



C/2025/5045

22.9.2025

KOMISJONI TEATIS

Suunised, milles käsitletakse muudatuste eri kategooriate üksikasju, komisjoni määruse (EÜ) nr 1234/2008 (mis käsitleb inimtervishoius kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist) II, IIa, III ja IV peatükis sätestatud menetluste toimimist ning kõnealuste menetluste kohaselt esitatavaid dokumente

(C/2025/5045)

SISUKORD

1.	SISSEJUHATUS	2
2.	MENETLUSJUHISED MUUDATUSTE KÄSITLEMISE KOHTA	3
	Muudatustaotluse esitamine	4
2.1.	IA tüübi vähemtähtsad muudatused	5
2.2.	IB tüübi vähemtähtsad muudatused	7
2.3.	II tüübi olulised muudatused	9
2.4.	Müügiloo laiendamine	12
2.5.	Inimeste gripi ja inimeste koroonaviiruse vaktsiinide iga-aastane ajakohastamine	13
2.6.	Inimeste vaktsiinid potentsiaalse või kinnitatud rahvatervise hädaolukorra lahendamiseks liidus	14
2.7.	Kiireloomulised ohutuspiirangud	15
2.8.	Pediaatrias kasutatavate ravimite määrusele vastavuse kinnitus	16
3.	MENETLUSJUHISED TÖÖJAOTUSE KOHTA	16
3.1.	Muudatustaotluse esitamine tööjaotusmenetluse raames	17
3.2.	Hindamine tööjaotusmenetluse raames, kui tegemist ei ole tsentraliseeritud müügiloo ravimitega	17
3.3.	Tööjaotusmenetluse raames hindamise tulemus, kui tegemist ei ole tsentraliseeritud müügiloo ravimitega	17
3.4.	Hindamine tööjaotusmenetluse raames, kui tegemist on tsentraliseeritud müügiloo ravimitega	18
3.5.	Tööjaotusmenetluse raames hindamise tulemus, kui tegemist on tsentraliseeritud müügiloo ravimitega	18
4.	LISA	19
	LISA	22

1. SISSEJUHATUS

Kehtivas komisjoni 24. novembri 2008. aasta määruses (EÜ) nr 1234/2008, mis käsitleb inimtervishoius kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist⁽¹⁾ (edaspidi „muudatusi käsitlev määrus“) on esitatud müügilubade muutmise kord.

Muudatusi käsitleva määruse artikli 4 kohaselt peab komisjon koostama suunised (i) muudatuste eri kategooriate üksikasjade, (ii) muudatusi käsitleva määruse II, IIa, III ja IV peatükis ette nähtud menetluste toimimise ning (iii) nende menetluste kohaselt esitatavate dokumentide kohta.

Suuniseid kohaldatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 726/2004⁽²⁾ ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ⁽³⁾ kohaselt ravimitele antud müügilubade muudatuste suhtes. Suuniste eesmärk on hõlbustada muudatusi käsitleva määruse tõlgendamist ja kohaldamist. Suunised sisaldavad üksikasjalikku teavet asjakohaste menetluste kohaldamise, sealhulgas vajalike toimingute kohta alates muudatuse kohta teate või muudatuse taotluse esitamisest kuni menetluse lõpptulemuseni.

Suuniste lisas on esitatud üksikasjad muudatuste liigitamise kohta muudatusi käsitleva määruse artiklis 2 määratletud kategooriatesse: IA tüübi vähemtähtsad muudatused, IB tüübi vähemtähtsad muudatused ja II tüübi olulised muudatused. Samuti on lisas vajaduse korral esitatud täiendavad üksikasjad konkreetsete muudatuste jaoks esitatavate teaduslike andmete kohta ja selle kohta, kuidas need andmed tuleks dokumenteerida.

Muudatusi käsitlevat määrust muudeti 2021. aastal komisjoni delegeeritud määrusega (EL) 2021/756⁽⁴⁾ ja 2024. aastal komisjoni delegeeritud määrusega (EL) 2024/1701⁽⁵⁾, et suurendada tõhusust ja vähendada ravimitööstuse halduskoormust ning kasutada lihtsustatud ja ühtlustatud menetluste kaudu paremini ära pädevate asutuste ressursse, seejuures tagades samad ravimite kvaliteedi, tõhususe ja ohutuse standardid.

Käesolevate suunistega asendatakse 2013. aasta suunised, milles käsitletakse muudatuste eri kategooriate üksikasju, 24. novembri 2008. aasta määruse (EÜ) nr 1234/2008 (mis käsitleb inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist) II, IIa, III ja IV peatükis sätestatud menetluste toimimist ning kõnealuste menetluste kohaselt esitatavaid dokumente⁽⁶⁾ (edaspidi „2013. aasta suunised“).

Käesolevad suunised kajastavad muudatusi käsitlevas määruses 2024. aastal tehtud muudatusi ja neid kohaldatakse alates 15. jaanuarist 2026. Enne seda kuupäeva esitatavate dokumentide puhul tuleks järgida 2013. aasta suuniseid.

Käesolevaid suuniseid ajakohastatakse vastavalt muudatusi käsitleva määruse artiklile 4, võttes arvesse EMA soovitusi artiklis 5 osutatud ettenägemata muudatuste kohta, mis toovad kaasa muudatuste uue liigituse.

⁽¹⁾ Komisjoni 24. novembri 2008. aasta määrus (EÜ) nr 1234/2008, mis käsitleb inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist (ELT L 334, 12.12.2008, lk 7, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/oj>).

⁽²⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määrus (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa raviamet (ELT L 136, 30.4.2004, lk 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj>).

⁽³⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiiv 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj>).

⁽⁴⁾ Komisjoni 24. märtsi 2021. aasta delegeeritud määrus (EL) 2021/756, millega muudetakse määrust (EÜ) nr 1234/2008, mis käsitleb inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist (ELT L 162, 10.5.2021, lk 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2021/756/oj).

⁽⁵⁾ Komisjoni 11. märtsi 2024. aasta delegeeritud määrus (EL) 2024/1701, millega muudetakse määrust (EÜ) nr 1234/2008, mis käsitleb inimtervishoius kasutatavate ravimite müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist (ELT L, 2024/1701, 17.6.2024, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1701/oj>).

⁽⁶⁾ ELT C 223, 2.8.2013, lk 1.

Komisjon avaldab oma veebisaidil käesolevate suuniste elektroonilise versiooni, mis võib hõlmata muudatuste uusi liigitusi ja suuniste ajakohastamist.

Käesolevates suunistes kasutatud mõistete määratlused on sätestatud direktiivis 2001/83/EÜ, määruses (EÜ) nr 726/2004 ja muudatusi käsitlevas määruses.

Käesolevates suunistes kasutatakse järgmisi mõisteid:

„tsentraliseeritud menetlus“ – määruse (EÜ) nr 726/2004 kohane müügiloo andmise menetlus;

„vastastikuse tunnustamise menetlus“ ja „detsentraliseeritud menetlus“ – direktiivi 2001/83/EÜ 4. peatüki kohased müügiloo andmise menetlused;

„riiklik menetlus“ – liikmesriigi poolt direktiivi 2001/83/EÜ kohaselt müügiloo andmise menetlus, mis ei ole vastastikuse tunnustamise menetlus ega detsentraliseeritud menetlus;

„tsentraliseeritud müügiload“ – eespool osutatud tsentraliseeritud menetluse kaudu antud müügiload;

„riikliku müügilooa ravimid“ – ravimid, millel on eespool osutatud vastastikuse tunnustamise menetluse, detsentraliseeritud menetluse ja riikliku menetluse kaudu antud müügiload;

„vastastikuse tunnustamise menetlusega seotud muudatused“ – eespool osutatud direktiivi 2001/83/EÜ 4. peatüki kohaselt (nii vastastikuse tunnustamise menetluse kui ka detsentraliseeritud menetluse kaudu) antud müügilubade muutmise taotluste menetlused;

„asjaomane liikmesriik“ – liikmesriik, mille pädev asutus on väljastanud kõnealuse ravimi müügiloo, nagu on osutatud muudatusi käsitleva määruse artikli 2 punktis 6;

„asjaomased liikmesriigid“ – kõik asjaomased liikmesriigid, välja arvatud referentliikmesriik;

„liikmesriigi pädev asutus“ – liikmesriigi pädev asutus, kes on väljastanud müügiloo riikliku menetluse kaudu, nagu on osutatud muudatusi käsitleva määruse artikli 2 punktis 9;

„EMA“ – Euroopa Ravimiamet;

„asjaomane asutus“ – iga asjaomase liikmesriigi pädev asutus ja tsentraliseeritud müügilooa ravimite puhul EMA; ning

„referentasutus“ – superrühmitamise ja tööjaotuse menetluse kontekstis EMA, kui vähemalt üks asjaomastest müügilubadest on tsentraliseeritud müügiluba, ja muudel juhtudel liikmesriigi pädev asutus, mille on valinud müügiloo hoidja ja mis on andnud oma nõusoleku, või mille on valinud koordineerimisrühm, kui ükski liikmesriigi pädev asutus ei nõustu referentasutusena tegutsema.

2. MENETLUSJUHISED MUUDATUSTE KÄSITLEMISE KOHTA

Müügilubades sätestatakse tingimused, mille kohaselt võib vastavat ravimit ELis turustada. Müügiluba hõlmab järgmist:

- asjaomase asutuse otsus anda müügiluba (sh ravimi omaduste kokkuvõte ning võimalikud müügiluba mõjutavad tingimused, kohustused või piirangud, või märgistuse või pakendi infolehe muudatused, mis on seotud muudatustega ravimi omaduste kokkuvõttes); ning

- tehniline toimik, mis sisaldab müügiloa hoidja poolt vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 8 lõikele 3, artiklitele 9–11 ja I lisale, määruse (EÜ) nr 726/2004 artiklile 6 ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1394/2007 ⁽⁷⁾ artiklile 7 esitatud andmeid.

Muudatusi käsitlevas määruses on sätestatud müügiloa andmise otsuse ja tehnilise toimiku muutmise menetlused.

Märgistuse või pakendi infolehe muudatused, mis ei ole seotud ravimi omaduste kokkuvõttega, ei kuulu muudatusi käsitlevas määruses sätestatud menetluste kohaldamisalasse ja nende puhul tuleb järgida direktiivi 2001/83/EÜ artikli 61 lõikes 3 sätestatud menetlust.

Käesolevad suunised hõlmavad muudatusi käsitleva määruse artiklis 2 määratletud järgmisi muudatuste kategooriaid:

- IA tüübi vähemtähtsad muudatused,
- IB tüübi vähemtähtsad muudatused,
- II tüübi olulised muudatused,
- müügilubade laiendamised,
- kiireloomulised ohutuspiirangud.

Muudatustaotluse esitamine

Muudatustaotlus tuleb esitada elektrooniliselt eCTD vormingus ⁽⁸⁾ vastavalt asjaomase asutuse kehtestatud juhistele ja see peab sisaldama muudatusi käsitleva määruse IV lisas loetletud elemente, mis on esitatud vastavalt Euroopa Liidu ravimieeskirjade köite 2B „Teade taotlejale“ asjakohastele pealkirjadele ja nummerdusele (EU-CTD vorming) ⁽⁹⁾ järgmiselt:

- Kaaskiri.
- Täidetud ELi elektrooniline muudatustaotluse vorm (edaspidi „elektrooniline taotlusvorm“) (kättesaadav aadressil <https://esubmission.ema.europa.eu>), sealhulgas (i) asjaomaste müügilubade üksikasjad, (ii) kõigi esitatud üksikmuudatuste kirjeldus, (iii) käesolevate suuniste lisa, selle elektroonilise versiooni või muudatusi käsitleva määruse artikli 5 alusel välja antud soovitus kohane muudatuse kood ning (iv) vajaduse korral kinnitus selle kohta, et kõik dokumentatsioonile esitatavad nõuded on täidetud.
- Samuti tuleb esitada üksikasjalik olemasolev/kavandatav tabel kõigi taotluses sisalduvate muudatuste kohta. Kui muudatus tuleneb muust muudatusest või on muu muudatusega seotud, tuleb elektroonilise taotlusvormi vastavas jaotises esitada kõnealuste muudatuste omavahelise seose kirjeldus. Kui muudatust loetakse liigitamata muudatuseks, tuleb lisada üksikasjalik põhjendus selle esitamiseks IB tüübi vähemtähtsa muudatusena (või II tüübi olulise muudatusena müügiloa hoidja taotlusel muudatuse esitamisel). IA tüübi vähemtähtsa muudatuse korral tuleb esitada rakendamise kuupäev ja kinnitus selle kohta, et kõik tingimused on täidetud.

⁽⁷⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1394/2007, 13. november 2007, uudsete ravimite ning direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 324, 10.12.2007, lk 121, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2007/1394/oj>).

⁽⁸⁾ <https://esubmission.ema.europa.eu/ectd/index.html>.

⁽⁹⁾ EudraLex – 2. köide – Ravimialased õigusnormid, mis on seotud „Teatega taotlejatele“, ja reguleerivad suunised inimintervishoos kasutatavate ravimite kohta (https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en).

