmanje tri serije u novoj predloženoj veličini sakupljanja u skladu sa odgovarajućim uputstvima.

5. Predmet proizvoda nije biološki / imunološki lek Produkti në fjalë nuk është një produkt medicinal biologjik / imunologjik.

6. Promena ne bi trebalo da bude rezultat neočekivanih događaja koji nastaju tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti stabilnosti.

7. Veličina serije je unutar desetostrukog raspona veličine hrpe koja je predviđena kada je dato ovlašćenje marketinga ili nakon naknadne promene nije dogovorena kao varijanta tipa IA .

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova datoteke (predstavljena u EU-CTD formatu ili NTA formata za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Podaci o analizi serije (u uporednom formatu tabele) na minimum serije proizvodnje proizvedene za trenutno odobrene i predložene veličine. Podaci serije u dve grupe sledećih proizvodnih serija trebalo bi da budu dostupni na zahtev i prijavljeni od strane MAH-a ako spoljne (predložene akcije) specifikacije.

3. Kopija specifikacija odobrenih rokova izdavanja i isteka.

4. Kada je relevantno, serijski brojevi, odgovarajuća veličina serije i datum proizvodnje serije (≥ 3) u ispitivanju validacije ili protokola validacije (šema).

5. Rezultati validacije moraju se obezbediti

6. Rezultati studija stabilnosti izvršene pod uslovima ICH/VICH, na relevantnim parametrima stabilnosti, u najmanje jednom pilot ili industrijskoj grupi, koji pokrivaju minimalni period od 3 meseca i data se da će se ovi studije biti finalizirani i ovi Podaci se odmah dostavljaju nadležnim organima ako su izvan specifikacija ili potencijalno izvan specifikacija na kraju odobrenog roka (sa predloženim akcijama). Za biologije / imunologije: izjava koja nije potrebna za uporednu procenu.

B.II.b.5 Promjena testova u procesu ili u granicama primenjenim tokom proizvodnje	Uslovi koji su ispunjeni	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Zatezanje granica u procesu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novih testova i ograničenja	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Brisanje ne-nepouzdanog testa u procesu	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

d) Brisanje testa u procesu, koji može imati značajan efekat na ukupan kvalitet završenog proizvoda			**II**
e) Proširivanje odobrenih IPC limita, što može značajno uticati na ukupni kvalitet završenog proizvoda			**II**
f) Dodavanje ili zamena testa u procesu kao rezultat problema sigurnosti ili kvaliteta		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Uslovi

1. Promena nije posledica bilo kakvog angažovanja iz prethodnih procena da se razmotre ograničenja specifikacije (npr. napravljena tokom procedure apliciranja za stavljanje u marketing ili za proceduru varijacije tipa II).

2. Promena ne dolazi od neočekivanih događaja koji nastaju tokom proizvodnje, npr. nova nekvalificirana prljavština; promena u granicama ukupne nečistoće.

3. Sve promene moraju biti unutar trenutno odobrenih ograničenja.

4. Procedura testiranja ostaje ista, ili su promene u proceduri ispitivanja male.

5. Svaka nova metoda testiranja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

6. Nova metoda testiranja nije biološka / imunološka / imunohemijska metoda ili metoda koja koristi biološki reagens za biološki aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

7. Test u procesu se ne bavi kontrolom kritičnog parametra, npr.:

   analiza,

   nečistoće (osim ako se u proizvodnji definitivno ne koristi poseban rastvarač)

   bilo koja kritična fizička karakteristika (veličina čestica, veći deo, pogođena gustina, itd.)

   test identiteta (osim ako već postoji odgovarajuća alternativna kontrola)

mikrobiološka kontrola (ako nije potrebna za poseban oblik doze)

Dokumentacija

1. Amandman relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Tabela poređenja trenutnih i predloženih testova u toku i granice.

3. Detalji o bilo kojoj novoj analitičkoj metodi i podaci o validnosti, gde je to prikladno.

4. Podaci o serijskoj analizi za dva proizvodna ciklusa (3 proizvodna ciklusa za biološke lekove, osim ako nije drugačije opravdano) gotovog proizvoda za sve parametre specifikacije.

5. Kada je prikladno, uporedni podaci o profilu distribucije za gotov proizvod u najmanje jednoj pilot seriji proizvedenoj korišćenjem trenutnih i novih testova u procesu. Za biljne lekove, uporedni podaci prikupljanja mogu biti prihvatljivi.

6. Procena opravdanja/smanjenje rizika što ukazuje da test u procesu nije relevantan ili da je zastario.
7. Opravdanje novog testa u procesu i ograničenja.

B.II.c) *Kontrola ekscipijenta*

B.II.c.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose kufijtë e një ekscipienti	Uslovi koji su ispunjeni	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
B.II.c.1 Promena parametara specifikacije i/ili ograničenja	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
a) Pooštravanje ograničenja specifikacije	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 6, 8**	**IA**
b) Dodavanje novog parametra specifikacije u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	**1, 2, 8**	**1, 2, 7**	**IA**
c) Brisanje nevažnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarelog parametra)			**II**
d) Promena izvan granica odobrenih specifikacija			**II**
e) Brisanje parametra specifikacije koji može imati značajan uticaj na ukupni kvalitet gotovog proizvoda		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**
f) Dodavanje ili zamena (osim za biološki ili imunološki proizvod) parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom testiranja kao rezultat problema sigurnosti ili kvalitete		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**
g) Kada nema monografije u Evropskoj Farmakopeji ili nacionalnoj farmakopeji Države članice za ekcipijent, promena opisa špekulacije sa domaće na neslužbenu farmakopeju ili farmakopeju treće zemlje			

Uslovi

1. Promena nije posledica bilo kakvog angažovanja iz prethodnih procena da se razmotre ograničenja specifikacije (npr. napravljena tokom procedure apliciranja za stavljanje u marketing ili za proceduru varijacije tipa II).
2. Promena ne dolazi od neočekivanih događaja koji nastaju tokom proizvodnje, npr. nova nekvalificirana prljavština; promena u granicama ukupne nečistoće.
3. Sve promene moraju biti unutar trenutno odobrenih ograničenja.
4. Procedura testiranja ostaje ista, ili su promene u proceduri ispitivanja male.
5. Svaka nova metoda testiranja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.
6. Nova metoda testiranja nije biološka / imunološka / imunohemijska metoda ili metoda koja koristi biološki reagens za biološki aktivnu supstancu (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode)

7. Promena nema nikakve veze sa genotoksičnom prljavštinom.

8. Parametar specifikacije se ne odnosi na kontrolu kritičnog parametra, npr.:

   nečistoće (osim ako se posebno otapalo definitivno ne koristi u proizvodnji ekscipijenta)

   sve kritične fizičke karakteristike (veličina čestica, veći deo, pogođena gustina, itd.)

   test identiteta (osim ako odgovarajuća alternativna provera već postoji)

   mikrobiološka kontrola (ako nije potrebna za određeni oblik doze)

Dokumentacija

1. Amandman relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju.

2. Tabela poređenja trenutnih i predloženih testova u toku i granice.

3. Detalji o bilo kojoj novoj analitičkoj metodi i podaci o validnosti, gde je to prikladno.

4. Podaci o analizi serije u dve proizvodne serije (3 proizvodne serije za biološke ekscipijente) ekscipijensa za sve parametre specifikacije.

5. Kada je prikladno, uporedni podaci profila distribucije za gotov proizvod u najmanje jednoj pilot seriji koja sadrži pilotnu grupu u skladu sa trenutnim i predloženim specifikacijama, uporedni podaci o rastvaranju mogu biti prihvatljivi za biljne medikamente.

6. Opravdanje za nedostavljanje nove studije bioekvivalencije prema relevantnim smernicama (ljudskim, veterinarskim) o biodostupnosti, ako je prikladno.

7. Procena obrazloženja / riziki koja ukazuje da test u procesu nije relevantan ili je zastario.

8. Obrazloženje novog parametra specifikacije i ograničenja.

B.II.c.2 Ndryshimi në procedurën e testimit për një ekscipient	Uslovi koji su ispunjeni	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka

B.II.c.2 Promena u proceduri ispitivanja za	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
a) Manje izmene odobrene procedure testiranja	**5**	**1**	**IA**
b) Brisanje procedure testiranja ako je alternativni postupak testiranja već odobren			**II**
c) Značajna promena ili zamena metode biološkog / imunološkog / imunohemijskog testiranja ili metode koja koristi biološki reagens		**1, 2**	**IB**
d) Ostale promene u procesu testiranja (uključujući zamenu ili dodavanje)			

Uslovi

1. Adekvatne studije validnosti su sprovedene u skladu sa relevantnim smernicama i pokazuju da je ažurirana procedura testiranja najmanje ekvivalentna prethodnoj proceduri ispitivanja.

2. Nije bilo promena u granicama ukupne nečistoće; nisu otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće.

3. Metoda analize mora ostati ista (npr. promena dužine kolone ili temperature, ali ne i druga kolona ili metoda).

4. Metoda testiranja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda ili metoda koja koristi biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

5. Alternativna procedura testiranja je već odobrena za parametre specifikacije i ovaj postupak nije dodat putem IA/IA (IN) obavesti.

Dokumentacija

1. Amandman relevantnih sekcija dosijea (dostavljenog u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući opis analitičke metodologije, sažetak podataka o validnosti, revidirane specifikacije nečistoća (ako je primenjivo).