- Taotletavat muudatust põhjendavad asjakohased dokumendid või andmed, sh asjakohasel juhul käesolevate suuniste lisas nimetatud dokumendid. Kui muudatus mõjutab tsentraliseeritud müügiiloga ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust, pakendi infolehte või kaasnevaid kohustusi ja tingimusi, tuleb lisada asjakohases vormingus muudetud ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht (edaspidi „ravimiteave“). IA või IB tüübi vähemtähtsate muudatuste korral tuleb taotluse esitamise ajal esitada ka ravimiteabe tõlked. Kõigil muudel juhtudel tuleks need tsentraliseeritud menetluse korral esitada kohe pärast positiivse arvamuse saamist ja vastastikuse tunnustamise või detsentraliseeritud menetluse korral seitsme (7) päeva jooksul pärast menetluse lõppu. Kui muudatus mõjutab välis- ja esmapakendi või pakendi infolehe üldist kujundust ja loetavust, tuleb asjaomastele asutustele esitada maketid või näidised.
- Kui tegemist on mitut müügiluba puudutavate muudatuste (super-) rühmitamisega või tööjaotusmenetlusega, tuleb esitada ühine kaaskiri ning elektrooniline taotlusvorm koos täiendavate dokumentidega iga taotletud muudatuse kohta ja asjakohasel juhul muudetud ravimiteave iga asjaomase ravimi kohta. See võimaldab asjaomastel asutustel ajakohastada iga (super-) rühmitamise või tööjaotusmenetluse kuuluva müügiiloga toimikut asjakohase muudetud või uue teabega.
- Kui tegemist on pädeva asutuse nõutud muudatustega, mis tuleb teha uute andmete tõttu, näiteks vastavalt müügiiloga väljastamise järgsetele tingimustele või seoses ravimiohutuse järelevalvega seotud kohustustega, tuleb kaaskirjale lisada vastava nõudmise koopia.
- II tüübi olulise muudatuse või müügiiloga laiendamise korral tuleb asjakohasel juhul esitada kvaliteeti käsitlevate üldkokkuvõtete ning mittekliiniliste ja kliiniliste ülevaadete ajakohastatud versioon või lisand. Mittekliiniliste või kliiniliste uuringute aruannete esitamise korral (isegi kui aruandeid on ainult üks) tuleb 2. moodulisse lisada nende kokkuvõte.
- Müügiiloga laiendamise korral tuleb esitada kavandatava laiendamisega seotud tõendavad andmed. Juhised müügiiloga laiendamise korral nõutavate asjakohaste lisauuringute kohta on esitatud dokumendi „Teade taotlejale“ köite 2A 1. peatüki II lisas⁽¹⁰⁾. Lisaks tuleb esitada täielik 1. moodul koos põhjendustega 1. mooduli asjakohastes jaotistes nõutavate andmete või dokumentide puudumise kohta.

Täiendavad üksikasjad muudatustaotluste esitamise tehniliste nõuete kohta on esitatud EMA ja koordineerimisrühma (CMDh)⁽¹¹⁾ veebilehekülgedel.

Müügiiloga hoidja peab viivitamata esitama vastava muudatuse rakendamisega seonduva teabe, mida asjaomane asutus nõuab.

Kui muudatuste rühm koosneb eri tüüpi muudatustest, tuleb rühma esitamisel ja käsitlemisel lähtuda rühmas sisalduvast „kõrgeima“ kategooria muudatusest.

Kui see on põhjendatud, võivad EMA ja asjakohasel juhul CMDh avaldada teatavad juhud, mil omavahel seotud muudatusi aktsepteeritakse ühe muudatustaotluse raames ilma rühmitamiseta.

2.1. **IA tüübi vähemtähtsad muudatused**

Käesolevas jaotises selgitatakse muudatusi käsitleva määruse artiklite 7, 7a, 8, 11, 13a, 13d, 13e, 14, 17, 23 ja 24 kohaldamist IA tüübi vähemtähtsate muudatuste suhtes.

Muudatusi käsitlevas määruses ja käesolevate suuniste lisas on esitatud loetelu muudatustest, mida loetakse IA tüübi vähemtähtsateks muudatusteks.

⁽¹⁰⁾ https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf.

⁽¹¹⁾ Direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 31 osutatud koordineerimisrühma nimetatakse ka inimintervishoius kasutatavate ravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmaks (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures – Human (CMDh)).

Käesolevate suuniste lisas selgitatakse tingimusi, mis peavad olema täidetud, et muudatuse puhul saaks kohaldada IA tüübi teatamise menetlust, ja täpsustatakse, millistest IA tüübi vähemtähtsatest muudatustest tuleb pärast rakendamist viivitamata teatada.

2.1.1. IA tüübi vähemtähtsatest muudatustest teatamine

Pädevad asutused ei pea IA tüübi vähemtähtsaid muudatusi läbi vaatama enne nende rakendamist müügiloo hoidja poolt. Küll aga tuleb samaaegselt kõigile asjaomastele asutustele esitada IA tüübi vähemtähtsa muudatuse teade 12 kuu jooksul pärast muudatuse rakendamist.

IA tüübi vähemtähtsatest muudatustest, millest vastavalt käesolevate suuniste lisale tuleb viivitamata teatada, tuleb aga teada anda kohe pärast nende rakendamist, et tagada pidev järelevalve ravimi üle.

2.1.1.1. Muudatuste rühmitamine

Muudatusi käsitleva määruse artikli 7 lõike 2 ja artikli 13d lõike 2 (rühmitamist käsitlevad sätted) kohaselt võib müügiloo hoidja sama müügiloo puhul teatada mitmest IA tüübi vähemtähtsast muudatusest ühe teatega. Riikliku menetluse korral võib selline teade hõlmata ka üht või mitut identset IA tüübi vähemtähtsat muudatust mitme müügiloo puhul, mis on välja antud samas liikmesriigis.

Ilma asjaomaste asutuste heakskiiduta võib IA tüübi vähemtähtsaid muudatusi, millest ei ole kohustuslik viivitamata teatada (ainult ühe müügiloo puhul ja olenemata müügiloo menetlemise viisist), rühmitada ainult iga-aastase ajakohastamise raames, nagu on kirjeldatud allpool (vt jaotis 2.1.1.3).

2.1.1.2. Muudatuste superrühmitamine

Lisaks eeltoodule võib muudatusi käsitleva määruse artikli 7a kohaselt esitada mitme samale müügiloo hoidjale kuuluva müügiloo puhul IA tüübi vähemtähtsate muudatuste rühma ühe teatega, tingimusel et teatatud muudatused on kõigi asjaomaste müügilubade puhul identsed (superrühmitamine). Superrühmitamine on võimalik järgmistel juhtudel:

- üks või mitu käesolevate suuniste lisa peatükis E ja peatükis Q loetletud IA tüübi vähemtähtsat muudatust, millest teatatakse samaaegselt mitme müügiloo puhul, mis on antud välja mitmes liikmesriigis vastastikuse tunnustamise menetluse, detsentraliseeritud menetluse või riikliku menetluse kaudu;
- üks või mitu IA tüübi vähemtähtsat muudatust, millest teatatakse samaaegselt mitme müügiloo puhul, mis on antud välja vastastikuse tunnustamise menetluse või detsentraliseeritud menetluse kaudu, kusjuures referentliikmesriik on nende menetluste puhul sama;
- üks või mitu IA tüübi vähemtähtsat muudatust, millest teatatakse samaaegselt mitme müügiloo puhul, mis on antud välja tsentraliseeritud menetluse kaudu;
- üks või mitu IA tüübi muudatust, millest teatatakse samaaegselt mitme müügiloo puhul, mis on antud välja vastastikuse tunnustamise menetluse, detsentraliseeritud menetluse või riikliku menetluse kaudu mitmes liikmesriigis, tingimusel et referentasutus on pärast asjaomaste asutustega konsulteerimist kavandatud superrühmitamisega nõus.

Kogemuste kogunedes võidakse tulevikus määrata kindlaks täiendavaid juhtumeid; sel juhul esitatakse EMA ja CMDh veebilehekülgedel asjakohased tegevusjuhised.

2.1.1.3. IA tüübi vähemtähtsate muudatuste iga-aastane ajakohastamine, kui tegemist on muudatustega, millest ei ole kohustuslik viivitamata teatada

IA tüübi vähemtähtsaid muudatused, millest ei ole kohustuslik viivitamata teatada, kogutakse kokku ja esitatakse i) iga-aastase ajakohastamisena, ii) koos muud tüüpi muudatustega rühmitatuna (nagu on kirjeldatud suuniste jaotistes 2.2.1 ja 2.3.1) või iii) superrühma osana (nagu on kirjeldatud eespool jaotises 2.1.1.2). Juhul kui IA tüübi vähemtähtsaid muudatusi on rohkem kui üks, peab iga-aastane ajakohastamine vastama eespool esitatud rühmitamise või superrühmitamise tingimustele.

Asjaomane asutus võib erandkorras aktsepteerida ka üksikuid IA tüübi vähemtähtsaid muudatusi, võttes arvesse EMA ja CMDh veebilehekülgedel loetletud juhtumeid.

2.1.2. **IA tüübi vähemtähtsate muudatuste läbivaatamine vastastikuse tunnustamise menetluse ja riikliku menetluse raames**

Referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus vaatab IA tüübi vähemtähtsa muudatuse läbi 30 päeva jooksul alates selle saamisest.

Referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus teatab läbivaatamise tulemusest müügiloa hoidjale ja asjakohasel juhul asjaomastele liikmesriikidele 30 päeva jooksul. Juhul kui müügiloa kohaselt tuleb muuta müügiloa andmise otsust, ajakohastavad kõik asjaomased liikmesriigid müügiloa andmise otsust vastavalt heakskiidetud muudatusele kuue (6) kuu jooksul alates läbivaatamise tulemuse saamisest, tingimusel et asjaomastele liikmesriikidele on esitatud müügiloa muutmiseks vajalikud dokumendid.

Kui üks teade hõlmab mitut IA tüübi vähemtähtsat muudatust, teavitatakse müügiloa hoidjat sellest, millised muudatused on läbivaatamise tulemusel heaks kiidetud või tagasi lükatud. Müügiloa hoidja peab lõpetama tagasi lükatud muudatuste rakendamise.

2.1.3. **IA tüübi vähemtähtsate muudatuste läbivaatamine tsentraliseeritud menetluse raames**

EMA vaatab IA tüübi vähemtähtsa muudatuse läbi 30 päeva jooksul alates selle saamisest ja esitab raportööri IA tüübi vähemtähtsa muudatuse koopia üksnes teavitamise eesmärgil.

EMA teatab läbivaatamise tulemusest müügiloa hoidjale 30 päeva jooksul. Kui hindamise tulemus on positiivne ja komisjoni otsuses müügiloa andmise kohta tuleb teha muudatus, teavitab EMA sellest komisjoni ja saadab talle muudetud dokumentatsiooni. Sellistel juhtudel muudab komisjon müügiloa andmise otsust 12 kuu jooksul.

Kui üks teade hõlmab mitut IA tüübi vähemtähtsat muudatust, teavitab EMA müügiloa hoidjat selgelt sellest, millised muudatused on läbivaatamise tulemusel heaks kiidetud või tagasi lükatud. Müügiloa hoidja peab lõpetama tagasi lükatud muudatuste rakendamise.

2.2. **IB tüübi vähemtähtsad muudatused**

Käesolevas jaotises selgitatakse muudatusi käsitleva määruse artiklite 7, 9, 11, 13b, 13d, 13e, 15, 17, 23 ja 24 kohaldamist IB tüübi vähemtähtsate muudatuste suhtes.

Muudatusi käsitlevas määruses ja käesolevate suuniste lisas on esitatud loetelu muudatustest, mida loetakse IB tüübi vähemtähtsateks muudatusteks. Sellistest vähemtähtsatest muudatustest tuleb enne rakendamist teatada. Pärast kinnitamist, et teade on nõuetekohane, ja menetluse alustamise teavitust peab müügiloa hoidja enne muudatuse rakendamist ootama 30 päeva, veendumaks, et asjaomased asutused on teate heaks kiitnud.

2.2.1. **IB tüübi vähemtähtsatest muudatustest teatamine**

Müügiloa hoidja peab esitama IB tüübi vähemtähtsate muudatuste teated samaaegselt kõigile asjaomastele asutustele.

2.2.1.1. *Muudatuste rühmitamine*

Müügiloa hoidja võib ühe teatega hõlmata mitu IB tüübi vähemtähtsat muudatust, mis on seotud sama müügiloaga, või koos ühe või mitme IB tüübi vähemtähtsa muudatusega teatada muudest vähemtähtsatest muudatustest, mis on seotud sama müügiloaga, kui tegemist on ühega muudatusi käsitleva määruse III lisas loetletud juhtumitest või kui selles on eelnevalt kokku lepitud referentliikmesriigiga, liikmesriigi pädeva asutusega või EMAg (vastavalt asjakohasusele).

Riikliku menetluse kaudu heakskiidetud ravimite puhul võib loaomanik samuti ühe teatega hõlmata mitu IB tüübi vähemtähtsat muudatust, mis mõjutavad ühes liikmesriigis mitut müügiluba, või teatada ühest või mitmest IB tüübi vähemtähtsast muudatusest koos teiste vähemtähtsate muudatustega, mis mõjutavad ühes liikmesriigis mitut müügiluba, tingimusel et (i) kõigis asjaomastes müügilubades tehakse samad muudatused, (ii) liikmesriigi pädevale asutusele esitatakse muudatused samaaegselt ja (iii) pädev asutus on selliseks rühmitamiseks eelnevalt andnud nõusoleku.

2.2.1.2. Tööjaotus

Kui sama IB tüübi vähemtähtis muudatus või sama vähemtähtsate muudatuste rühm (nagu eespool selgitatud) mõjutab sama müügiloa hoidja mitut müügiluba, peab müügiloa hoidja esitama sellised muudatused ühes taotluses, et võimaldada tööjaotust (tööjaotuse kohta vt 3. jagu). Kui teave on esitatud ühe või mitme muudatuse kohta, kuid ei hõlma kõiki samale loaomanikule kuuluvaid mõjutatud müügilube, ei saa taotlust menetleda tööjaotusena ning loaomanik peab esitatud taotlust muutma.

2.2.2. IB tüübi muudatuste läbivaatamine vastastikuse tunnustamise menetluse ja riikliku menetluse raames

Teateid IB tüübi vähemtähtsa muudatuse kohta käsitletakse järgmiselt:

Enne menetluse alustamist kontrollib referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus (vastavalt kohaldatavusele) seitsme (7) päeva jooksul, kas taotletavat muudatust saab pidada IB tüübi vähemtähtsaks muudatuseks ja kas teade vastab nõuetele (edaspidi „valideerimine“).

Kui taotletavat muudatust ei peeta või ei liigitata käesolevate suuniste (sh suuniste ajakohastatud elektroonilise versiooni) lisa kohaselt või muudatusi käsitleva määruse artikli 5 alusel välja antud soovitusel kohaselt IB tüübi vähemtähtsaks muudatuseks ning referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus (vastavalt kohaldatavusele) leiab, et sellel võib olla oluline mõju ravimi kvaliteedile, ohutusele või tõhususele, teatatakse sellest viivitamata müügiloa hoidjale ja asjaomastele liikmesriikidele. Sellisel juhul palutakse müügiloa hoidjal oma taotlust muuta ja täiendada vastavalt II tüübi olulise muudatuse suhtes kohaldatavatele nõuetele. Kui kätte on saadud nõuetele vastav muudetud muudatustaotlus, alustatakse II tüübi muudatuse hindamismenetlust (vt jaotis 2.3.2).

Kui referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus (vastavalt kohaldatavusele) leiab, et taotletavat muudatust saab pidada IB tüübi vähemtähtsaks muudatuseks, teatatakse müügiloa hoidjale valideerimise tulemusest ja menetluse algusest.

Pädev asutus teavitab müügiloa hoidjat menetluse tulemusest 30 päeva jooksul pärast nõuetekohase teate kättesaamise kinnitamist ja menetluse algusest teatamist. Kui pädev asutus ei teavita müügiloa hoidjat menetluse tulemusest 30 päeva jooksul pärast menetluse algust, loetakse teade heaks kiidetuks.

Negatiivse tulemuse korral võidakse müügiloa hoidjal paluda teadet 30 päeva jooksul muuta, võttes arvesse negatiivse tulemuse põhjuseid. Kui müügiloa hoidja seda ei tee, loetakse muudatus tagasi lükatuks.

Referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus (vastavalt kohaldatavusele) teavitab müügiloa hoidjat muudatuse heakskiitmisest või tagasilükkamisest, sealhulgas negatiivse tulemuse põhjustest, 30 päeva jooksul pärast muudetud teate kättesaamist. Asjakohasel juhul teavitatakse sellest ka asjaomaseid liikmesriike.

Kui ühe teate raames on esitatud rühm vähemtähtsaid muudatusi, teavitab referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus (vastavalt kohaldatavusele) müügiloa hoidjat ja asjaomaseid liikmesriike sellest, millised muudatused on heaks kiidetud või tagasi lükatud. Menetluse ajal, enne kui referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus on läbivaatamise lõpule viinud, võib müügiloa hoidja muudatuste rühma kuuluvaid üksikuid muudatusi tagasi võtta.

Vajaduse korral muudavad asjaomased asutused müügiluba kuue (6) kuu jooksul pärast menetluse lõpetamist. Heakskiidetud IB tüübi vähemtähtsaid muudatusi võib siiski rakendada enne müügiloa muutmist.

2.2.3. IB tüübi vähemtähtsate muudatuste läbivaatamine tsentraliseeritud menetluse raames

EMA käsitleb IB tüübi vähemtähtsaid muudatusi järgmiselt:

Enne menetluse alustamist kontrollib EMA seitsme (7) päeva jooksul, kas taotletavat muudatust saab pidada IB tüübi vähemtähtsaks muudatuseks ja kas teade vastab nõuetele („valideerimine“).

Kui taotletavat muudatust ei peeta või ei liigitata käesolevate suuniste (sh suuniste ajakohastatud elektroonilise versiooni) lisa kohaselt või muudatusi käsitleva määruse artikli 5 alusel välja antud soovitusel kohaselt IB tüübi vähemtähtsaks muudatuseks ning EMA leiab, et sellel võib olla oluline mõju ravimi kvaliteedile, ohutusele või tõhususele, teavitatakse müügiloa hoidjat negatiivsest tulemusest. Sellisel juhul palutakse müügiloa hoidjal oma taotlust muuta ja täiendada vastavalt II tüübi olulise muudatuse suhtes kohaldatavatele nõuetele. Kui kätte on saadud nõuetele vastav muudetud muudatustaotlus, alustatakse II tüübi muudatuse hindamismenetlust (vt jaotis 2.3.5).

Kui EMA leiab, et taotletavat muudatust saab pidada IB tüübi vähemtähtsaks muudatuseks, teatatakse müügiloa hoidjale valideerimise tulemusest ja menetluse algusest.

IB tüübi vähemtähtsa muudatuse teate hindamisse kaasatakse raportöör.

EMA teavitab müügiloa hoidjat menetluse tulemusest 30 päeva jooksul pärast nõuetekohase teate kättesaamise kinnitamist ja menetluse algusest teatamist. Kui EMA ei teavita müügiloa hoidjat menetluse tulemusest 30 päeva jooksul pärast menetluse algust, loetakse teade heaks kiidetuks.

Negatiivse tulemuse korral võidakse müügiloa hoidjal paluda teadet 30 päeva jooksul muuta ja võtta arvesse negatiivse tulemuse põhjuseid. Kui müügiloa hoidja teadet 30 päeva jooksul nõuetekohaselt ei muuda, lükatakse teade tagasi.

EMA teavitab müügiloa hoidjat 30 päeva jooksul pärast muudetud teate kättesaamist, kas muudatus on heaks kiidetud või tagasi lükatud (sealhulgas negatiivse tulemuse põhjustest).

Kui üks teade hõlmab vähemtähtsate muudatuste rühma, teavitab EMA müügiloa hoidjat sellest, millised muudatused on heaks kiidetud või tagasi lükatud. Menetluse ajal, enne kui EMA on hindamise lõpule viinud, võib müügiloa hoidja muudatuste rühma kuuluvaid üksikuid muudatusi tagasi võtta.

Kui EMA arvamus on positiivne ja muudatus mõjutab müügiloa andmist käsitleva komisjoni otsuse tingimusi, teavitab EMA sellest komisjoni ja saadab talle asjakohase dokumentatsiooni. Komisjon muudab vajaduse korral müügiluba 12 kuu jooksul. Heakskiidetud IB tüübi vähemtähtsat muudatust võib siiski rakendada enne müügiloa andmist käsitleva komisjoni otsuse muutmist. Heakskiidetud muudatused kajastatakse komisjoni otsuse tegemise vajadust tingiva käimasoleva või edaspidise regulatiivse menetluse lisades.

2.3. II tüübi olulised muudatused

Käesolevas jaotises selgitatakse muudatusi käsitleva määruse artiklite 7, 10, 11, 13, 13c, 13d, 13e, 16, 17, 23 ja 24 kohaldamist II tüübi oluliste muudatuste suhtes.

Muudatusi käsitlevas määruses ja käesolevate suuniste lisas on esitatud loetelu muudatustest, mida loetakse II tüübi olulisteks muudatusteks. Need olulised muudatused peavad enne nende rakendamist olema heaks kiidetud asjaomaste pädevate asutuse poolt.

2.3.1. II tüübi oluliste muudatuste taotlemine

Müügiloa hoidja peab esitama II tüübi oluliste muudatuste taotlused samaaegselt kõigile asjaomastele asutustele.

2.3.1.1. Muudatuste rühmitamine

Müügiloa hoidja võib ühe taotlusega hõlmata mitu II tüübi olulist muudatust, mis on seotud sama müügiloaga, või koos ühe või mitme II tüübi olulise muudatusega teatada muudest vähemtähtsatest muudatustest, mis on seotud sama müügiloaga, kui tegemist on ühega muudatusi käsitleva määruse III lisas loetletud juhtumitest või kui selles on eelnevalt kokku lepitud referentliikmesriigiga, liikmesriigi pädeva asutusega või EMAGA (vastavalt asjakohasusele).

Riikliku menetluse kaudu heakskiidetud ravimite puhul võib loaomanik samuti ühe teatega hõlmata mitu II tüübi olulist muudatust, mis mõjutavad ühes liikmesriigis mitut müügiluba, või teatada ühest või mitmest II tüübi olulisest muudatusest koos muude vähemtähtsate muudatustega, mis mõjutavad ühes liikmesriigis mitut müügiluba, tingimusel et i) kõigis asjaomastes müügilubades tehakse samad muudatused, ii) liikmesriigi pädevale asutusele esitatakse muudatused samaaegselt ja iii) pädev asutus on selliseks rühmitamiseks eelnevalt andnud nõusoleku.

2.3.1.2. Tööjaotus

Kui sama II tüübi oluline muudatus või sama muudatuste rühm (nagu eespool selgitatud) mõjutab sama müügiloa hoidja mitut müügiluba, peab müügiloa hoidja esitama sellised muudatused ühes taotluses, et võimaldada tööjaotust (tööjaotuse kohta vt 3. jaotis). Kui taotlus on esitatud ühe või mitme muudatuse kohta, kuid ei hõlma kõiki samale loaomanikule kuuluvaid mõjutatud müügilube, ei saa taotlust menetleda tööjaotusena ning loaomanik peab esitatud taotlust muutma.

2.3.2. II tüübi oluliste muudatuste hindamine vastastikuse tunnustamise menetluse ja riikliku menetluse raames

II tüübi muudatuse taotlusi käsitletakse järgmiselt:

Enne menetluse alustamist kinnitab referentliikmesriik või liikmesriigi pädev asutus II tüübi olulise muudatuse nõuetekohase taotluse kättesaamist. Enne menetluse alustamist teavitatakse müügiloa hoidjat ja asjakohasel juhul asjaomaseid liikmesriike ka menetluse ajakavast.

Vastastikuse tunnustamise menetluse korral koostab referentliikmesriik esitatud ajakava kohaselt taotluse kohta esialgse hindamisaruande ja otsuse. Seejärel edastatakse need teavitamise eesmärgil müügiloa hoidjale ja asjaomastele liikmesriikidele, kes saavad oma märkused referentliikmesriigile ajakavas sätestatud tähtaja jooksul.

Menetluse käigus võib referentliikmesriik või asjakohasel juhul liikmesriigi pädev asutus paluda müügiloa hoidjal esitada lisateavet; sellisel juhul peatatakse menetlus kuni teabe saamiseni.

2.3.3. Vastastikuse tunnustamise menetluse raames II tüübi muudatuste hindamise tulemus

Pärast müügiloa hoidja vastuse saamist viib referentliikmesriik esialgse hindamisaruande koostamise lõpule ja saadab selle märkuste tegemiseks asjaomastele liikmesriikidele ning teavitamise eesmärgil loaomanikule.

30 päeva jooksul pärast hindamisaruande ja otsuse saamist kinnitavad asjaomased liikmesriigid otsuse ja teavitavad sellest referentliikmesriiki, välja arvatud juhul, kui mõni asjaomane liikmesriik tuvastab võimaliku tõsise ohu rahvatervisele, mille tõttu ta ei saa seda teha. Kõnealune liikmesriik peab referentliikmesriiki 30 päeva jooksul sellest teavitama ja oma seisukohta üksikasjalikult põhjendama.

Seejärel suunab referentliikmesriik taotluse koordineerimisrühmale, et lahkarvamuse suhtes kohaldataks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõikeid 3, 4 ja 5, ning teatab sellest müügiloa hoidjale ja asjaomastele liikmesriikidele. Müügiloa hoidjal ei ole õigust suunamist algetada.