2. Rezultati uporedne procene ili ako rezultati opravdane komparativne analize pokazuju da su stvarni test i predlog ekvivalentni. Ovaj zahtev nije primenjiv u slučaju dodavanja nove procedure testiranja.

B.II.c.3. Promena izvora ekscipijensa ili reagensa sa rizikom od TSE	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Od TSE rizičnih materijala do biljnog ili sintetičkog porekla			
1. Za ekscipijense ili reagense koji se ne koriste u proizvodnji bioloških/imunološki aktivnih supstanci ili u biološkom/imunološkom medicinskom proizvodu	**1**	**1**	**IA**

2. Za eskcipijense ili reagense koji se koriste u proizvodnji biološke/imunološke aktivne supstance ili u biološkom/imunološkom medicinskom proizvodu		**1, 2**	**IB**
b) Promena ili uvođenje TSE rizičnih materijala ili zamena TSE rizičnih materijala sa TSE rizičnim materijalima koji nisu pokriveni TSE sertifikatom o podobnosti			**II**

Uslovi

1. Oslobađanje ekscipijensa i gotovog proizvoda i specifikacije roka skladištenja ostaju ista.

Dokumentacija

1. Izjava proizvođača ili nosioca dozvole za marketing materijala koji je čist biljnog ili sintetičkog porekla.

2. Studija ekvivalencije materijala i uticaja na proizvodnju gotovog materijala i uticaja na ponašanje (npr. karakteristike rastvaranja) gotovog proizvoda.

B.II.c.4. Promena u sintezi ili oporavku nefarmakopejskog ekscipijensa (kada je opisano u dosijeu) ili novog ekscipijenta	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Manje promene u sintezi ili oporavku nefarmakopejskog ekscipijensa ili novog ekscipijensa	**1, 2**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
b) Specifikacije su pogođene ili gde postoji promena u fizičko-hemijskim svojstvima ekscipijensa koje može uticati na kvalitet gotovog proizvoda.			**II**
c) Ekscipijens je biološka/imunološka supstanca			**II**

Uslovi

1. Sintetički put i specifikacije su identični i nema promene u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća (isključujući zaostale rastvarače, pod uslovom da se kontrolišu u skladu sa ICH/VICH granicama) ili fizičko-hemijskim svojstvima.

2. Adjuvansi su isključeni.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.

2. Podaci o serijskim analizama (u uporednom tabelarnom formatu) od najmanje dve serije (minimalna pilot skala) ekscipijensa proizvedenog starim i novim

procesom.

3. Gde je prikladno, uporedni podaci o profilu distribucije za gotov proizvod od najmanje dve grupe (minimalna pilot skala). Za biljne medicinske proizvode, uporedni podaci o rastvaranju mogu biti prihvatljivi.

4. Kopija odobrenih i novih (ako je primenjivo) specifikacija ekscipijensa.

B.II.d) *Kontrola gotovog proizvoda*

B.II.d.1. Promena parametara specifikacije i/ili granica gotovog proizvoda	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Pooštravanje ograničenja specifikacije	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Pooštravanje ograničenja specifikacije za medicinske proizvode koji podležu zvaničnom ovlašćenju Kontrolnog organa	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IAIN**
c) Dodavanje novog parametra specifikacije u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
d) Brisanje nerelevantnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarelog parametra kao što je aroma i ukus ili identifikacioni test za boju ili aromu)	**1, 2, 9**	**1, 2, 6**	**IA**
e) Promena van granica odobrenih specifikacija			**II**
f) Brisanje parametra specifikacije koji može imati značajan uticaj na ukupan kvalitet gotovog proizvoda			**II**
g) Dodavanje ili zamena (osim za biološki ili imunološki proizvod) parametra specifikacije sa odgovarajućom metodom ispitivanja kao rezultat problema bezbednosti ili kvaliteta		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
h) Ažuriranje dosijea u skladu sa odredbama ažurirane opšte Ph Eur monografije za gotov proizvod (*)	**1, 2, 3, 4, 7, 8**	**1, 2**	**IAIN**
i) Ph Eur. 2.9.40 Uvedena je uniformnost doznih jedinica da bi se zamenila trenutno registrovana metoda, ili Ph. EUR. 2.9.5 (Uniformitet mase) ili Ph. EUR. 2.9.6 (Uniformitet sadržaja)	**1, 2,10**	**1, 2, 4**	**IA**

Uslovi

1. Promena nije posledica bilo kakve obaveze iz prethodnih procena da se

preispitaju ograničenja specifikacije (npr. napravljena tokom postupka prijave za dozvolu za stavljanje u promet ili postupka varijacije tipa II), osim ako je prateća dokumentacija već procenjena i odobrena u okviru druge procedure.

2. Promena ne dolazi od neočekivanih događaja koji nastaju tokom proizvodnje, npr. nekvalifikovana mlada prljavština; promena u granicama ukupne nečistoće.

3. Svaka promena treba da bude u okviru trenutno odobrenih ograničenja.

4. Procedura testiranja ostaje ista, ili su promene u proceduri testiranja male.

5. Bilo koja nova metoda testiranja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

6. Metoda testiranja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda ili metoda koja koristi biološki reagens za biološki aktivnu supstancu.

7. Promena ne uključuje nikakve nečistoće (uključujući genotoksičnost) ili rastvaranje.

8. Promena se odnosi na ažuriranje granica mikrobne kontrole kako bi bile u skladu sa trenutnom farmakopejom, a granice kontrole mikroba koje su trenutno registrovane (trenutno stanje) su u skladu sa stanjem pre januara 2008. godine (nije usklađeno) i ne uključuju nikakve dodatne kontrole navedene prema zahtevima Farmakopeje za određeni oblik doze i predložene kontrole su u skladu sa usaglašenom monografijom.

9. Parametar specifikacije ili predlog za specifični oblik doziranja nije povezan sa kritičnim parametrom, npr

   analiza,

   nečistoće (osim ako se u proizvodnji gotovog proizvoda definitivno ne koristi poseban rastvarač)

   sve kritične fizičke osobine (tvrdoća ili krutost za neobložene tablete, dimenzije, itd.)

   test potreban za određeni oblik doze u skladu sa opštim obaveštenjima Ph. EUR.;

   svaki zahtev za skip test (slučajni).

10. Predložena kontrola je u potpunosti usklađena sa Tabelom 2.9.40.-1 Ph. EUR. 2.9.40 monografija, i ne uključuje alternativni predlog za testiranje uniformnosti doznih jedinica prema varijaciji mase umesto uniformnosti sadržaja kada je ova druga navedena u Tabeli 2.9.40.-1.

Dokumentacija

11. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.

12. Tabela poređenja trenutnih i predloženih specifikacija.

13. Detalji o bilo kojoj novoj analitičkoj metodi i podaci o validaciji, gde je to prikladno.

14. Podaci o serijskoj analizi za dva ciklusa proizvodnje (3 proizvodne serije za biološke lekove, osim ako nije drugačije opravdano) gotovog proizvoda za sve parametre specifikacije.

15. Kada je prikladno, uporedni podaci o profilu distribucije za gotov proizvod u najmanje jednoj pilot seriji koje je u skladu sa trenutnim i predloženim specifikacijama. Za biljne medicinske proizvode, uporedni podaci prikupljanja mogu biti prihvatljivi.

16. Procena obrazloženja/rizika koja ukazuje na to da test koji je u toku nije relevantan ili je zastareo.

17. Obrazloženje novog parametra specifikacije i ograničenja.

(*) *Napomena:* Nema potrebe da se obaveštavaju nadležni organi o ažuriranoj monografiji Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje države članice u slučaju da se u dosijeu odobrenog medicinskog proizvoda poziva na „trenutno izdanje“. Ova varijacija se, dakle, primenjuje na slučajeve u kojima nema upućivanja na ažuriranu monografiju farmakopeje uključenu u tehnički dosije, a promena je napravljena da bi se pozvalo na ažuriranu verziju.

B.II.d.2. Promena procedure testiranja gotovog proizvoda	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Manje promene u odobrenom postupku testiranja	**1, 2, 3, 4,**	**1,2**	**IA**
b) Brisanje postupka testiranja ako je alternativna metoda već odobrena	**4**	**1**	**IA**

c) Značajna promena u ili zamena metode biološkog/imunološkog/imunohemijskog testiranja ili metode koja koristi biološki reagens ili zamena biološkog referentnog preparata koji nije pokriven odobrenim protokolom			**II**
d) Druge promene u procesu testiranja (uključujući zamenu ili dodavanje)		**1, 2**	**IB**
e) Ažuriranje postupka testiranja u skladu sa ažuriranom opštom monografijom u Ph Eur.	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**
f) Da bi se odrazilo usklađenost sa Ph.Eur. I za uklanjanje reference na staru metodu internog testiranja i broj metode testiranja (*)	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**

Uslovi

18. Adekvatne studije validacije su sprovedene u skladu sa relevantnim smernicama i pokazuju da je ažurirana procedura testiranja najmanje ekvivalentna prethodnoj proceduri testiranja.

19. Nije bilo promena u granicama ukupne nečistoće; nisu otkrivene nove nekvalifikovane nečistoće.

20. Metoda analize mora ostati ista (npr. promena dužine ili temperature kolone, ali ne i druga kolona ili metoda);

21. Metoda testiranja nije biološka/imunološka/imunohemijska metoda ili metoda koja koristi biološki reagens (ne uključuje standardne farmakopejske mikrobiološke metode).