Kui koordineerimisrühmale suunatakse taotlus rühmitatud muudatuste kohta, mis sisaldab vähemalt ühte II tüübi olulist muudatust, peatatakse suunamismenetlusega hõlmamata muudatuste kohta otsuse tegemine kuni suunamismenetluse lõpuleviimiseni. Sama kehtib direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 32–34 alusel iniminterviuhoidis kasutatavate ravimite komiteele (edaspidi „komitee“) suunatud juhtumite puhul. Koordineerimisrühm ja asjakohasel juhul komitee käsitlevad siiski ainult neid muudatusi, mille puhul on kindlaks tehtud võimalik tõsine oht inimeste tervisele, st mitte kogu muudatuste rühma.

Referentliikmesriik teavitab müügiloa hoidjat ja asjaomaseid liikmesriike muudatuse heakskiitmisest või tagasilükkamisest, sealhulgas negatiivse tulemuse põhjustest.

Kui ühe taotluse raames on esitatud mitu II tüübi olulist muudatust või II tüübi oluliste muudatuste rühm koos vähemtähtsate muudatustega, teavitab referentliikmesriik müügiloa hoidjat ja asjaomaseid liikmesriike sellest, millised muudatused on heaks kiidetud või tagasi lükatud. Menetluse ajal, enne kui referentliikmesriik on menetluse lõpule viinud, võib müügiloa hoidja muudatuste rühma kuuluvaid üksikuid muudatusi tagasi võtta.

Heakskiidetud II tüübi olulisi muudatusi võib rakendada 30 päeva möödudes päevast, mil referentliikmesriik teatab müügiloa hoidjale muudatuste heakskiitmisest, tingimusel, et asjaomasele liikmesriigile on esitatud müügiloa muutmiseks vajalikud dokumendid. Juhul kui taotlus on hindamiseks edasi suunatud, ei tohi muudatust rakendada enne, kui suunamismenetluse tulemusel jõutakse järeldusele muudatuse heakskiitmise kohta. Neid rühma kuuluvaid muudatusi, mida suunamismenetlus ei hõlma, võib siiski rakendada, kui referentliikmesriik on need heaks kiitnud.

Pärast muudatuste heakskiitmist muudavad asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused vajaduse korral muudatuste kajastamiseks kahe kuu jooksul müügiluba, tingimusel et asjaomastele liikmesriikidele on esitatud müügiloa muutmiseks vajalikud dokumendid.

Ohutusküsimustega seotud muudatused tuleb rakendada viivitamata.

2.3.4. Riikliku menetluse raames II tüübi oluliste muudatuste hindamise tulemus

Pärast müügiloa hoidja vastuse saamist teeb liikmesriigi pädev asutus taotluse kohta lõpliku otsuse ja teavitab müügiloa hoidjat muudatuse heakskiitmisest või tagasilükkamisest, sealhulgas negatiivse tulemuse põhjustest.

Kui ühe taotluse raames on esitatud mitu II tüübi olulist muudatust või II tüübi oluliste muudatuste rühm koos vähemtähtsate muudatustega, teavitab liikmesriigi pädev asutus müügiloa hoidjat sellest, millised muudatused on heaks kiidetud või tagasi lükatud. Menetluse ajal, enne kui liikmesriigi pädev asutus on hindamise lõpule viinud, võib müügiloa hoidja muudatuste rühma kuuluvaid üksikuid muudatusi tagasi võtta.

Pärast muudatuse heakskiitmist muudab liikmesriigi pädev asutus vajaduse korral muudatuse kajastamiseks kahe kuu jooksul müügiluba, tingimusel et ta on saanud müügiloa muutmiseks vajalikud dokumendid.

Heakskiidetud II tüübi olulist muudatust võib rakendada pärast seda, kui müügiloa hoidjale on teatatud muudatuse heakskiitmisest, tingimusel, et müügiloa muutmiseks vajalikud dokumendid on esitatud.

Ohutusküsimustega seotud muudatused tuleb rakendada viivitamata.

2.3.5. II tüübi oluliste muudatuste hindamine tsentraliseeritud menetluse raames

EMA käsitleb II tüübi muudatuse taotlusi järgmiselt:

Enne menetluse alustamist kinnitab EMA II tüübi olulise muudatuse nõuetekohase taotluse kättesaamist. Menetluse alguses teavitatakse müügiloo hoidjat menetluse ajakavast.

EMA koostab taotluse kohta hindamisaruande ja arvamuse. Menetluse käigus võib EMA paluda müügiloo hoidjal esitada lisateavet; sellisel juhul peatatakse menetlus kuni teabe saamiseni.

Komitee poolt vastuse hindamise kestus sõltub esitatavate andmete keerukusest ja hulgast. Hindamise ajakava esitatakse EMA veebileheküljel.

Komitee või müügiloo hoidja nõudel võidakse vajaduse korral korraldada suuliste selgituste andmine.

2.3.6. Tsentraliseeritud menetluse raames II tüübi oluliste muudatuste hindamise tulemus

Pärast arvamuse vastuvõtmist teavitab EMA müügiloo hoidjat 15 päeva jooksul sellest, kas arvamus on positiivne või negatiivne, sealhulgas negatiivse arvamuse põhjustest.

Kui ühe taotluse raames on esitatud mitu II tüübi olulist muudatust või II tüübi oluliste muudatuste rühm koos vähemtähtsate muudatustega, annab EMA välja arvamuse menetluse tulemuse kohta. Arvamus esitatakse loetelu muudatustest, mida heaks ei kiideta. Menetluse ajal, enne kui EMA on arvamuse vastu võtnud, võib müügiloo hoidja muudatuste rühma kuuluvaid üksikuid muudatusi tagasi võtta.

Määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 9 lõikes 2 sätestatud läbivaatamismenetlust kohaldatakse ka II tüübi olulisi muudatusi käsitlevate arvamuste suhtes.

Kui EMA arvamus on positiivne ja muudatus mõjutab müügiloo andmist käsitleva komisjoni otsuse tingimusi, teavitab EMA komisjoni oma arvamusest ja selle põhjustest ning saadab komisjonile müügiloo muutmiseks vajalikud dokumendid.

Muudatusi käsitleva määruse artikli 23 lõikes 1a osutatud juhtudel muudab komisjon müügiluba kahe kuu jooksul pärast arvamuse ja asjakohase teabe saamist.

Muude muudatuste korral muudab komisjon müügiloo andmise otsust 12 kuu jooksul.

Heakskiidetud II tüübi olulist muudatust, mille puhul tuleb kahe kuu jooksul muuta müügiloo andmist käsitlevat komisjoni otsust, võib rakendada alles pärast seda, kui müügiloo hoidjale on komisjoni otsusest teatatud. Kui komisjoni otsust, millega müügiluba anti, ei ole vaja kahe kuu jooksul muuta, või kui heakskiidetud muudatus ei mõjuta selles otsuses esitatud tingimusi, võib muudatust rakendada kohe, kui EMA on müügiloo hoidjat teavitanud oma positiivsest arvamusest.

Ohutusküsimustega seotud muudatused tuleb rakendada viivitamata.

2.4. Müügiloo laiendamine

Muudatusi käsitleva määruse I lisas on sätestatud loetelu muudatustest, mida peetakse müügiloo laiendamiseks. Muudatusi käsitleva määruse artikli 19 kohaselt kasutatakse müügiloo laiendamise taotluse hindamisel sama menetlust, mille kohaselt taotlusega seotud esmane müügiluba väljastati. Laiendamine võib tähendada kas uue müügiloo andmist või laiendamise lisamist esmasele müügilooale.

Müügiloo hoidja peab esitama müügiloo laiendamise taotlused samaaegselt kõigile asjaomastele asutustele.

Müügiloa hoidja võib ühe taotlusega hõlmata mitut müügiloa laiendamist või koos ühe või mitme laiendamisega teatada ühest või mitmest muust muudatusest, mis on seotud sama müügiloaga, kui tegemist on ühega muudatusi käsitleva määruse III lisas loetletud juhtumitest või kui selles on eelnevalt kokku lepitud referentliikmesriigiga, liikmesriigi pädeva asutusega või EMAg (vastavalt kohaldatavusele). Tööjaotuse võimalust ei ole müügiloa laiendamise taotluste puhuks muudatusi käsitlevas määruses ette nähtud.

2.5. Inimeste gripi ja inimeste koroonaviiruse vaktsiinide iga-aastane ajakohastamine

Käesolevas jaotises antakse juhiseid muudatusi käsitleva määruse artiklite 12, 13f ja 18 kohaldamiseks inimeste gripi vaktsiinide iga-aastasel ajakohastamisel.

Inimeste gripi vaktsiini toimeainetes tehtavate iga-aastaste muudatuste suhtes kohaldatakse spetsiaalset muudatuse kiirmenetlust, et inimeste gripi vaktsiini igal aastal ajakohastada ja et rakendada ELi soovitud vaktsiini koostise kohta inimeste gripi eelseisva hooaja viirustüvede puhul.

Inimeste gripi vaktsiini kõikide muude muudatuste puhul kohaldatakse käesolevate suuniste teistes jaotistes kirjeldatud muudatusmenetlusi.

Kiirmenetlus koosneb kahest etapist. Esimeses etapis hinnatakse halduselemente ja kvaliteediandmeid, nagu ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus, pakendi infoleht ning dokumendid keemiliste, farmakoloogiliste ja bioloogiliste andmete kohta. Teises etapis hinnatakse võimalikke täiendavaid andmeid.

Müügiloa hoidjatel soovitatakse enne iga-aastaste ajakohastuste esitamist pidada eelnevalt nõu referentliikmesriigiga, liikmesriigi pädeva asutusega või EMAg (vastavalt asjakohasusele).

Vajaduse korral kehtestab EMA inimeste koroonaviiruse vaktsiinide iga-aastase ajakohastamise menetluse. Kõnealune menetlus hakkab kehtima pärast vastava teadaande avaldamist EMA veebileheküljel. Teadaandes esitatakse ka menetluse üksikasjad, sealhulgas taotluse esitamise tähtaeg.

Inimeste gripi ja koroonaviiruse vaktsiine võib ajakohastada ka väljaspool iga-aastast menetlust. Sellistel juhtudel tuleb eelnevalt võtta ühendust asjaomase asutusega, et arutada edasist tegevust, esitatavaid andmeid (sealhulgas 3. mooduli ülesehitust ja sisu) ning ajakava.

Lisaks on muudatusi käsitleva määruse artiklis 21 ette nähtud spetsiaalne kiirmenetlus inimeste gripi või inimeste koroonaviiruse pandeemiade puhuks, mida komisjon on kinnitanud vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EL) 2022/2371⁽¹²⁾ (vt jaotis 2.6).

2.5.1. Inimeste gripi vaktsiini iga-aastaseks ajakohastamiseks muudatustaotluse esitamine

Muudatustaotlused, mis käsitlevad toimeainete muutmist inimeste gripi vaktsiinide iga-aastase ajakohastamise käigus, tuleb esitada referentliikmesriigile ja kõikidele asjaomastele liikmesriikidele, liikmesriigi pädevale asutusele või EMA-le (vastavalt asjakohasusele).

2.5.2. Inimeste gripi vaktsiini iga-aastase ajakohastamisega seotud muudatuste hindamine vastastikuse tunnustamise menetluse raames

Referentliikmesriik käsitleb iga-aastase ajakohastamise taotlusi järgmiselt:

Referentliikmesriik kinnitab seitsme (7) päeva jooksul, et on nõuetekohase muudatustaotluse kätte saanud, ning teavitab müügiloa hoidjat ja asjaomaseid liikmesriike menetluse alustamisest.

⁽¹²⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 23. novembri 2022. aasta määrus (EL) 2022/2371, milles käsitletakse tõsiseid piiriüleseid terviseohtusid ja millega tunnustatakse kehtetuks otsus nr 1082/2013/EL (ELT L 314, 6.12.2022, lk 26, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2022/2371/oj>).

Referentliikmesriik koostab taotluse kohta hindamisaruande ja otsuse, võttes esmalt arvesse halduslikke ja kvaliteediandmeid. Vastavalt muudatusi käsitlevale määrusele peab referentliikmesriik saatma hinnangu ja otsuse kavandi 45 päeva jooksul. Selleks et jääks piisavalt aega täiendavate andmete (nt kliiniliste ja stabiilsusandmete) hindamiseks, eeldatakse, et referentliikmesriik viib halduslike ja kvaliteediandmete hindamise lõpule 30 päeva jooksul pärast nõuetekohase taotluse saamist.

Referentliikmesriik võib paluda müügiloa hoidjal esitada lisateavet, näiteks kliinilisi või stabiilsusandmeid; sellisel juhul teavitab ta asjaomaseid liikmesriike. Kui müügiloa hoidjale on saadetud lisateabe esitamise taotlus, peatatakse menetlus kuni taotletud teabe saamiseni.

Seejärel saadab referentliikmesriik oma hindamisaruande ja otsuse kavandi asjaomastele liikmesriikidele. Pärast nende dokumentide saamist võtavad asjaomased liikmesriigid 12 päeva jooksul vastu otsuse ning teavitavad sellest müügiloa hoidjat ja referentliikmesriiki.

2.5.3. **Inimeste gripi vaktsiini iga-aastase ajakohastamisega seotud muudatuste hindamine riikliku menetluse raames**

Liikmesriigi pädev asutus käsitleb inimeste gripi vaktsiinide iga-aastase muutmise taotlusi järgmiselt:

Liikmesriigi pädev asutus kinnitab, et on saanud kätte nõuetekohase taotluse inimeste gripi vaktsiini iga-aastaseks muutmiseks, ja teavitab sellest müügiloa hoidjat.

Hindamisperioodi jooksul võib liikmesriigi pädev asutus paluda müügiloa hoidjal esitada lisateavet, näiteks kliinilisi ja stabiilsusandmeid; sellisel juhul peatatakse menetlus kuni taotletud teabe saamiseni.

Pärast nõuetekohase taotluse saamist viib liikmesriigi pädev asutus 45 päeva jooksul hindamise lõpule ja koostab taotluse kohta otsuse ning teavitab müügiloa hoidjat muudatuse heakskiitmisest või tagasilükkamisest, sealhulgas negatiivse tulemuse põhjustest.

2.5.4. **Inimeste gripi ja inimeste koroonaviiruse vaktsiinide iga-aastase ajakohastamisega seotud muudatuste hindamine tsentraliseeritud menetluse raames**

EMA käsitleb inimeste gripi vaktsiinide iga-aastase ajakohastamise taotlusi järgmiselt:

EMA kinnitab seitsme päeva jooksul, et on saanud kätte nõuetekohase taotluse inimeste gripi vaktsiini iga-aastaseks muutmiseks, ja teavitab müügiloa hoidjat menetluse alustamisest.

EMA hindab taotlust kuni 55 päeva jooksul alates menetluse alustamisest. Ta koostab taotluse kohta hindamisaruande ja arvamuse. EMA võib paluda müügiloa hoidjal esitada lisateavet, näiteks kliinilisi ja stabiilsusandmeid; sellisel juhul peatatakse menetlus kuni taotletud teabe saamiseni.

Vajaduse korral võib komisjon EMA arvamuse põhjal muuta müügiloa andmise otsust.

Sama menetlust võib rakendada inimeste koroonaviiruse vaktsiini puhul, kui EMA veebileheküljel on avaldatud vastav teadaanne. Teadaandes esitatakse ka menetluse üksikasjad, sealhulgas taotlemise ajakava. Sellise erimenetluse puudumisel peaks inimeste koroonaviiruse vaktsiini ajakohastamise menetlemine toimuma vastavalt jaotisele 2.6.

2.6. **Inimeste vaktsiinid potentsiaalse või kinnitatud rahvatervise hädaolukorra lahendamiseks liidus**

Muudatusi käsitleva määruse I ja II lisa kohaselt võib ajakohastada inimeste gripi vaktsiinide, koroonaviiruse vaktsiinide ja muude Euroopa Liidus rahvatervise hädaolukorda lahendada võivate müügiloaga vaktsiinide toimeaineid.

II lisa kohaselt liigitatakse sellised muudatused II tüübi olulisteks muudatusteks.

müügiloa hoidjatel soovitatakse enne selliste muudatuste esitamist võtta ühendust EMAGA või asjakohasel juhul referentliikmesriigiga või liikmesriigi pädeva asutusega, et arutada toimeaine muutmise vajadust, võttes arvesse (i) epidemioloogilist olukorda, (ii) kiireloomulisust, (iii) esitatavaid andmeid (sealhulgas 3. mooduli ülesehitust) ning (iv) ajakava.

Inimeste gripi vaktsiinide, koroonaviiruse vaktsiinide või muude liidus rahvatervise hädaolukorda lahendada võivate müügiloaga vaktsiinide kõiki muid muudatusi, mis ei ole otseselt seotud toimeaine muutmise, käsitletakse käesolevate suuniste muudes jaotistes kirjeldatud asjakohaste muudatusmenetluste raames. Koroonaviiruse vaktsiinide või muude liidus rahvatervise hädaolukorda lahendada võivate, inimestele ette nähtud vaktsiinide puhul võib olla lubatav lisada uus toimeaine samale müügiloale, kui asjaomased asutused on sellega nõus. Selle tulemusena võivad samaaegselt eksisteerida vaktsiini eri versioonid (nt erinevad serotüübid, tüved, antigeenid või kodeerimisjärjestused või serotüüpide, tüvede, antigeenide või kodeerimisjärjestuste kombinatsioonid).

Selleks et tagada vaktsiini versioonide eristamine ning hõlbustada jälgitavust ja ravimiohutuse järelevalvet, peab müügiloa hoidja lisama väljamõeldud nimetusele täpsustused või lühendid. Lisaks on eri versioonide samaaegse olemasolu korral äärmiselt oluline tagada vaktsiini eri versioonide pakendite eristatavus.

Vastavalt muudatusi käsitleva määruse artiklile 21 võib asjaomane asutus komisjoni poolt määruse (EL) 2022/2371 kohaselt kinnitatud rahvatervise hädaolukorras, kui puuduvad teatavad ravimialased, kliinilised või muud kui kliinilised andmed, kiita erandkorras ja ajutiselt heaks rahvatervise hädaolukorda põhjustavale patogeenile suunatud, inimestele ette nähtud vaktsiini müügiloa muudatuse.

2.7. **Kiireloomulised ohutuspiirangud**

Muudatusi käsitleva määruse artikli 22 kohaselt võib müügiloa hoidja juhul, kui ravimi puhul esineb oht rahvatervisele, rakendada ajutisi „kiireloomulisi ohutuspiiranguid“.

See tähendab, et ravimi ohutut kasutamist mõjutava uue teabe tõttu tehakse müügiloa tingimustes ajutisi muudatusi. Seejärel tuleb need kiireloomulised muudatused kehtestada müügiloa vastava muutmiseks.

Müügiloa hoidja peab rakendatavatest piirangutest viivitamata teavitama kõiki asjaomaseid asutusi.

Kui asjaomane asutus ei ole 24 tunni jooksul pärast teabe saamist esitanud vastuväiteid, loetakse kiireloomulised ohutuspiirangud heakskiidetuks. Ohutuspiiranguid tuleb rakendada tähtaja jooksul, milles lepivad kokku referentliikmesriik, liikmesriigi pädev asutus või EMA (vastavalt asjakohasusele) ja müügiloa hoidja.

Ravimitega seotud ohu korral rahvatervisele võib ka komisjon kehtestada kiireloomulisi ohutuspiiranguid tsentraliseeritud müügiloaga ravimite suhtes; samuti võivad kiireloomulisi ohutuspiiranguid kehtestada liikmesriikide asjaomased asutused.

Müügiloa hoidja peab võimalikult kiiresti, kuid hiljemalt 15 päeva jooksul, esitama vastava muudatustaotluse, mis on seotud kiireloomuliste ohutuspiirangutega, olenemata sellest, kas neid taotleb müügiloa hoidja või need on kehtestanud komisjon või liikmesriigi pädev asutus.

2.8. *Pediaatrias kasutatavate ravimite määrusele vastavuse kinnitus*

Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määruses (EÜ) nr 1901/2006 pediaatrias kasutatavate ravimite kohta ⁽¹³⁾ (edaspidi „pediaatriamäärus“) on ette nähtud järgmised soodustused, kui pediaatrilise uuringu programmi lõpuleviimisel on esitatud vastavuse kinnitus ja uuringutulemused on lisatud ravimiteabesse:

- pediaatriamääruse artikli 36 lõike 1 kohaselt on täiendava kaitse tunnistuse omanikul õigus Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruses (EÜ) nr 469/2009 ⁽¹⁴⁾ osutatud perioodi kuuekuulisele pikendamisele, kui on täidetud teatavad tingimused, sh kui müügilole on lisatud pediaatriamääruse artikli 28 lõikes 3 osutatud kinnitus („vastavuse kinnitus“);
- pediaatriamääruse artikli 37 kohaselt on harva kasutatava ravimi müügiloa hoidjal õigus Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 141/2000 ⁽¹⁵⁾ artikli 8 lõikes 1 osutatud 10-aastase perioodi puhul pikendamisele 12 aastaks, kui on täidetud teatavad tingimused, sh kui müügilole on lisatud vastavuse kinnitus.

Müügiloa saanud ravimite puhul on muudatusi käsitleva määruse artiklis 23a sätestatud, et müügilole lisatakse vastavuse kinnitus, kui pediaatriamääruses sätestatud nõuded on täidetud. Vastavuse kinnitus tuleb lisada asjakohasele muudatusele, näiteks kui pärast pediaatrilise uuringu programmi lõpuleviimist esitatakse asjaomasele asutusele uuringutulemused. Kui asjaomane asutus on kontrollinud vastavate tingimuste täitmist, peab ta lisama vastavuse kinnituse müügiloa tehnilisse toimikusse.

Õiguskindluse huvides kinnitab asjaomane asutus 30 päeva jooksul pärast asjakohase hindamise lõpuleviimist müügiloa hoidjale, et vastavuse kinnitus on lisatud müügiloa tehnilisse toimikusse.

3. MENETLUSJUHISED TÖÖJAOTUSE KOHTA

Muudatusi käsitleva määruse artikli 20 kohaselt peab müügiloa hoidja ühe taotlusega esitama sama IB tüübi vähemtähtsa muudatuse, sama II tüübi olulise muudatuse või sama muudatuste rühma, mis vastab mõnele muudatusi käsitleva määruse III lisas loetletud juhtudest või milles on kokku lepitud referentliikmesriigiga, liikmesriigi pädeva asutusega või EMAga (vastavalt asjakohasusele) ning mis ei hõlma ühtegi laiendust ja mõjutab müügiloa hoidjale enam kui ühes liikmesriigis kuuluvat mitut müügiluba, mis on antud riigisisese menetluse, vastastikuse tunnustamise menetluse, desentraliseeritud menetluse või tsentraliseeritud menetluse raames (mis tahes kombinatsioonis).

Selleks et vältida topelttööd niisuguste muudatuste hindamisel, on nähtud ette tööjaotusmenetlus, mille kohaselt üks asutus („referentasutus“) vaatab muudatused läbi teiste asjaomaste ametiasutuste eest. Kui müügilubade seas on vähemalt üks tsentraliseeritud müügiluba, on referentasutuseks EMA. Kui tööjaotus ei hõlma tsentraliseeritud müügiluba, valib referentasutuse müügiloa hoidja. Kui ükski müügiloa hoidja väljapakutud pädevatest asutustest ei nõustu referentasutusena tegutsema, valib referentasutuse koordineerimisrühm.

⁽¹³⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta määrus (EÜ) nr 1901/2006 pediaatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT L 378, 27.12.2006, lk 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1901/oj>).

⁽¹⁴⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. mai 2009. aasta määrus (EÜ) nr 469/2009 ravimite täiendava kaitse tunnistuse kohta (ELT L 152, 16.6.2009, lk 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/469/oj>).

⁽¹⁵⁾ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 1999. aasta määrus (EÜ) nr 141/2000 harva kasutatavate ravimite kohta (EÜT L 018, 22.1.2000, lk 1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2000/141/oj>).

Tööjaotusmenetlust saab kohaldada siis, kui erinevate ravimite puhul tehakse sama muudatus ja kui ei ole vaja hinnata võimalikku ravimipõhist mõju või seda tuleks hinnata piiratud ulatuses. Seega, kui eri müügilubades tehtava sama muudatuse puhul on vaja iga asjaomase ravimi kohta eraldi esitada tõendavad andmed või viia läbi ravimipõhine hindamine, siis sellise muudatuse korral tööjaotust ei kohaldata.

Põhjendatud juhtudel võivad müügiloo hoidjad liikmesriikide pädevate asutuste ja EMA nõusolekul kasutada käesolevas jaotises kirjeldatud tööjaotusmenetlust ka juhul, kui IB tüübi vähemtähtis muudatus, II tüübi oluline muudatus või muudatuste rühm, milles vähemalt üks muudatustest on IB tüübi vähemtähtis muudatus või II tüübi oluline muudatus ja ükski muudatus ei kujuta endast müügiloo laiendamist, on seotud mitme müügiloo hoidja mitme müügilooaga enam kui ühes liikmesriigis.

3.1. **Muudatustaotluse esitamine tööjaotusmenetluse raames**

Tööjaotusmenetluseks esitatav muudatus või muudatuste rühm tuleb esitada eespool 2. jaos kirjeldatud viisil ja ühe tervikliku pakatina, mis hõlmab kõiki muudatusi kõikide ravimite puhul.

Tööjaotusmenetluse taotlused tuleb esitada kõigile asjaomastele asutustele.

Tööjaotusmenetluses tuleb järgida kõrgeima kategooria muudatuse hindamise ajakava.

3.2. **Hindamine tööjaotusmenetluse raames, kui tegemist ei ole tsentraliseeritud müügilooaga ravimitega**

Kui eelseisev tööjaotusmenetlus ei puuduta ühtegi tsentraliseeritud müügiluba, teavitab müügiloo hoidja enne tööjaotusmenetluse taotluse esitamist referentasutusena eelistatud liikmesriigi pädevat asutust. Valitud asutus kinnitab müügiloo hoidjale, et ta on nõus tegutsema referentasutusena. Muudatusi käsitleva määruse artikli 20 lõike 3 kolmanda lõigu kohaselt võib koordineerimisrühm vastava taotluse korral määrata referentasutust abistama teise asjaomase asutuse. Kui ükski müügiloo hoidja väljapakutud pädevatest asutustest ei nõustu referentasutusena tegutsema, valib referentasutuse koordineerimisrühm.