22. Sada već snimljeni postupak testiranja odnosi se na opštu monografiju Ph Eur. a svaka promena je manje prirode i zahteva ažuriranje tehničkog dosijea.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (predstavljenog u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući opis analitičke metodologije, rezime podataka o validaciji, revidirane specifikacije za nečistoće (ako je primenljivo).

2. Rezultati uporedne validnosti ili ako rezultati opravdane uporedne analize pokazuju da su trenutni test i onaj predloženi ekvivalentni; Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka testiranja.

(*) *Napomena:* Nema potrebe da se nadležne vlasti obaveštavaju o ažuriranoj monografiji Evropske farmakopeje u slučaju da se u dosijeu odobrenog medicinskog proizvoda upućuje na 'trenutno izdanje'.

B.II.d.3. Varijacije vezane za uvođenje oslobađanja u realnom vremenu ili parametarsko oslobađanje u proizvodnji gotovog proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
			II

B.II.e) *Sistem zatvaranja kontejnera*

B.II.e.1. Promena u neposrednom pakovanju gotovog proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Kvalitativni i kvantitativni sastav			
1. Čvrsti farmaceutski oblik	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Polučvrsti i nesterilni tečni farmaceutski oblici.		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**
3. Sterilni medicinski proizvodi i biološki/imunološki medicinski proizvodi.			**II**
4. Promena se odnosi na manje zaštitni paket gde postoje promene vezane za Uslove skladištenja i/ili smanjenje perioda skladištenja.			**II**
b) Promena tipa kontejnera ili dodavanje novog kontejnera			
1. Polučvrsti i nesterilni čvrsti farmaceutski oblici		**1, 2, 3, 5, 6, 7**	**IB**
2. Sterilni medicinski proizvodi i biološki/imunološki medicinski proizvodi			**II**
3. Brisanje kontejnera za neposredno pakovanje koje ne dovodi do potpunog brisanja farmaceutske jačine ili oblika	**4**	**1, 8**	**IA**

Uslovi

1. Promena se odnosi samo na istu vrstu pakovanja/kontejnera (npr. blister na blister).

2. Predloženi materijal za pakovanje mora biti najmanje ekvivalentan odobrenom materijalu u pogledu svojih odgovarajućih svojstava.

3. Relevantne studije stabilnosti su započete u skladu sa uslovima ICH/VICH i relevantni parametri stabilnosti su procenjeni u najmanje dve pilot serije ili u industrijskoj skali i najmanje 3 meseca stabilnih podataka o stabilnosti su dostupni podnosiocu zahteva u vreme primene. Međutim, ako je predloženo pakovanje otpornije od postojećeg pakovanja, npr. Deblji blister pakovanje, podaci o stabilnosti za 3 meseca ne bi trebalo još da budu dostupni. Ove studije moraju biti završene i podaci će odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako spoljne specifikacije ili potencijalne specifikacije nestanu na kraju odobrenog roka (sa predloženom radnjom).

4. Preostale prezentacije proizvoda moraju biti prikladne za uputstva za doziranje i trajanje tretmana kao što je navedeno u sažetku karakteristika proizvoda.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući revidirane informacije o proizvodu u zavisnosti od slučaja.

2. Odgovarajući podaci o novom pakovanju (uporedni podaci o permeabilnosti, npr. vlažnosti. za O2, CO2).

3. Tamo gde je potrebno, moraju se obezbediti dokazi da ne postoji interakcija između sadržaja i materijala za pakovanje (npr. nema migracije komponenti predloženog materijala u sadržaj i nema gubitka komponenti proizvoda u pakovanju), uključujući potvrdu da je materijal u skladu sa relevantnim farmakopejskim zahtevima ili zakonodavstvom Unije o plastičnim materijalima i predmetima u kontaktu sa hranom.

4. Izjava da su potrebne studije stabilnosti pokrenute u skladu sa uslovima ICH/VICH (označavanjem relevantnih brojeva serije) i da su, po potrebi, minimalni potrebni podaci o stabilnosti bili dostupni podnosiocu prijave u vreme podnošenja prijave i da su dostupni podaci ne ukazuju na probleme. Takođe se mora osigurati da će studije biti završene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako spoljne specifikacije ili potencijalne specifikacije izađu na kraju odobrenog roka (sa predloženom radnjom).

5. Rezultati studija stabilnosti koje su sprovedene prema ICH/VICH uslovima, o relevantnim parametrima stabilnosti, u najmanje dve pilot ili industrijske grupe, koje pokrivaju minimalni period od 3 meseca i dato je uverenje da će ove studije biti finalizirane i ovi podaci će odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako su specifikacije istekle ili potencijalne specifikacije istekle na kraju odobrenog roka (sa predloženom radnjom).

6. Uporedna tabela trenutnih i predloženih specifikacija neposrednog pakovanja, ako je primenjivo.

7. Uzorci novog kontejnera/zatvaranja gde je primenljivo (pogledajte NTA, Zahtevi za uzorke u državama članicama/ EMA).

8. Izjava da je veličina preostalih pakovanja u skladu sa režimom doziranja i trajanjem tertmana i pogodne za upustva za doziranje kako je odobreno u sažetku karakteristika proizvoda.

Napomena: za B.II.e.1.b), podnosioci zhteva se podsećaju da svaka promena koja rezultira "novim farmaceutskim oblikom" zahteva podnošenje aplikacije proširenja.

B.II.e.2. Promena parametara specifikacije i/ili granica neposrednog pakovanja gotovog	**Uslovi**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Pooštravanje ograničenja specifikacije	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Dodavanje novog parametra specifikacije u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
c) Brisanje nevažnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarelog parametra)	**1, 2**	**1, 2, 5**	**IA**
d) Dodavanje ili zamena parametra specifikacije kao rezultat problema sa bezbednošću ili kvalitetom		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Uslovi

1. Promena nije posledica bilo kakvog angažovanja iz prethodnih procena da se preispitaju ograničenja specifikacije (npr. izvršene tokom postupka za podnošenje zahteva za dozvolu za marketing ili za postupak varijacije tipa II).

2. Promena nije rezultat neočekivanih događaja koji nastaju tokom proizvodnje.

3. Svaka promena mora biti u granicama trenutno odobrenih ograničenja.

4. Postupak testiranja ostaje isti, ili su promene u postupku testiranja male.

5. Bilo koja nova metoda testiranja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.

2. Uporedna tabela trenutnih i predloženih specifikacija.

3. Detalji o bilo kojoj novoj analitičkoj metodi i podaci o validaciji, gde je to prikladno.

4. Podaci za analizu serije u dve grupe neposrednog pakovanja za sve parametre specifikacije.

5. Procena obrazloženje/ rizika koja ukazuje da test u procesu nije relevantan ili je zastareo.

6. Obrazloženje novog parametra specifikacije i ograničenja.

B.II.e.3. Promena u postupku testiranja neposrednog pakovanja gotovog proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Manje izmene odobrene procedure testiranja	**1, 2, 3**	**1, 2**	**IA**

b) Druge promene u procesu testiranja (uključujući zamenu ili dodavanje)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Brisanje postupka testiranja ako je alternativni postupak testiranja već odobren	**5**	**1**	**IA**

Uslovi

1. Adekvatne studije validacije su sprovedene u skladu sa relevantnim smernicama i studije validacije pokazuju da je ažurirani postupak testiranja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku testiranja.

2. Metoda analize mora ostati ista (npr. promena dužine ili temperature kolone, ali ne i druga kolona ili metoda).

3. Bilo koja nova metoda testiranja ne donosi se na novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

4. Aktivna supstanca/gotov proizvod nije biološka/imunološka.

5. Alternativni postupak testiranja je već odobren za parametre specifikacije i ovaj postupak nije dodat obaveštenjem IA/IA (IN).

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući opis analitičke metodologije, rezime podataka o validaciji.

2. Rezultati uporedne procene ili ako rezultati opravdane uporedne analize pokazuju da su stvarni test i predlog ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka testiranja.

B.II.e.4. Promena oblika ili veličine kontejnera ili zatvaranja (neposredno pakovanje)	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Nesterilni medicinski proizvodi	**1, 2, 3**	**1, 2, 4**	**IA**
b) Promena oblika ili veličine se odnosi na osnovni deo materijala za pakovanje koji može imati značajan uticaj na distribuciju, upotrebu, bezbednost ili stabilnost gotovog proizvoda			**II**
c) Sterilni medicinski proizvodi		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Uslovi

1. Nema promene u kvalitativnom ili kvantitativnom sastavu kontejnera.

2. Promena se ne odnosi na osnovni deo materijala za pakovanje, koji utiče na distribuciju, upotrebu, bezbednost ili stabilnost gotovog proizvoda.

3. U slučaju promene prostora za otvaranje ili promene odnosa površina/volumen, započete su studije stabilnosti u skladu sa relevantnim smernicama i relevantni parametri stabilnosti su procenjeni na najmanje dve pilot skale (tri za biološke/imunološke medicinske proizvode) ili grupe u industrijskoj skali i najmanje 3 meseca (6 meseci za biološke/imunološke medicinske proizvode) podaci o stabilnosti su dostupni podnosiocu zahteva. Osigurava se da će ove studije biti završene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako su spoljne specifikacije van van upotrebe na kraju odobrenog perioda (sa predloženim merama).