Pärast tööjaotusmenetluse kohaldamiseks esitatud taotluse kättesaamist käsitleb referentasutus taotlust allolevas korras.

Referentasutus kinnitab tööjaotusmenetluse kohaldamiseks esitatud nõuetekohase taotluse kättesaamist. Menetluse alguses teavitatakse müügiloo hoidjat ja asjaomaseid liikmesriike ajakavast.

Referentasutus koostab ajakava kohaselt arvamuse eelnõu ning saadab selle asjaomastele liikmesriikidele ja teavitamise eesmärgil müügiloo hoidjale. Asjaomased liikmesriigid saadavad oma märkused ajakavas märgitud tähtajaks.

Menetluse käigus võib referentasutus paluda müügiloo hoidjal esitada lisateavet; sellisel juhul peatatakse menetlus kuni teabe saamiseni.

3.3. **Tööjaotusmenetluse raames hindamise tulemus, kui tegemist ei ole tsentraliseeritud müügilooaga ravimitega**

Olles saanud müügiloo hoidjalt vastuse lisateabe päringule, vormistab referentasutus lõplikult oma arvamuse ning teavitab sellest asjaomaseid liikmesriike ja müügiloo hoidjat.

Kui arvamus on positiivne, lisatakse sellele vajaduse korral loetelu muudatustest, mida heaks ei kiidetud. Kui arvamus on negatiivne, tuleb selgitada selle põhjuseid.

Asjakohasel juhul kinnitavad asjaomased liikmesriigid arvamuse 30 päeva jooksul pärast selle saamist ja teavitavad sellest referentasutust, välja arvatud juhul, kui mõni asjaomane liikmesriik tuvastab võimaliku tõsise ohu rahvatervisele, mille tõttu ta ei saa referentasutuse arvamust kinnitada. Sellisel juhul teavitab kõnealune liikmesriik referentasutust ja esitab oma seisukoha üksikasjaliku põhjenduse 30 päeva jooksul pärast arvamuse saamist.

Seejärel suunab referentasutus taotluse koordineerimisrühmale, et lahkavamuse suhtes kohaldataks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõikeid 3, 4 ja 5, ning teatab sellest müügiloa hoidjale ja asjaomastele liikmesriikidele. Müügiloa hoidjal ei ole õigust sellist suunamist algatada.

Kui taotlus suunatakse CMDh-le, peatatakse tööjaotusmenetluse kohaldamiseks esitatud taotluse kohta otsuse tegemine seniks, kuni suunamismenetluses on tehtud otsus. Sama kehtib direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 32–34 alusel komiteele suunatud juhtumite puhul.

30 päeva jooksul pärast arvamuse heakskiitmist või suunamismenetluse korral kooskõlastusrühma kokkuleppest teatamist või komisjoni otsuse tegemist (vastavalt kohaldatavusele) muudavad asjaomased liikmesriigid vastavalt müügiluba, tingimused ja asjaomastele liikmesriikidele on esitatud müügiloa muutmiseks vajalikud dokumendid.

Tööjaotusmenetluses heaks kiidetud IB tüübi vähemtähtsat muudatust võib rakendada pärast seda, kui referentasutus on esitanud positiivse arvamuse.

Tööjaotusmenetluses heaks kiidetud II tüübi olulisi muudatusi (sh juhul, kui nendega koos on esitatud IB tüübi vähemtähtsaid muudatusi) võib rakendada 30 päeva möödudes referentasutuse positiivse arvamuse kättesaamisest, tingimusel et asjaomastele liikmesriikidele on esitatud müügiloa muutmiseks vajalikud dokumendid. Juhul kui taotlus on hindamiseks edasi suunatud, ei tohi muudatust rakendada enne, kui suunamismenetluse tulemusel jõutakse järeldusele muudatuse heakskiitmise kohta.

3.4. ***Hindamine tööjaotusmenetluse raames, kui tegemist on tsentraliseeritud müügiloaga ravimitega***

Kui eelseisev tööjaotusmenetlus puudutab tsentraliseeritud müügiluba, teavitab müügiloa hoidja enne tööjaotusmenetluse taotluse esitamist EMA-d.

Olles saanud taotluse tööjaotusmenetluse kohaldamiseks, mis puudutab vähemalt ühte tsentraliseeritud müügiluba, käsitleb EMA taotlust järgmiselt:

EMA kinnitab, et on saanud nõuetekohase taotluse tööjaotusmenetluse kohaldamiseks, ja alustab menetlust viivitamata. Müügiloa hoidjat teavitatakse menetluse alguses vastu võetud ajakavast.

EMA määrab menetlust juhtiva raportööri (ja mõnel juhul ka kaasraportööri).

Menetluse käigus võib EMA küsida lisateavet; sellisel juhul peatatakse menetlus kuni taotletud teabe saamiseni. Asjaomase komitee või müügiloa hoidja nõudel võidakse vajaduse korral korraldada suuliste selgituste andmine.

3.5. ***Tööjaotusmenetluse raames hindamise tulemus, kui tegemist on tsentraliseeritud müügiloaga ravimitega***

Menetluse lõpuks võtab EMA taotluse kohta vastu arvamuse, milles sisaldub ka hindamisaruanne. EMA teavitab sellest müügiloa hoidjat ja asjaomaseid liikmesriike. Kui müügiloa hoidja ei ole arvamusega nõus, võib ta taotleda arvamuse läbivaatamist määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 9 lõikes 2 sätestatud korras.

Kui EMA arvamus on positiivne ja muudatus mõjutab müügiloa andmist käsitleva komisjoni otsuse tingimusi, saadab EMA komisjonile oma arvamuse ja selle põhjendused koos müügiloa muutmiseks vajalike dokumentidega.

Kui EMA hinnangul ei saa mõnda muudatust heaks kiita, peab ta arvamusele lisama loetelu muudatustest, mida heaks ei kiidetud. Muudatused võidakse heaks kiita üksnes mõne asjaomase ravimi puhul.

Positiivse arvamuse saamisel toimivad asjaomased liikmesriigid ja komisjon järgmiselt:

- Vastastikuse tunnustamise menetluse, detsentraliseeritud menetluse või riikliku menetluse kaudu müügiloo saanud ravimite puhul peavad asjaomased liikmesriigid arvamuse heaks kiitma ja vajaduse korral muutma riigisiseseid müügilube 60 päeva jooksul, tingimusel et neile on esitatud müügiloo muutmiseks vajalikud dokumendid.

IB tüübi vähemtähtsaid muudatusi (välja arvatud neid, mis on esitatud koos II tüübi oluliste muudatustega) võib rakendada pärast EMA positiivse arvamuse kättesaamist.

II tüübi olulisi muudatusi (ja neid IB tüübi vähemtähtsaid muudatusi, mis on esitatud koos II tüübi oluliste muudatustega) võib rakendada 30 päeva möödudes EMA positiivse arvamuse kättesaamisest, tingimusel et asjaomastele liikmesriikidele on esitatud müügiloo muutmiseks vajalikud dokumendid ja et taotlust ei ole edasi suunatud.

- Tsentraliseeritud müügiloo ravimite puhul muudab komisjon pärast arvamuse ja asjakohase teabe saamist muudatusi käsitleva määruse artikli 23 lõikes 1a osutatud juhtudel müügiluba kahe kuu jooksul. Muude muudatuste korral muudab komisjon müügiloo andmise otsust 12 kuu jooksul.

IB tüübi vähemtähtsaid muudatusi (välja arvatud neid, mis on esitatud koos II tüübi oluliste muudatustega) võib rakendada pärast EMA positiivse arvamuse kättesaamist.

II tüübi olulisi muudatusi (ja neid IB tüübi vähemtähtsaid muudatusi, mis on esitatud koos II tüübi olulise muudatustega), välja arvatud muudatusi, mille puhul tuleb komisjoni otsus vastu võtta kahe kuu jooksul, võib rakendada 30 päeva möödudes EMA positiivse arvamuse kättesaamisest, tingimusel et müügiloo muutmiseks vajalikud dokumendid on esitatud.

4. LISA

Käesolevate suuniste lisa koosneb neljast peatükist, milles liigitatakse muudatused järgmiselt: E) halduslikud muudatused; Q) kvaliteediga seotud muudatused; C) ohutuse, tõhususe ja ravimiohutuse järelevalvega seotud muudatused ning M) plasma põhitoimiku ja vaktsiiniantigeeni põhitoimiku muudatused.

Käesolevas lisas käsitletud konkreetsele muudatusele viidates tuleks kasutada järgmisi tähe- ja numbrikombinatsiooni asjakohaseid elemente: X.N.x.n (muudatuse kood).

- X on suurtäht, mis tähistab vastavat muudatust sisaldavat lisa peatükki (nt E, Q, C või M),
- N on Rooma number, mis tähistab vastavat muudatust sisaldavat peatüki jaotist (nt I, II, III),
- x on täht, millega tähistatakse peatüki alajaotist, kus vastav muudatus on sätestatud (nt a, b, c),
- n on number, mis tähistab käesolevas lisas vastavale muudatusele antud numbrit (nt 1, 2, 3).

Kõik lisa peatükid sisaldavad järgmist:

- muudatusi käsitleva määruse artiklis 2 sätestatud mõistete ja sama määruse II lisa kohaselt IA tüübi vähemtähtsaks muudatuseks või II tüübi oluliseks muudatuseks liigitatavate muudatuste loetelu. Samuti on märgitud, millistest IA tüübi vähemtähtsatest muudatustest tuleb vastavalt muudatusi käsitleva määruse artikli 8 lõikele 1, artikli 13a lõikele 1 ja artikli 14 lõikele 1 viivitamata teatada;
- IB tüübi vähemtähtsate muudatustena käsitletavate muudatuste loetelu. Vastavalt muudatusi käsitleva määruse artiklile 3 kohaldatakse vaikselt seda kategooriat. Seega ei sisalda käesolev lisa selle kategooria muudatuste ammendavat loetelu.

Käesolevas lisas ei käsitleta müügilubade laiendamise liigitamist, sest laiendamise liigid on ammendavalt loetletud muudatusi käsitleva määruse I lisas. Kõiki muudatusi käsitleva määruse I lisas nimetatud muudatusi tuleb käsitada müügiloo laiendustena; ühtegi teist muudatust sellisel ei liigitata.

Kui käesolevas lisas sätestatud IA tüübi vähemtähtsa muudatuse üks või mitu tingimust ei ole täidetud, võib asjaomase muudatuse sama koodi all esitada IB tüübi vähemtähtsa muudatusena („vaikimisi IB tüübi muudatus“), välja arvatud juhul, kui muudatus liigitatakse käesoleva lisa või muudatusi käsitleva määruse artikli 5 alusel välja antud soovitusel kohaselt konkreetselt II tüübi oluliseks muudatuseks või kui müügiloo hoidja leiab, et muudatusel võib olla ravimi kvaliteedile, ohutusele või tõhususele oluline mõju.

Kui pädev asutus leiab, et vaikimisi IB tüübi muudatusena esitatud muudatusel võib olla ravimi kvaliteedile, ohutusele või tõhususele oluline mõju, võib ta nõuda taotluse muutmist ja muudatuse käsitlemist II tüübi olulise muudatusena.

Käesolevas lisas on „testimetoodika“ sama tähendusega kui „analüüsimetoodika“; „piirnormid“ on sama tähendusega kui „nõuetele vastavuse kriteeriumid“; „spetsifikatsioonikohane parameeter“ tähendab kvaliteeditunnust, mille kindlaks määramiseks kehtestatakse testimetoodika ja piirnormid, nt toimeaine kvantitatiivne sisaldus, identiteet, veesisaldus. Spetsifikatsioonikohase parameetri lisamisel või väljajätmisel lisatakse või jäetakse seega välja ka vastav testimetoodik ja vastavad piirnormid.

Samaaegselt mitme vähemtähtsa muudatuse tegemise (nt sama meetodi või protsessi või aine suhtes) või toimeaine või lõpptoote kvaliteediteabe olulise ajakohastamise korral peab müügiloo hoidja õige liigituse määramiseks arvesse võtma nende muudatuste üldist mõju ravimi kvaliteedile, ohutusele või tõhususele ning esitama muudatused sellele vastavalt.

Mis puudutab nõutavaid andmeid, siis IB tüübi vähemtähtsate muudatuste ja II tüübi oluliste muudatuste korral nõutavad tõendavad andmed sõltuvad muudatuse konkreetsest laadist.

Näidustuse, annustamise või maksimaalse päevase annuse muutmise korral tuleb kvaliteedialane dokumentatsioon läbi vaadata. Kui sellest tulenevalt tekib vajadus teha kvaliteedialases dokumentatsioonis muudatusi, näiteks muuta lisandite piirnorme, tuleb esitada asjakohane kvaliteediga seotud muudatus vastavalt käesoleva lisa peatükile Q.

Kui muudatuse tõttu muudetakse ravimiteavet, käsitatakse selle muutmist kõnealuse muudatuse osana. Sellisel juhul tuleb koos taotlusega esitada ka ajakohastatud ravimiteave koos tõlgetega. Asjaomastele liikmesriikidele, liikmesriigi pädevale asutusele või EMA-le (vastavalt kohaldatavusele) tuleb esitada maketid või näidised.

Kui müügiloo saanud ravimi toimikus viidatakse „kehtivale väljaandele“, ei ole Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa ajakohastatud monograafiast vaja pädevatele asutustele teatada. Müügiloo hoidjatele tuleb teatada, et ajakohastatud monograafiaga vastavusse viimine peab toimuma kuue (6) kuu jooksul.

Lisas esitatud viited Euroopa farmakopöa monograafiatele kehtivad ainult toimeaine või abiaine monograafia või üldmonograafia, st mitte lõpptoote monograafia kohta.

Sobivussertifikaadi aluseks olevas toimikus tehtud muudatused tuleb esitada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadile (EDQM). Kui sertifikaati muudetakse pärast kõnealuse muudatuse EDQMis hindamist, tuleb kõiki asjaomaseid müügilubasid vastavalt ajakohastada.

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ I lisa III osa punktile 1 kohaldatakse plasma põhitoimiku ja vaktsiiniantigeeni põhitoimiku muudatuste suhtes muudatusi käsitlevas määruses ette nähtud hindamismenetlust. Käesoleva lisa peatükis M on esitatud plasma põhitoimikule ja vaktsiiniantigeeni põhitoimikule eriomaste muudatuste loetelu. Pärast kõnealuste muudatuste läbivaatamist tuleb kõiki asjaomaseid müügilubasid ajakohastada vastavalt käesoleva lisa peatükile Q.V. Kui plasmast saadud ravimi lähtematerjalina kasutatava vereplasma dokumentatsiooni ei esitata plasma põhitoimikuna, tuleb müügiloo toimikus kirjeldatud selle lähtematerjali muudatusi samuti käsitleda vastavalt käesolevale lisale.

Kui käesolevas lisas viidatakse müügiloa toimiku muudatustele, on tegemist andmete lisamise, asendamise või väljajätmisega, kui ei ole märgitud teisiti. Üldjuhul ei peaks toimikus tehtavaid toimetuslikke muudatusi esitama eraldi muudatustena, kuid need võib esitada koos toimiku asjaomase osa muudatustega. Sel juhul tuleb toimetuslikud muudatused taotlusvormil selgelt esile tõsta: toimetuslikele muudatustele tuleks lisada avaldus, milles kinnitatakse, et toimiku kõnealuse osa sisu ei ole muudetud toimetuslike muudatustega, mis jäävad väljapoole esitatava muudatuse ulatust. Tuleks tähele panna, et toimetusliku muudatusega võib jätta välja aegunud või ebaolulist teavet, kuid mitte spetsifikatsioonikohaseid parameetreid ega tootmisprotsessi kirjeldusi.

Lisateave:

- komisjoni määrus (EÜ) nr 1234/2008
- EMA menetlusjuhised muudatuste kohta
- CMDh menetlusjuhised muudatuste kohta

LISA

	Teema/Muudatuste kohaldamisala	Muudatus	Lehekülg
E.	HALDUSLIKUD MUUDATUSED	1–5	28
Q.	KVALITEEDIGA SEOTUD MUUDATUSED		30
Q.I.	Toimeaine		30
	(a) Tootmine	1–6	31
	(b) Toimeaine kontroll	1–3	39
	(c) Pakendi sulgemissüsteem	1–4	43
	(d) Stabiilsus	1	46
	(e) Täiendavad regulatiivsed vahendid	1–8	47
Q.II.	Lõpptoode		51
	(a) Kirjeldus ja koostis	1–6	51
	(b) Tootmine	1–5	57
	(c) Abiainete kontroll	1–4	65
	(d) Lõpptoote kontroll	1–3	69
	(e) Pakendi sulgemissüsteem	1–8	72
	(f) Stabiilsus	1	78
	(g) Täiendavad regulatiivsed vahendid	1–8	80
	(h) Juhuslike ainete ohutus	1	83
Q.III.	CEP(sobivussertifikaat), TSE (transmissiivne spongioosne entsefalopaatia), monograafiad	1–2	84
Q.IV.	Meditiiniseadmed	1–3	88
Q.V.	Muudest regulatiivmenetlustest tulenevad müügiloo muudatused		91
	(a) PMF (plasma põhitoimik) / VAMF (vaktsiiniantigeeni põhitoimik)	1–2	92
	(b) Edasisuunamine	1	94
C.	OHUTUSE, TÕHUSUSE JA RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVEGA SEOTUD MUUDATUSED	1–12	93
M.	PMF (PLASMA PÕHITOIMIK) / VAMF (VAKTSIINANTIGEENI PÕHITOIMIK)	1–16	99

E. HALDUSLIKUD MUUDATUSED

E.1

E.1	Lõpptoote (väljamõeldud) nimetuse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	(a) Tsentraliseeritud korras müügiloo saanud ravimite puhul	1	1, 2	IA _{IN}
	(b) Riikliku müügiloo ravimite puhul		2	IB
Tingimused				
	1. EMA on kontrollinud uue nimetuse vastuvõetavust ja selle heaks kiitnud.			

E.1	Lõpptoote (väljamõeldud) nimetuse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Dokumentatsioon				
1.	Koopia EMA kirjast, millega kiidetakse uus (väljamõeldud) nimetus heaks.			
2.	Muudetud ravimiteave.			

E.2

E.2	Toimeaine, abiaine, meditsiiniseadme (osa) või pakendiosa nimetuse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1	1, 2, 3	IA _{IN}
Tingimused				
1. Toimeaine / abiaine / meditsiiniseade / pakendiosa ei muutu.				
Dokumentatsioon				
1. Toimeainete ja abiainete puhul Maailma Terviseorganisatsiooni vastuvõetavustõend või rahvusvaheliste mittekaubanduslike nimetuste loetelu koopia. Asjakohasel juhul tõend selle kohta, et muudatus on kooskõlas Euroopa farmakopöaga. Taimse ravimi puhul kinnitus, et nimetus on kooskõlas (traditsioonilistes) taimsetes ravimites kasutatavatest taimsetest droogidest ja taimsetest preparaatidest teatamise suunistega. Meditsiiniseadme puhul ajakohastatud CE-sertifikaat ja/või vastavusdeklaratsioon, kui see on olemas.				
2. Muudetud ravimiteave (ajakohasel juhul).				
3. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id).				

E.3

E.3	Anatoomilise, terapeutilise ja keemilise klassifikatsiooni (ATC) koodi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1	1, 2	IA
Tingimused				
1. Muudatus tuleneb ATC koodi andmisest või muutmisest Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) poolt.				
Dokumentatsioon				
1. Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) vastuvõetavustõend või ATC koodide loetelu koopia.				
2. Muudetud ravimiteave.				

E.4

E.4	Müügiloa hoidja, toimeaine põhitoimiku hoidja, tüvirakupanga ja/või töörakupanga säilitamiskoha, toimeaine, vahesaaduse või lõpptootetootmiskoha, esma- ja/või välispakendisse pakendamise koha, ravimipartiide kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja, kvaliteedikontrolli koha ja/või pakendiosa, meditsiiniseadme (osa), lähtematerjali, reagenti ja/või abiaine tarnija nime ja/või aadressi (kui need on toimikus märgitud) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Nime ja/või aadressi muutus puudutab müügiloa hoidjat	2	1, 2	IA _{IN}
(b)	Nime ja/või aadressi muutus puudutab tootjat (tootjaid), kelle tegevus hõlmab lõpptootetoimikute kasutamiseks vabastamist	1	1, 2	IA _{IN}
(c)	Nime ja/või aadressi muutus ei puuduta tootjat (tootjaid), kelle tegevus hõlmab lõpptootetoimikute kasutamiseks vabastamist, ega müügiloa hoidjat	1	1, 2, 3	IA

Tingimused

1. Asjaomase tootmiskoha füüsiline asukoht ja kõik tootmistoiimingud jäävad samaks.
2. Müügiloa hoidjaks jääb sama juriidiline isik.

Dokumentatsioon

1. Asjakohase ametiasutuse (nt kaubanduskoja või selle puudumise korral pädeva asutuse) ametlik dokument, kus on märgitud uus nimi ja/või uus aadress, või muudetud tootmisloa koopia (kui see on olemas).
2. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id), sh muudetud ravimiteave (asjakohasel juhul).
3. Toimeaine põhitoimiku (ASMF) hoidja nime muutmise korral ajakohastatud „andmekasutusluba“.

E.5

E.5	Toimeaine, vahesaaduse või lõpptootetootmiskoha, tüvirakupanga ja/või töörakupanga säilitamiskoha, esma- ja/või välispakendisse pakendamise koha, ravimipartiide kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja, kvaliteedikontrolli koha ja/või pakendiosa, meditsiiniseadme (osa), lähtematerjali, reagenti ja/või abiaine tarnija (kui need on toimikus märgitud) väljajätmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2	1	IA

Tingimused

1. Alles jääb vähemalt üks varem loa saanud koht/tootja, kes täidab samu ülesandeid nagu väljajätav(ad). Asjakohasel juhul jääb ELi/EMPse vähemalt üks partiide kasutamiseks vabastamise eest vastutav tootja, kes suudab tõendada, et toodet on analüüsitud partiide ELis/EMPis kasutamiseks vabastamise eesmärgil.
2. Väljajätmise põhjuseks ei ole olulised puudused tootmises.

Dokumentatsioon

1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id), sh muudetud ravimiteave (asjakohasel juhul).

Q. KVALITEEDIGA SEOTUD MUUDATUSED

Q.I Toimeaine

Q.I.a) Tootmine

Q.I.a.1

Q.I.a.1 Toimeaine tootmisel kasutatava lähtematerjali või vahesaaduse tootmiskoha muutmine või toimeaine tootmiskoha (sh asjakohasel juhul korral kvaliteedi kontrollimise/analüüsamise koha) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
--	-----------------------	-----------------------	----------------

Toimeaine, lähtematerjali või vahesaaduse tootmiskoht

(a) Toimeaine või vahesaaduse tootmiskoha lisamine või asendamine	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
(b) Toimeaine või vahesaaduse tootmiskoha lisamine või asendamine, mille tõttu tuleb toimeainet käsitlevat toimiku jaotist oluliselt ajakohastada, näiteks kui kasutatakse oluliselt erinevat sünteesimisviisi või oluliselt erinevaid tootmistingimusi, mis võivad muuta toimeaine olulisi kvaliteedinäitajaid, nagu kvalifitseerimist eeldav kvalitatiivne ja/või kvantitatiivne lisandite sisaldus või biosaadavust mõjutavad füüsikalised ja keemilised omadused			II
(c) Toimikus märgitava toimeaine või reagenti tootmisel kasutatava lähtematerjali tootmiskoha lisamine või asendamine	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d) Järgmiste ainete tootmiskoha lisamine või asendamine: — bioloogiline toimeaine või — bioloogilise toimeaine tootmisel kasutatav bioloogiline lähtematerjal/reagent/tooraine/vahesaadus, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote kvaliteeti, ohutust või tõhusust, või — aine, mille puhul tuleb hinnata viirusohutust ja/või transmissiivse spongioosse entsefalopaatia (TSE) riski.			II
(e) Uue taimse lähtematerjali tarnija või uue taimse toimeaine tootmiskoha lisamine või asendamine, olenemata sellest, kas kasutatakse sama või teistsugust taimede saamise viisi (st kasvatamine või loodusest kogumine)		1, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f) Sellise toimeaine tootmiskoha lisamine, mille kohta on koostatud toimeaine põhitoimik (ASMF)			II
(g) Euroopa farmakopöa meetodil toimeaine steriliseerimise eest vastutava tootmiskoha lisamine või asendamine		1, 2, 4, 9	IB
(h) Toimeaine mikroniseerimise eest vastutava tootmiskoha lisamine või asendamine	2, 4	1, 4, 5	IA

Q.I.a.1 Toimeaine tootmisel kasutatava lähtematerjali või vahesaaduse tootmiskoha muutmine või toimeaine tootmiskoha (sh asjakohasel juhul korral kvaliteedi kontrollimise/analüüsimise koha) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
--	-----------------------	-----------------------	----------------

Toimeaine, lähtematerjali või vahesaaduse kvaliteedi kontrollimise/analüüsimise korraldus

(i) Toimeainepartiide või bioloogilise toimeaine tootmisel kasutatava lähtematerjali/vahesaaduse partiide kontrollimiseks/analüüsimiseks bioloogilist, immunoloogilist või immunokeemilist analüüsimetoodikat kasutava koha lisamine või asendamine		1, 9, 10	IB
(j) Järgmiste ainete partiide kontrollimise/analüüsimise koha lisamine või asendamine: — toimeaine või — toimeaine vahesaaduse või — bioloogilise toimeaine lähtematerjal, kui selles kohas kasutatakse füüsikalis-keemilisi ja/või mikrobioloogilisi analüüsimetoodikaid	5, 6	1	IA

Muu

(k) Tüvirakupanga ja/või töörakupankade säilitamiskoha lisamine või asendamine	7	1	IA
--	---	---	----

Tingimused

1. Lähtematerjalide spetsifikatsioonid ja analüüsimetoodikad on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud. Vahesaaduste ja toimeainete spetsifikatsioonid (sh protsessisisesed kontrollid ja analüüsimetoodikad), valmistamismeetod (sh partii suurus) ja üksikasjalik sünteesimisviis on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud. Taimsete toimeainete puhul on taimse lähtematerjali/taimse aine geograafiline päritolu ja tootmine ning taimse toimeaine tootmisprotsess identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud.
2. Toimeaine ei ole bioloogiline ega steriilne aine.
3. Kui tootmisprotsessis kasutatakse inim- või loomset päritolu materjale, ei kasuta tootja ühtegi uut tarnijat, kelle puhul on vaja kontrollida viirusohutust või loomade spongiformse entsefalopaatia tekitajate inim- ja veterinaaravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste kehtiva versiooni järgimist.
4. Toimeaine osakeste suuruse spetsifikatsioon ja vastav analüüsimetoodika jäävad samaks.
5. Meetodid on vanast tegevuskohast uude edukalt üle viidud.
6. Kasutatav analüüsimetoodika ei ole bioloogiline, immunoloogiline ega immunokeemiline.
7. Tüvirakupanga ja/või töörakupankade säilitamistingimused on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud.