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljenog u formatu EU-CTD ili formatu NTA 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući opis, detaljan crtež i sastav kontejnera ili materijala za zatvaranje, i uključujući revidirane informacije o proizvodu u zavisnosti od slučaja.

2. Uzorci novog kontejnera/zatvarača gde je primenljivo (videti NTA, Zahtevi za uzorkovanje u državama članicama).

3. Studije revalidacije se sprovode u slučaju terminalno sterilizovanih sterilnih proizvoda. Brojeve serija korišćenih u studijama produženja valjanosti treba navesti tamo gde je primenljivo.

4. U slučaju promene otvora ili promene odnosa površina/obima, izjava da su potrebne studije stabilnosti pokrenute prema ICH/VICH uslovima (sa označavanjem relevantnih serijskih brojeva) i da su minimalni potrebni podaci o stabilnosti bili dostupni podnosiocu zahteva u vreme primene za obaveštenje tipa IA i u vreme podnošenja obaveštenja tipa IB i da dostupni podaci nisu ukazivali na bilo kakve probleme. Takođe se mora osigurati da će studije biti završene i da će podaci odmah biti dostavljeni nadležnim organima ako spoljne specifikacije ili potencijalne specifikacije budu izvan na kraju odobrenog perioda (sa predloženim radnjama).

B.II.e.5. Promena veličine pakovanja gotovog proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Promene u broju jedinica (npr. tablete, ampule, itd.) u pakovanju			
1. Promena u okviru trenutno odobrenih veličina pakovanja	**1, 2**	**1, 3**	**IAIN**
2. Promena van opsega trenutno odobrenih veličina paketa		**1, 2, 3**	**IB**
b) Brisanje veličina paketa	**3**	**1, 2**	**IA**
c) Promena zapremine punjenja/sterilnost (ili jednokratna, delimična upotreba) parenteralnih medicinskih proizvoda, uključujući biološke/imunološke medicinske proizvode			**II**
d) Promena zapremine punjenja / zapremine punjenja višedoznih neparenteralnih proizvoda (ili pojedinačne doze, delimična upotreba)		**1, 2, 3**	**IB**

Uslovi

1. Nova veličina paketa mora biti u skladu sa trajanjem doziranja i tretmana odobrenim u Sažetku karakteristika proizvoda.

2. Primarni materijal za pakovanje ostaje isti.

3. Preostale prezentacije proizvoda treba da budu prikladne za uputstva za doziranje i trajanje tretmana kao što je navedeno u Sažetku karakteristika proizvoda.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju uključujući revidirane informacije o proizvodu u zavisnosti od slučaja.

2. Obrazloženje za novu/preostalu veličinu pakovanja, ukazujući da je nova/preostala veličina kompatibilna sa režimom doziranja i trajanjem tretmana odobrenim u sažetku karakteristika proizvoda.

3. Izjava da će studije stabilnosti biti sprovedene u skladu sa relevantnim smernicama za proizvode kod kojih parametri stabilnosti mogu biti pogođeni. Podaci se trebaju prijaviti samo ako su eksterne specifikacije (sa predloženom radnjom).

Napomena: za B.II.e.5.c) i d), podnosioci zahteva se podsećaju da svaka promena "snage" medicinskog proizvoda zahteva podnošenje aplikacije proširenja.

B.II.e.6. Promena bilo kog dela materijala za pakovanje (primarni) koji nije u kontaktu sa obrascem gotovog proizvoda (kao što je boja poklopca, prstenovi boje na ampulama, promena	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Promena koja utiče na informacije o proizvodu	1	1	IA_{IN}
b) Promena koja ne utiče na informacije o proizvodu	1	1	IA

Uslovi

1. Promena se ne donosi na deo materijala za pakovanje, što utiče na distribuciju, upotrebu, bezbednost ili stabilnost gotovog proizvoda.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju), uključujući revidirane informacije o proizvodu u zavisnosti od slučaja.

B.II.e.7. Promena dobavljača komponenti ili opreme za pakovanje (kada je pomenuta u dosijeu)	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Brisanje dobavljača	1	1	IA
b) Zamena ili dodavanje dobavljača	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Svaka promena u dobavljačima "spacer" uređaja za inhalatore sa odmerenom dozom			II

Uslovi

1. Nijedno brisanje komponente ili uređaja za pakovanje.
2. Kvalitativni i kvantitativni sastav pakovanja/komponenti uređaja i specifikacije dizajna ostaju isti.
3. Specifikacije i metoda kontrole kvaliteta su najmanje ekvivalentne.
4. Metoda i uslovi sterilizacije ostaju isti, ako se primenjuju.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.

2. Za uređaje za medicinske proizvode za ljudsku upotrebu, dokaz CE oznake.

3. Tabela poređenja trenutnih i predloženih specifikacija, ako je primenjivo.

B.II.f) *Stabilnost*

B.II.f.1. Promena uslova skladištenja ili skladištenja gotovog proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Smanjenje roka trajanja gotovog proizvoda			
1. Kao upakovano za prodaju	1	1, 2, 3	IAIN

2. Nakon prvog otvaranja	**1**	**1, 2, 3**	**IAIN**
3. Nakon razblaženja ili rekonstrukcije	**1**	**1, 2, 3**	**IAIN**
b) Produženje roka skladištenja gotovog proizvoda			
1. U pakovanju za prodaju (podržano podacima u realnom vremenu).		**1, 2, 3**	**IB**
2. Nakon prvog otvaranja (podržano podacima u		**1, 2, 3**	**IB**
3. Nakon razblaženja ili rekonstrukcije (podržano podacima u realnom vremenu).		**1, 2, 3**	**IB**
4. Produženje roka skladištenja na osnovu dodatnih informacija o stabilnosti nije u skladu sa ICH/VICH uputstvima (*)			**II**
5. Produženje roka skladištenja biološkog/imunološkog medicinskog proizvoda u skladu sa odobrenim protokolom stabilnosti.		**1, 2, 3**	**IB**
c) Promena uslova skladištenja bioloških medicinskih proizvoda, kada studije stabilnosti nisu sprovedene u skladu sa odobrenim protokolom stabilnosti.			**II**
d) Promena uslova skladištenja gotovog proizvoda ili razblaženog/rekonstituisanog proizvoda.		**1, 2, 3**	**IB**
e) Promena odobrenog protokola stabilnosti.	**1, 2**	**1, 4**	**IA**

Uslovi

1. Promena ne sme biti rezultat neočekivanih događaja koji proizilaze tokom proizvodnje ili zbog zabrinutosti za stabilnost.

2. Promena se ne odnosi na proširenje kriterijuma prihvatanja na testirane parametre, uklanjanje stabilnosti pokazujući parametre ili smanjenje učestalosti testiranja.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja). Ovo treba da sadrži rezultate odgovarajućih studija stabilnosti u realnom vremenu (koji pokrivaju ceo period skladištenja) sprovedenih u skladu sa relevantnim smernicama stabilnosti za najmanje dve pilot serije (1) gotovog proizvoda u ovlašćenom materijalu pakovanja i/ili nakon prvog otvaranja ili rekonstitucije, zavisno od slučaja; Gde je moguće, treba uključiti rezultate odgovarajućih mikrobioloških ispitivanja.

2. Revidirane informacije o proizvodu.

3. Poslednja odobrena kopija roka trajanja gotovog proizvoda i kada je primenljivo, specifikacije nakon razblaživanja/rekonstitucije ili prvog otvaranja.

4. Obrazloženje za predložene izmene.

(*) *Napomena:* ekstrapolacija se ne primenjuje na biološki/imunološki medicinski proizvod.

(1) Pilot-skale zbirke mogu biti prihvaćene uz obavezu za proveru dugovečnosti u grupama proizvodnih razmera.

B.II.g) *Protokol upravljanja promenama u prostoru i naknadno odobrenje*

B.II.g.1. Uvođenje novog prostora projektovanja ili proširenje odobrenog prostora projektovanja za gotov proizvod, u odnosu na sledeće:	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Jedna ili više jediničnih operacija u procesu proizvodnje gotovog proizvoda uključujući kontrole u procesu i/ili procedure testiranja		1, 2, 3	II
b) Postupci testiranja za ekscipijense/intermedijere i/ili gotov proizvod.		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Rezultati studija razvoja proizvoda i procesa (uključujući procenu rizika i multivarijantne studije, u zavisnosti od slučaja) koji pokazuju da je postignuto sistematsko mehaničko razumevanje atributa materijala i parametara procesa kod kritičnih atributa kvaliteta gotovog proizvoda.

2. Opis prostora za projektovanje u tabelarnom obliku, uključujući varijable (atribute materijala i procesne parametre, u zavisnosti od slučaja) i njihove predložene opsege.

3. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.

B.II.g.2. Uvođenje protokola za upravljanje promenama nakon odobrenja koji se odnosi na gotov proizvod	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Detaljan opis predložene izmene.

2. Promena protokola upravljanja u vezi sa gotovim proizvodom.

3. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.

B.II.g.3. Brisanje odobrenog protokola za upravljanje promenama u vezi sa gotovim	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
	1	1, 2	IA IN

Uslovi

1. Brisanje odobrenog protokola za upravljanje promenama u vezi sa gotovim proizvodom nije rezultat neočekivanih događaja ili rezultata navedenih tokom implementacije promena opisanih u protokolu i nemaju nikakav uticaja na već odobrene informacije u dosijeu.

Dokumentacija

1. Obrazloženje za predloženo brisanje.

2. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.

B.II.g.4. Promene odobrenog protokola za upravljanje promenama	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Velike promene odobrenog protokola za upravljanje promenama			**II**

b) Manje promene odobrenog protokola za upravljanje promenama koje ne menjaju strategiju definisanu u protokolu		**1**	**IB**

Dokumentacija

1. Izjava da sve promene moraju biti u okviru trenutno odobrenih granica. Pored toga, izjava da nije potrebna procena uporedivosti za biološke/imunološke medicinske proizvode.

B.II.g.5. Sprovođenje promena predviđenih odobrenim protokolom upravljanja promenama	**Uslovi koji se ispunja**	**Dokumentacija koja se**	**Vrsta postupka**
a) Sprovođenje promene ne zahteva dalje prateće podatke	**1**	**1, 2, 4**	**IA IN**
b) Sprovođenje promene zahteva dalje prateće podatke		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Sprovođenje promene za biološki/imunološki medicinski proizvod		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Uslovi

1. Predložena promena je urađena u potpunoj saglasnosti sa odobrenim protokolom upravljanja promenama, koji zahteva neposredno obaveštenje nakon sprovođenja.

Dokumentacija

1. Pozivanje na odobreni protokol upravljanja promenama.
2. Izjava da je promena u skladu sa odobrenim upravljanjem promenama i da rezultati studije ispunjavaju kriterijume prihvatanja navedene u protokolu. Štaviše, izjava da nije potrebna procena uporedivosti za biološke/imunološke medicinske proizvode.
3. Rezultati studija sprovedenih u skladu sa odobrenim protokolom upravljanja promenama.
4. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.
5. Kopija odobrenih specifikacija gotovog proizvoda.

B.II.h.1. Ažurirajte informacije „Procena bezbednosti agenata slučaja“ (član 3.2.A.2)	Uslovi koji se ispunja	Dokumentacija koja se	Vrsta postupka
a) Studije vezane za korake proizvodnje prvo su proučavane za jednog ili više nasumičnih agenasa			II
b) Zamena zastarelih studija slučaja vezanih za koracima proizvodnje i agentima slučaja predstavljenim u dosijeu			
1) uz modifikaciju procene rizika			II
2) bez modifikacije procene rizika		1, 2, 3	IB

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea uključujući uvođenje novih studija za ispitivanje sposobnosti koraka proizvodnje za deaktiviranje/smanjenje slučajnih agensa.

2. Obrazloženje da studije ne menjaju procenu rizika.

3. Promena informacija o proizvodu (gde je primenljivo).

B.III MONOGRAFIJE/CEP/TSE

B.III.1. Podnošenje Ph. Eur. sertifikata podobnosti ili brisanja Ph. Eur. sertifikata podobnosti:	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
Za aktivnu supstancu **Za polazni materijal / reagens / intermedijer koji se koristi u procesu proizvodnje aktivne supstance**			
a) Sertifikat o podobnosti Evropske farmakopeje sa monografijom Ph Eur.			
1. Novi sertifikat od već odobrenog proizvođača	**1, 2, 3, 4, 5, 8,**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IAIN**
2. Ažuriran sertifikat od već odobrenog proizvođača	**1, 2, 3, 4, 8**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Novi sertifikat od novog proizvođača (zamena ili dodatak)	**1, 2, 3, 4, 5, 8,**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IAIN**
4. Brisanje sertifikata (u slučaju postojanja višestrukih sertifikata za materijal)	**10**	**3**	**IA**
5. Novi sertifikat za nesterilnu aktivnu supstancu koja se koristi u sterilnom medicinskom proizvodu, gde se voda koristi u završnim koracima sinteze i za materijal se ne tvrdi da je bez endotoksina		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
b) Evropski farmakopejski TSE sertifikat o podobnosti za aktivnu supstancu / polazni materijal / reagens / intermedijer / ili ekscipijens			
1. Novi sertifikat za aktivnu supstancu od novog proizvođača ili već odobrenog proizvođača	**3, 5, 6, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IAIN**
2. Novi sertifikat za polazni materijal / reagens / intermedijer / ili dodatak od novog proizvođača ili već odobrenog proizvođača	**3, 6, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Ažuriran sertifikat od već odobrenog proizvođača	**7, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
4. Brisanje sertifikata (u slučaju postojanja višestrukih sertifikata za materijal)	**10**	**3**	**IA**

5. Novi / ažurirani sertifikat od već odobrenog / novog proizvođača korišćenjem materijala ljudskog ili životinjskog porekla za koje je potrebna procena rizika u pogledu potencijalne kontaminacije slučajnim agensima			**II**

Uslovi

1. Oslobađanje konačnog proizvoda i specifikacije rok skladištenja ostaju ista.
2. Nepromenjene (isključujući zatezanje) dodatne specifikacije (za Ph. Eur.) za nečistoće (isključujući zaostale rastvarače, pod uslovom da su usaglašeni sa ICH/VICH) i specifične zahteve proizvoda (npr. profili veličine čestica, polimorfni oblik) ako je primenjivo.
3. Proces proizvodnje aktivne supstance, polaznog materijala / reagensa / intermedijera ne uključuje upotrebu materijala ljudskog ili životinjskog porekla, za koje je potrebna procena podataka o virusnoj bezbednosti.
4. Samo za aktivnu supstancu, mora se testirati neposredno pre upotrebe, osim ako nije uključen period testiranja za sertifikat o podobnosti. Ph. Eur. ili ako podaci koji podržavaju period testiranja nisu već dati u dosijeu.
5. Aktivna supstanca / polazni materijal / reagens / intermedijer / ekscipijens nije sterilan.
6. Supstanca nije uključena u veterinarski medicinski proizvod za upotrebu kod životinjskih vrsta osetljivih na TSE.
7. Za veterinarsko-medicinske proizvode: nije bilo promene u izvoru materijala.
8. Za biljne aktivne supstance: način proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos ekstrakta droge (RED) treba da ostanu isti.
9. Ako želatin proizveden od kostiju treba da se koristi u medicinskom proizvodu za parenteralnu upotrebu, treba ga proizvoditi samo u skladu sa relevantnim zahtevima zemlje.
10. Najmanje jedan proizvođač za istu supstancu ostaje u dosijeu.
11. Ako aktivna supstanca nije sterilna supstanca, ali se mora koristiti u sterilnom medicinskom proizvodu, onda prema CEP-u ne sme da koristi vodu tokom poslednjih koraka sinteze ili ako se aktivna supstanca mora dobiti mora biti slobodna od bakterijskog endotoksina.

Dokumentacija

1. Trenutna (ažurirana) kopija sertifikata o podobnosti Ph. Eur.
2. U slučaju dodavanja proizvodnog mesta, obrazac za prijavu za promenu mora jasno da opisuje „sadašnje“ i „predložene“ proizvođače kao što je navedeno u

odeljku 2.5 obrasca za prijavu.

3. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu).

4. Gde je moguće, dokument koji pruža informacije o bilo kom materijalu uključenom u *obim Napomene o smernicama o minimiziranju rizika od prenošenja uzročnika spongiformnih bolesti sisara putem humanih i veterinarskih medicinskih proizvoda*, uključujući one koji se koriste u proizvodnji aktivne supstance / ekscipijensa. Za svaki takav materijal moraju biti uključene sledeće informacije: Ime proizvođača, vrsta i tkiva od kojih je materijal dobijen, zemlja porekla izvorne životinje i njena upotreba.

   Za centralizovanu proceduru, ove informacije moraju biti uključene u ažuriranu TSE tabelu A (i B, ako je relevantno).

5. Tamo gde je primenjivo, za aktivnu supstancu, izjava kvalifikovane osobe (KP) svakog od nosilaca dozvole za proizvodnju navedenih u prijavi gde se aktivna supstanca koristi kao polazni materijal i izjava KP svakog od proizvođača Nosioci ovlašćenja navedeni u prijavi kao odgovorni za oslobađanje od naplate. U ovim izjavama mora biti navedeno da proizvođači aktivnih supstanci navedenih u prijavi postupaju u skladu sa detaljnim uputstvima za dobru proizvodnu praksu za polazne materijale. Jedna izjava može biti prihvatljiva u određenim okolnostima - videti napomenu pod amandmanom br. B.II.b.1. Proizvodnja intermedijera takođe zahteva KP deklaraciju, dok što se tiče ažuriranja sertifikata za aktivne supstance i intermedijere, KP deklaracija je neophodna samo ako, u poređenju sa prethodno registrovanom verzijom sertifikata, postoji promena u trenutnoj proizvodnji na listi zemalja.

6. Odgovarajući dokaz za potvrđivanje usaglašenosti vode korišćene u poslednjim koracima sinteze aktivne supstance sa relevantnim zahtevima o kvalitetu vode za farmaceutsku upotrebu.

B.III.2. Promena u skladu sa Ph Eur. ili sa nacionalnom farmakopejom države članice	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Promena specifikacija bivše nefarmaceutske supstance EU u potpunoj saglasnosti sa Ph. Eur. ili sa nacionalnom farmakopejom države članice			
1. Aktivna supstanca	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IAIN**
2. Polazni materijal ekscipijensa/aktivne supstance	**1, 2,4**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
b) Promena u skladu sa ažuriranjem relevantne monografije Ph. Eur. ili nacionalna farmakopeja države članice	**1, 2, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**
c) Promena specifikacija iz nacionalne farmakopeje države članice u Ph. Eur.	**1, 4, 5**	**1, 2, 3, 4**	**IA**

Uslovi

1. Promena se vrši isključivo u skladu sa farmakopejom. Svi testovi u specifikaciji moraju odgovarati farmakopejskom standardu nakon promene, sa izuzetkom dodatnih dodatnih testova.
2. Dodatne specifikacije farmakopeje o specifičnim svojstvima proizvoda su nepromenjene (npr. profili veličine čestica, polimorfni oblici ili, npr. biokonusi, agregati).
3. Nema značajnih promena u kvalitativnom i kvantitativnom profilu nečistoća ako se ne pooštre specifikacije.
4. Dodatna validacija nove ili izmenjene farmakopejske metode nije potrebna.
5. Za biljne aktivne supstance: put proizvodnje, fizički oblik, rastvarač za ekstrakciju i odnos ekstrakta leka (RED) treba da ostane isti.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.
2. Uporedna tabela trenutnih i predloženih specifikacija.

3. Podaci o analizi serije (u uporednom tabelarnom formatu) za dve proizvodne serije relevantne supstance za sve testove u novoj specifikaciji i pored toga, gde je prikladno, uporedni profili distribucije gotovog proizvoda u najmanje jednom pilot-proizvodu serije. Za biljne medicinske proizvode, uporedni podaci o rastvaranju mogu biti prihvatljivi.

4. Podaci koji pokazuju podobnost monografije za kontrolu supstance, npr. poređenje mogućih nečistoća sa napomenom o transparentnosti monografije.

Napomena: Nema potrebe da se nadležni organi obaveštavaju o ažuriranoj monografiji Evropske farmakopeje ili nacionalne farmakopeje države članice u slučaju da se u dosijeu odobrenog medicinskog proizvoda poziva na „trenutno izdanje“.

B.IV MEDICINSKA OPREMA

B.IV.1. Promena mernog ili administrativnog uređaja	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Dodavanje ili zamena uređaja koji nije intgerisani deo primarnog pakovanja			
1. Uređaj sa oznakom CE	**1, 2, 3, 6, 7**	**1, 2, 4**	**IA$_{IN}$**
2. Uređaj bez CE oznake samo za veterinarske proizvode		**1, 3, 4**	**IB**
3. Uređaj za daljinu za inhalatore sa odmerenim dozama ili drugi uređaji koji mogu značajno uticati na distribuciju aktivne supstance u proizvodu (npr. nebulizatori)			**II**
b) Brisanje uređaja	**4, 5**	**1, 5**	**IA$_{IN}$**
c) Dodavanje ili zamena uređaja koji je integrisani deo primarnog pakovanja			**II**

Uslovi

1. Predloženi uređaj za merenje ili administraciju mora tako da isporuči porundu dozu za dotični proizvod u skladu sa proizvodnim dozom i rezultati takiv studija mora biti dostižan.
2. Novi uređaj je kompatibilan sa medicinskim proizvodom.
3. Promene proizvoda ili informacija će biti od suštinskog značaja.
4. Medicinski proizvod se i dalje može tačno dostaviti.
5. Za veterinarsko-medicinske proizvode, uređaj nije odlučujući za bezbednost osobe koja daje proizvod.
6. Medicinski uređaj se ne koristi kao rastvarač za medicinski proizvod.
7. Ako postoji funkcija merenja, CE oznaka mora da pokriva funkciju merenja.

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljenog u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, prema slučaju, uključujući opis, detaljan crtež i sastav materijala uređaja i dobavljača, gde je prikladno, uključujući informacije o revidiranom proizvodu prema potrebi.

2. Dokaz o CE znaku i ako ima mernu funkciju, dokaz o CE znaku mora da sadrži i 4-cifreni broj bloka.

3. Podaci koji ukazuju na tačnost, preciznost i kompatibilnost uređaja.

4. Uzorci nove opreme gde je primenljivo (pogledajte NTA, Zahtevi za uzorke u državama članicama).

5. Obrazloženje za brisanje uređaja.

Napomena: za B.IV.1.c), podnosioci zahteva se podsećaju da svaka promena koja rezultira "novim farmaceutskim oblikom" zahteva podnošenje aplikacije proširenja.

B.IV.2. Promena parametara specifikacije i/ili granica uređaja za merenje ili davanje veterinarsko-medicinskih proizvoda	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Pooštravanje ograničenja specifikacije	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodavanje novog parametra specifikacije u specifikaciju sa odgovarajućom metodom ispitivanja	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Proširivanje granica odobrenih specifikacija, što značajno utiče na ukupan kvalitet uređaja			II
d) Brisanje parametra specifikacije koji ima značajan uticaj na ukupan kvalitet uređaja			II
e) Dodavanje parametra specifikacije kao rezultat problema bezbednosti ili kvaliteta		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Brisanje nevažnog parametra specifikacije (npr. brisanje zastarelog parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA

Uslovi

1. Promena nije posledica bilo kakvog angažovanja iz prethodnih procena da se preispitaju granice specifikacije (npr. izvršene tokom postupka apliciranja za dozvolu za marketing ili postupka varijacije tipa II), osim ako je prateća dokumentacija već procenjena i odobrena u okviru drugog postupka.
2. Promena ne sme biti rezultat neočekivanih događaja koji se dešavaju tokom proizvodnje.
3. Svaka promena mora biti u granicama trenutno odobrenih ograničenja.
4. Postupak testiranja ostaje isti.
5. Bilo koja nova metoda testiranja ne odnosi se na novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.

Dokumentacija

1. Promena relevantnih delova dosijea (dostavljena u EU-CTD formatu ili NTA formatu, tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja.
2. Uporedna tabela trenutnih i predloženih specifikacija.
3. Detalji svake nove analitičke metode i sažetak validacionih podataka.
4. Podaci o analizi serije za dve proizvodne serije za sva testiranja u novim

specifikacijama.

5. Procena obrazloženje/ rizika koja ukazuje na to da je parametar zasnovan ili nije značajan.

6. Obrazloženje za nove specifikacijske parametre i granice.

B.IV.3. Promena postupka testiranja uređaja za merenje ili davanje veterinarsko-medicinskih	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Manja promena u odobrenom postupku testiranja	**1, 2**	**1, 2**	**IA**

b) Druge promene u procesu testiranja (uključujući zamenu ili dodavanje)	**1, 3**	**1, 2**	**IA**
c) Brisanje postupka testiranja ako je alternativni postupak testiranja već odobren	**4**	**1**	**IA**

Uslovi

1. Adekvatne studije validacije su sprovedene u skladu sa relevantnim smernicama i pokazuju da je ažurirani postupak testiranja najmanje ekvivalentan prethodnom postupku testiranja.
2. Metod analize treba da ostane isti.
3. Bilo koja nova metoda testiranja ne uključuje novu nestandardnu tehniku ili standardnu tehniku koja se koristi na nov način.
4. Alternativni postupak testiranja je već odobren za parametre specifikacije i ovaj postupak nije dodat kroz obaveštenje IA/IA (IN).

Dokumentacija

1. Izmena relevantnih delova dosijea (dostavljena u formatu EU-CTD ili formatu NTA tom 6B za veterinarske proizvode, u zavisnosti od slučaja), uključujući opis analitičke metodologije i rezime podataka o validaciji.
2. Rezultati uporedne procene ili ako rezultati opravdane uporedne analize pokazuju da su aktuelni test i predlog ekvivalentni. Ovaj zahtev se ne primenjuje u slučaju dodavanja novog postupka testiranja.

B.V. PROMENE DOZVOLE ZA MARKETING KOJE PROIZLAZE IZ DRUGIH REGULATORNIH POSTUPAKA

S B.V.a) *SMP/VAMF*

B.V.a.1. Uključivanje novog, ažuriranog ili izmenjenog Master Plasma dosijea u dosije za dozvolu za marekting medicinskog proizvoda	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Prvo uključivanje novog Master Plasma dosijea koje utiče na svojstva gotovog proizvoda			**II**
b) Prvo uključivanje novog Plasma Master dosijea ne utiče na svojstva gotovog proizvoda		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Uključivanje ažuriranog/promenjenog Master Plasma dosijea kada promene utiču na svojstva gotovog proizvoda		**1, 2, 3, 4**	**IB**

d) Uključivanje ažuriranog/promenjenog Master Plasma dosijea kada promene ne utiču na svojstva gotovog proizvoda	**1**	**1, 2, 3, 4**	**IAIN**

Uslovi

1. Ažurirani ili izmenjeni Master Plasma dokument je dobio sertifikat o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije u skladu sa Prilogom I Direktive 2001/83/EZ.

Dokumentacija

1. Izjava da su SMP sertifikat i Izveštaj o proceni u potpunosti primenljivi na ovlašćeni proizvod, nosilac SMP je dostavio SMP sertifikat, Izveštaj o proceni i SMP dosije AM-a (gde se MAM razlikuje od nosioca SMP-a), sertifikat SMP-a i Izveštaj o proceni zamenjuju prethodnu SMP dokumentaciju za ovu dozvolu za marketing.

2. SMP sertifikat i izveštaj o proceni.

3. Izjava stručnjaka koja opisuje sve promene uvedene sa sertifikovanim SMP-ima i procenu njihovog potencijalnog uticaja na gotove proizvode, uključujući procene rizika specifične za proizvod.

4. Obrazac za prijavu varijacije mora jasno da opisuje „sadašnji“ i „predloženi“ EMA SMP sertifikat (broj koda) u MA dosijeu. Tamo gde je primenjivo, obrazac za prijavu varijacije mora jasno naznačiti sve druge SMP-e na koje se odnosi medicinski proizvod čak i ako nisu predmet prijave.

B.V.a.2. Uključivanje novog, ažuriranog ili izmenjenog dosijea antigena vakcine u dosije za dozvolu za marketing medicinskog proizvoda. (Procedura VAMF II)	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Prvo uključivanje novog master dosijea antigena vakcine			**II**
b) Uključivanje ažuriranog/promenjenog master dosijea antigena vakcine kada promene utiču na svojstva gotovog proizvoda		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Uključivanje ažuriranog/promenjenog master dosijea antigena vakcine kada promene ne utiču na svojstva gotovog proizvoda	**1**	**1, 2, 3, 4**	**IAIN**

Uslovi

1. Ažuriranje ili dopuna Master dokumenta o antigenu vakcine je dobio sertifikat o usklađenosti sa zakonodavstvom Unije u skladu sa Prilogom I Direktive 2001/83/EZ.

Dokumentacija

1. Izjava da su VAMF izveštaj i izveštaj o proceni u potpunosti primenljivi na ovlašćeni proizvod, nosilac VAMF-a je dostavio VAMF dosije, izveštaj o proceni i VAMF dosije MAM-u (gde se MAM razlikuje od nosioca VAMF-a) Izveštaj o proceni zamenjuje prethodnu VAMF dokumentaciju za ovu dozvolu za marketing.

2. VAMF sertifikat i izveštaj o proceni.

3. Izjava stručnjaka koja opisuje sve promene predstavljene sa sertifikovanim VAMF-om i procenu njihovog potencijalnog uticaja na gotove proizvode, uključujući i procenu rizika specifične za proizvod.

4. Obrazac prijave za promenu mora jasno da opisuje „VAMF EMA sertifikat (broj koda) „prisutan” i „predložen” u MA dosijeu. Tamo gde je primenjivo, obrazac za prijavu varijacije takođe mora jasno naznačiti sve druge VAMF-ove na koje se odnosi medicinski proizvod čak i ako nisu predmet prijave.

B.V.b) *Upućivanje*

B.V.b.1. Ažuriranje dosijea o kvalitetu u cilju primene rezultata postupka upućivanja Unije	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Promena primenjuje rezultat upućivanja	**1**	**1, 2**	**IAIN**
b) Harmonizacija dosijea o kvalitetu nije bila deo upućivanja i ažuriranje ima za cilj da ga uskladi			**II**

Uslovi

1. Rezultat ne zahteva dalju procenu.

Dokumentacija

1. U prilogu propratnog pisma zahteva za izmene: Pozivanje na odluku dotične;ne Komisije.
2. Promene predstavljene tokom postupka upućivanja moraju biti jasno navedene u podnesku.

A. BEZBEDNOST, EFIKASNOST, PROMENE FARMAKOVIGILANCE

C.I HUMANI I VETERINARSKI MEDICINSKI PROIZVODI

C.I.1. Promene sažetka karakteristika proizvoda, označavanja i letaka u cilju sprovođenja ishoda postupka upućivanja u Uniji	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Medicinski proizvod je obuhvaćen definisanim obimom postupka	1	1, 2, 3	IAIN
b) Medicinski proizvod nije obuhvaćen definisanim obimom postupka, ali izmene sprovode ishod postupka i nisu potrebni dodatni podaci za dostavljanje novih podataka od strane MAU-a		1, 2, 3	IB
c) Medicinski proizvod nije obuhvaćen definisanim obimom postupka, ali izmene (dopune) primenjuju rezultat postupka sa dodatnim novim podacima koje dostavlja MAH		1, 3	II

Uslovi

1. Varijacija primenjuje formulaciju koju zahteva organ i ne zahteva podnošenje dodatnih informacija i/ili dalju procenu.

Dokumentacija

1. U prilogu propratnog pisma prijave za varijaciju: upućivanje na odluku dotične

Komisije ili na sporazum koji je postigao CMDh (u zavisnosti od slučaja) sa rezimeom karakteristika proizvoda, označavanjem ili uputstvom za upotrebu.

2. Izjava da je predloženi sažetak karakteristika proizvoda, označavanje i uputa o pakovanju identičan za relevantne odeljke onom priloženom Odluci Komisije ili sporazumu koji je postigao CMDh (kako je primenljivo).

3. Revidirane informacije o proizvodu.

C.I.2. Promene u rezimeu karakteristika proizvoda, označavanju ili uputstvima o pakovanju generičkih/hibridnih/biosličnih proizvoda nakon procene iste promene za	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Sprovođenje promena, za koje nema dodatnih novih podataka, dužan je dostaviti MAM		**1, 2**	**IB**
b) Sprovođenje promena koje zahtevaju dalje utemeljenje sa dodatnim novim podacima koje treba da dostavi MAM (npr. uporedivost)			**II**

Dokumentacija

1. U prilogu propratnog pisma prijave promene: EMA / NCA zahtev, ako je primenljivo.

2. Revidirane informacije o proizvodu.

C.I.3. Izmene sažetka karaktera proizvoda, obeležavanja ili uputstva za upotrebu humanih medicinskih proizvoda namenjenih za sprovođenje rezultata postupka koji se odnosi na RPPS ili PASS ili rezultat procene koju je izvršio nadležni organ u skladu sa članom 45. ili 46.	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Primena formulacije koju je odobrio nadležni organ	**1**	**1, 2**	**IAIN**
b) Sprovođenje izmena koje zahtevaju dalje testiranje sa dodatnim novim podacima koje dostavlja MAM		**2**	**II**

Uslovi

1. Varijacija primenjuje formulaciju koju zahteva nadležni organ i ne zahteva dostavljanje dodatnih informacija i/ili dalju procenu.

Dokumentacija

1. U prilogu propratnog pisma prijave varijacije: upućivanje na sporazum / procenu nadležnog organa.

2. Revidirane informacije o proizvodu.

C.I.4. Promene u rezimeu karakteristika leka, obeležavanju ili uputstvu za pakovanje zbog novih podataka o kvalitetu, pretkliničkih,	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
			II

Napomena: Ova promena se ne primenjuje kada se podnose novi podaci prema varijanti C.I.13. U takvim slučajevima, promena(e) u SMPC, označavanju i/ili uputstvu za pakovanje obuhvaćene su delokrugom varijacije C.I.13.

C.I.5. Promena pravnog statusa medicinskog proizvoda za odobrene centralizovane proizvode	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Za generičke/hibridne/biosline medicinske proizvode nakon promene odobrenog pravnog statusa referentnog medicinskog proizvoda		**1, 2**	**IB**
b) Sve druge zakonske izmene			**II**

Dokumentacija

1. U prilogu propratnog pisma prijave za promenu: dokaz o ovlašćenju za promenu pravnog statusa (npr. upućivanje na odluku dotične Komisije).

2. Revidirane informacije o proizvodu.

Napomena: Za nacionalno ovlašćene proizvode odobrene sa MRP/DCP, promena pravnog statusa mora da se rešava na nacionalnom nivou (ne putem MRP varijacije).

C.I.6. Promene u terapijskim pokazateljima	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Dodavanje novog terapijskog pokazatelja ili modifikacija odobrenja			**II**
b) Brisanje terapijskog pokazatelja			**IB**

Napomena: Kada dolazi do promen u kontekstu primene rezultata postupka upućivanja, ili – za generički/hibridni/biosličan proizvod – kada se ista promena izvrši za referentni proizvod, primenjuju se CI1 i CI2 varijacije, respektivno.

C.I.7 Brisanje:	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) farmaceutskog oblika		**1, 2**	**IB**
b) snage		**1, 2**	**IB**

Dokumentacija

1. Izjava da je preostala prezentacija proizvoda pogodan za uputstva za doziranje i trajanje tretmana kao što je navedeno u sažetku karakteristika proizvoda.

2. Revidirane informacije o proizvodu.

Napomena: U slučajevima kada je dat farmaceutski oblik ili data jačina dobila dozvolu za marketing koje je odvojeno od dozvole za marketing za druge farmaceutske oblike ili jačine, brisanje prvog neće biti promena, već povlačenje dozvole za marketing.

C.I.8. Prezentacija ili izmena u pregledu sistema farmakovigilancije za medicinske proizvode za humanu upotrebu (*)	Uslovi koji se ispunjavaju	Dokumentacija koja se dostavlja	Vrsta postupka
a) Dostavljanje pregleda sistema farmakovigilancije, izmena QPPV (uključujući detalje o kontaktu) i/ili promene lokacije Master File sistema farmakovigilancije (PSMF)		**1, 2**	**IAIN**

Dokumentacija

1. Rezime sistema farmakovigilancije ili ažuriranje relevantnih elemenata (u zavisnosti od slučaja):

   — Dokaz da podnosilac zahteva ima na raspolaganju kvalifikovanu osobu odgovornu za farmakovigilanciju i izjavu koju je potpisao podnosilac prijave da podnosilac zahteva ima neophodna sredstva za ispunjavanje dužnosti i odgovornosti navedenih u Naslovu IX Direktive 2001/83/EZ.

— Kontakt podaci KPPV, države članice u kojima se KPPV nalazi i obavlja svoje zadatke.

— Lokacija PSMF-a.

2. Broj PSMF-a (ako je dostupno)

Napomena: Ova varijacija pokriva unos PSMF-a bez obzira da li AM tehnički dosije sadrži PHSF ili ne. Nakon što baza podataka iz člana 57. bude operativna, promene KPPV-a, uključujući kontakt podatke (brojeve telefona i faksa, poštansku adresu i adresu e-pošte), kao i promene lokacije PSMF-a (ulica, grad, poštanski broj, država) biće ažurirane samo u bazu podataka iz člana 57. (bez potrebe za promenom).

Kada MAM iskoristi priliku da ažurira gore navedene informacije putem baze podataka iz člana 57, MAM mora naznačiti u dozvoli za marketing da su ažurirane informacije o tim karakteristikama obuhvaćene u bazu podataka.

(*) Za uvođenje novog sistema farmakovigilancije za veterinarsko-medicinske proizvode pogledajte C.II.7

C.I.9 Promene postojećeg sistema farmakovigilancije kao što je opisano u detaljnom opisu sistema farmakovigilancije (DOSF).	**Uslovi koji se ispunjavaju**	**Dokumentacija koja se dostavlja**	**Vrsta postupka**
a) Promena QPPV kontakt podataka i/ili QPPV i/ili procedure podrške	**1**	**1**	**IAIN**
b) Promene u bazi podataka o bezbednosti i/ili veći ugovorni sporazumi za ispunjavanje obaveza farmakovigilancije i/ili promena zemlje koja je predmet farmakovigilancije aktivnosti	**1, 2, 3**	**1**	**IAIN**
c) Druge promene DOSF-a koje ne utiču na funkcionisanje sistema farmakovigilancije (npr. promena glavnog skladišta / lokacije arhiviranja, administrativne promene)	**1**	**1**	**IA**
d) Promene u DOSF nakon procene istog DOSF –a u odnosu na drugi lek istog MAM-a	**4**	**1, 2**	**IAIN**

Uslovi

1. Sistem farmakovigilancije ostaje nepromenjen.
2. Sistem baze podataka je validiran (kada je primenljivo).
3. Prenos podataka iz drugih sistema baza podataka je validiran (gde je primenljivo).

4. Iste promene u DOSF su predstavljene za sve lekove istog MAM-a (najnovija verzija DOSF-a)

Dokumentacija

1. Najnovija verzija DOSF -a i, gde je primenljivo, najnovija verzija specifičnog dodatka za proizvod. Ovo bi trebalo da uključuje promene u QPPV a) rezime novih QPPV-a, b) Dokaz o registraciji QPPV EudraVigilance, i c) novu MAM i QPPV izjavu u vezi sa njihovom dostupnošću i načinima prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove koju potpisuju novi QPPV i MAM , i odražavaju sve druge promene, npr. u organizacionoj tabeli.

   Kada QPPV i/ili QPPV kontakt podaci nisu uključeni u PHSF ili ne postoje u DOSF-u, podnošenje revidirane verzije DOSF-a nije potrebno i mora se dostaviti obrazac za apliciranje.

2. Referenca apliciranja/procedure i proizvoda u kome su promene prihvaćene.

Napomena: C.I.9 pokriva promene postojećeg sistema farmakovigilancije 1) za veterinarske medicinske proizvode 2) za ljudske medicinske proizvode koji još uvek nisu predstavili deo DOSF-a.

Napomena za a): Kada baza podataka iz člana 57 postane operativna, promene QPPV-a, uključujući kontakt detalje (brojeve telefona i faksa, poštansku adresu i elektronsku adresu) mogu se ažurirati samo preko baze podataka iz člana 57 (bez potrebe za promenom). Kada Korisnik korišćenja korišćenja dobije mogućnost ažuriranja ovih informacija putem baze podataka iz člana 57, MAM mora da u ovlašćenju marketinga pokaže da su ažurirane informacije o tim karakteristikama uključene u bazu podataka.

Napomena za d): Procena DOSF-a dostavljenog kao deo novog MAA / proširenje / nova varijacija može izazvati promene na zahtev nacionalnog nadležnog organa/EMA u ovom DOSF-u. Kada se to dogodi, iste promene se mogu uneti u DOSF u drugim ovlašćenjima za marketing istog MAM-a, podnošenjem (grupisanog) tipa varijacije IA$_{IN}$.

C.I.10 Promena učestalosti i/ili datuma podnošenja periodičnih ažuriranih izveštaja o bezbednosti (RPPS) za ljudske medicinske proizvode	**Uslovi koji su ispunjeni**	**Dokumentacija koju treba dostaviti**	**Vrsta postupka**
	1	**1, 2**	**IA$_{IN}$**

Uslovi

1. Promena učestalosti i/ili datuma isporuke RPPS-a se dogovorenog sa CHMP/CMDh/NCA

Dokumentacija

1. Priloženo pismu sa zahtevom za izmenu: Upućivanje na sporazum sa nadležnim organom (u slučaju ovlašćenja marketinga izdatih po centralizovanom postupku, CHMP).

2. Revidirana učestalost i/ili datum podnošenja RPPS-a (za medicinske proizvode koji su ovlašćeni centralizovanom procedurom, potrebno je obezbediti celinu priloga, uključujući revidirani Aneks II).

Napomena: Ova promena se primenjuje samo kada je ciklus RPPS naveden u ovlašćenju marketinga drugim sredstvima od reference na listi referentnih datuma Unije i kada je potrebno podnošenje RPPS-a.

C.I.11 Uvođenje ili izmena obaveza i uslova ovlašćenja za marketing, uključujući plan upravljanja rizikom	**Uslovi koji su ispunjeni**	**Dokumentacija koju treba dostaviti**	**Vrsta postupka**
a) Primena formulacije koju je odobrio nadležni organ	**1**	**1, 2**	**IAIN**
b) Sprovođenje izmena (izmena) koje zahtevaju dalju podršku novim dodatnim podacima koje mora dostaviti korisnik kada je potrebna značajna procena nadležnog organa (*)			**II**

Uslovi

1. Izmenama se sprovodi radnja koju zahteva organ i ne zahteva dostavljanje dodatnih informacija i/ili dalju procenu.

Dokumentacija

1. U prilogu pisma zahteva za izmenu: Referenca na relevantnu odluku nadležnog organa.

2. Ažuriranje relevantne sekcije dosijea.

Napomena: Ova varijacija obuhvata situaciju u kojoj se jedina uvedena promena odnosi na uslove i/ili obaveze ovlašćenja marketinga, uključujući plan upravljanja rizikom i uslove i/ili obaveze ovlašćenja marketinga u izuzetnim okolnostima i uslovno ovlašćenje za marketing.

(*) Uvođenje plana upravljanja rizikom koji zahteva nadležni organ uvek zahteva značajnu procenu.

C.I.12 Uključenje ili brisanje crnog simbola i izjave objašnjenja za lekove u spisku lekova koji podležu dodatnom praćenju	**Uslovi koji su ispunjeni**	**Dokumentacija koju treba dostaviti**	**Vrsta postupka**
	1	**1, 2**	**IAIN**

Uslovi

1. Medicinski proizvod se uključuje ili uklanja sa liste medicinskih proizvoda koji podležu dodatnom praćenju (prema slučaju)

Dokumentacija

1. Priloženo u propratnog pisma aplikacije za izmenu: Referenca na listi medicinskih proizvoda koji podležu dodatnom praćenju

2. Revidirana informacija o proizvodu

Napomena: Ova varijacija pokriva situaciju u kojoj uključivanje ili brisanje crnog simbola i izjava objašnjenja nije obavljena kao deo druge regulatorne procedure (npr. procedure obnove ili promene koje utiču na informacije o proizvodu).

C.I.13 Druge varijacije koje nisu posebno obuhvaćene na drugom mestu u ovom Prilogu koje uključuju podnošenje studija nadležnom organu (*)	**Uslovi koji su ispunjeni**	**Dokumentacija koju treba dostaviti**	**Vrsta postupka**

			II

Napomena: U slučajevima kada procena dostavljenih podataka od strane nadležnog organa dovede do promene Rezimea karakteristika proizvoda, etiketiranja ili lista pakovanja, promenom je obuhvaćena odgovarajuća promena u Rezimeu karakteristika proizvoda, etiketiranju ili listu pakovanja.

Uključivanje Izjave o usaglašenosti predviđeno članom 28 (3) Uredbe (SE) br. 1901/2006 je takođe obuhvaćeno ovom varijacijom (pod uslovom da su ispunjeni zahtevi Uredbe (EC) br. 1901/2006).

(*) Ova varijacija se ne primenjuje na varijacije koje se podrazumevano mogu smatrati Tipom IB pod bilo kojom drugom sekcijom ovog Aneksa.

* *Napomena:* Kada je obaveštenje dato od strane nadležnih organa radi sprovođenja inspekcije, brisanje će se odmah obavestiti.

* *Napomena:* Ova promena se ne primenjuje kada se informacije na drugi način prenose nadležnim organima (npr. putem takozvane izjave „QP").