Dokumentatsioon

1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).
2. Müügiloo hoidja (ja asjakohasel juhul toimeaine põhitoimiku hoidja) kinnitus, et lähtematerjal (spetsifikatsioonid ja analüüsimetoodikad) ning toimeaine ja selle tootmisel kasutatava vahesaaduse sünteesimisviis, kvaliteedikontrolli protseduurid ja spetsifikatsioonid on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud. Taimsete toimeainete puhul kinnitus, et taimse lähtematerjali/taimse aine geograafiline päritolu ja tootmine ning taimse toimeaine tootmisprotsess on identsed nendega, mis on juba heaks kiidetud.

Q.I.a.1 Toimeaine tootmisel kasutatava lähtematerjali või vahesaaduse tootmiskoha muutmine või toimeaine tootmiskoha (sh asjakohasel juhul korral kvaliteedi kontrollimise/analüüsimise koha) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
3. Kas transmissiivse spongioosse entsefalopaatia (TSE) sobivussertifikaat toimeaine kõikide uute lähtematerjalide kohta või vajaduse korral dokumendid, mis tõendavad, et pädev asutus on hinnanud TSE riskiga materjali konkreetset allikat ja see vastab loomade spongiformse entsefalopaatia tekitajate inim- ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste kehtivale versioonile. Teave peab hõlmama järgmist: tootja nimi, loomaliigid ja koed, millest materjal on eraldatud, lähteloomade päritoluriik, aine kasutamine ja varasem heakskiit. Tsentraliseeritud menetluse korral tuleb kõnealune teave esitada ajakohastatud TSE tabelis A (ja asjakohasel juhul tabelis B).			
4. Partiide analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe seniselt ja kavandatud tootjalt/senisest ja kavandatud tootmiskohast pärineva toimeaine/lähtematerjali partii (minimaalses katsesuurus) kohta [või bioloogiliste ainete puhul kolme partii kohta (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiiide arv)].			
5. Iga taotluses nimetatud tootmisloa hoidja pädeva isiku deklaratsioon (kui toimeainet kasutatakse lähtematerjalina) ja iga taotluses partii kasutamiseks vabastamise eest vastutava isikuna nimetatud tootja pädeva isiku deklaratsioon. Neis deklaratsioonides kinnitatakse, et taotluses nimetatud toimeaine tootja(d) tegutseb (tegutsevad) kooskõlas lähtematerjalide head tootmistava käsitlevate üksikasjalike suunistega. Teatavates olukordades võib olla vastuvõetav ainult üks deklaratsioon (vt muudatuse nr Q.II.b.1 märkus).			
6. Asjakohasel juhul toimeaine tootja kohustus teavitada loahoidjat kõikidest toimeaine tootmisprotsessi, spetsifikatsioonide ja analüüsimetoodikate muudatustest.			
7. Taimse lähtematerjali puhul selle spetsifikatsioonide ja kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnuste üksikasjalik võrdlus. Taimse toimeaine puhul selle spetsifikatsioonide ja kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnuste üksikasjalik võrdlus (nt ekstraktide puhul viide taimsele lähtematerjalile (sh teaduslik binaarne nimetus ja taimeosa), füüsikaline olek, ekstraheeriv lahusti (olemus ja kontsentratsioon), droogi ja ekstrakti suhe ning tootmisprotsess (sealhulgas kõikide tootmisetappide võrdlus tabeli kujul).			
8. Taimse lähtematerjali tarnija puhul uue tarnija kinnitus heade põllumajandus- ja kogumistavade suuniste (GACP) järgimise kohta (ja pädeva isiku ajakohastatud deklaratsioon, kui uus tarnija osaleb ka taimse toimeaine tootmises).			
9. Nõuetekohased tõendid selle kohta, et kavandatud tootmiskoht vastab asjaomas(t)e tootmis- ja/või analüüsitoimingute) puhul heale tootmistavale: — Kui tootmiskoht asub ELis/EMPs: kehtiva tootmisloa koopia või tootmisloa puudumisel asjakohase pädeva asutuse poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta. Piisab viitest EudraGMP andmebaasile. Kui tootmiskoht asub kolmandas riigis, mis on ELiga sõlminud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingu või muu asjakohase kokkuleppe hea tootmistava kohta: asjakohase kohaliku pädeva asutuse poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta. — Kui tootmiskoht asub kolmandas riigis, millega ei ole sõlmitud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingut või muud asjakohast kokkulepet hea tootmistava kohta: EMP liikmesriigi poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta. Piisab viitest EudraGMP andmebaasile.			
10. Analüüsimetoodikate vanast tegevuskohast uude tegevuskohta (või uude katselaborisse) ülekandmise protokollid vastavalt Eudralexi 4. köite 6. peatüki artiklile 6.39 (milles on kindlaks määratud nõuetele vastavuse kriteeriumid).			

Q.I.a.2

Q.I.a.2	Toimeaine tootmisprotsessi, toimeaine vahesaaduse tootmisprotsessi või bioloogilise toimeaine lähtematerjalide tootmisprotsessi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Tootmisprotsessi väiksem muudatus	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
(b)	Tootmisprotsessi oluline muudatus, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote kvaliteeti, ohutust või tõhusust			II
(c)	Taimse lähtematerjali geograafilise päritolu ja/või taimse aine tootmise muutmine		1, 2, 3, 4, 5	IB
(d)	Toimeaine põhitoimiku (ASMF) piiratud kasutusega osa väiksem muudatus		1, 2, 3, 6	IB
(e)	Tootmisprotsessi väljajätmine	6, 7	1	IA

Tingimused

- Füüsikalised ja keemilised omadused ning kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandite sisaldus ei halvene.
- Keemilise toimeaine puhul: sünteesimisviis jääb samaks, st vahesaadused jäävad samaks ja protsessis ei kasutata uusi reagente, katalüsaatoreid ega lahusteid.
Taimsete toimeainete puhul: taimse lähtematerjali/taimse aine geograafiline päritolu ja tootmine ning taimse toimeaine tootmisprotsess jäävad samaks.
Bioloogilise toimeaine/lähtematerjali/vahesaaduse puhul: tootmisetapid jäävad samaks ning tootmisparameetrid (kriitilise tähtsusega ja muud protsessiparameetrid ja protsessisisesed kontrollid) ning lähtematerjalide, vahesaaduste ja toimeaine spetsifikatsioonid ei muutu.
Kõigi ainete puhul: lõpptoode ei muutu.
- Toimeaine ja vahesaaduste spetsifikatsioonid jäävad samaks.
- Kohaldataval juhul on muudatust täielikult kirjeldatud toimeaine põhitoimiku (ASMF) avatud (taotleja) osas.
- Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest, stabiilsusprobleemidest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest.
- Väljajätmise põhjuseks ei ole olulised puudused tootmises.
- Alles peaks jääma vähemalt üks eelnevalt loa saanud tootmisprotsess.

Dokumentatsioon

- Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).
- Toimeaine või vahesaaduse (vastavalt asjakohasusele) partiide analüüsime andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe partii kohta (minimaalne katsesuurus), mis on toodetud senise heakskiidetud ja kavandatud tootmisprotsessi teel.
- Toimeaine heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia (taotlusvormi lisana).

Q.I.a.2 Toimeaine tootmisprotsessi, toimeaine vahesaaduse tootmisprotsessi või bioloogilise toimeaine lähtematerjalide tootmisprotsessi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4. Müügiloo hoidja kinnitus selle kohta, et hindamine on tehtud ja väiksemad muudatused ei mõjuta toimeaine/lõpptoote kvaliteeti, ohutust ega tõhusust (näiteks protsessikirjelduse väiksemad muudatused, ilma et protsess tegelikult muutuks, nagu reagentide üksikasjad (puhvrite või söötme ettevalmistamine)). Taimsete lähtematerjalide/toimeainete puhul peab hindamine hõlmama kvaliteeti määravate protsessiomaduste (nt ekstraktide puhul ekstraheerimisaeg, temperatuur ja rõhk) üksikasjalikku võrdlust.			
5. Taimsete lähtematerjalide puhul ajakohastatud kinnitus heade põllumajandus- ja kogumistavade suuniste (GACP) järgimise kohta ja müügiloo hoidja kinnitus, et taimse toimeaine tootmisprotsess jääb samaks.			
6. Müügiloo hoidja (ja asjakohasel juhul toimeaine põhitoimiku hoidja) kinnitus, et kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandite sisaldus, füüsikalised ja keemilised omadused, sünteesimisviis ning toimeaine või vahesaaduse spetsifikatsioonid jäävad samaks.			
Märkus Q.I.a.2.b kohta: keemiliste toimeainete puhul tähendab see sünteesimisviisi või tootmistingimuste olulisi muutusi, mis võivad muuta toimeaine olulisi kvaliteedinäitajaid, nagu kvalifitseerimist eeldav kvalitatiivne ja/või kvantitatiivne lisandite sisaldus või biosaadavust mõjutavad füüsikalised ja keemilised omadused.			

Q.I.a.3

Q.I.a.3 Toimeaine või selle tootmisel kasutatava vahesaaduse partii suuruse (sh partii suurusvahemike) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Partii algselt heakskiidetud suuruse suurendamine	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
(b) Partii heakskiidetud suuruse vähendamine	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	1, 2, 3	IA
(c) Bioloogilise toimeaine/vahesaaduse partii suuruse muutmine nõuab võrreldavuse hindamist			II
(d) Bioloogilise toimeaine/vahesaaduse partii suurust suurendatakse või vähendatakse ilma protsessi muutmata (nt täiendava liini lisamine)		1, 2, 4	IB
Tingimused			
1. Tootmismeetodeid muudetakse üksnes partii suurendamise või vähendamise tõttu, nt võetakse kasutusele teistsuguse suurusega seadmed.			
2. Partii kavandatud suuruse kohta on kättesaadavad vähemalt kahe partii katsetulemused, mis on kooskõlas spetsifikatsioonidega.			
3. Toimeaine ei ole bioloogiline aine.			
4. Muudatus ei mõjuta negatiivselt protsessi reprodutseeritavust.			
5. Kohaldataval juhul on muudatust täielikult kirjeldatud toimeaine põhitoimiku (ASMF) avatud (taotleja) osas.			
6. Toimeaine/vahesaaduste spetsifikatsioonid jäävad samaks ning lisandite kontrollimise strateegia on läbi vaadatud ja see on jätkuvalt asjakohane.			
7. Toimeaine ei ole steriilne.			

Q.I.a.3 Toimeaine või selle tootmisel kasutatava vahesaaduse partii suuruse (sh partii suurusvahemike) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
8. Muudatus ei ole tingitud tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest ega stabiilsusprobleemidest.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Partiide analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe tootmismahus toimeainepartii (või asjakohasel juhul vahesaadusepartii) kohta, mis on toodetud nii praegu heakskiidetud kui ka kavandatud suurus. Bioloogilise toimeaine puhul kolme partii analüüsimise andmed (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiide arv) partii kavandatud suuruse kohta.			
3. Müügiloo hoidja (ja asjakohasel juhul toimeaine põhitoimiku hoidja) kinnitus, et tootmismeetodeid on muudetud ainult niivõrd, kui see on vajalik partii suurendamiseks või vähendamiseks (nt teistsuguste suurusega seadmete kasutamine), muudatus ei mõjuta negatiivselt protsessi reprodutseeritavust ega ole tingitud tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest või stabiilsusprobleemidest ja toimeaine/ vahesaaduste spetsifikatsioonid jäävad samaks.			
4. Bioloogilise toimeaine puhul põhjendus, et võrreldavuse hindamine ei ole vajalik.			

Q.I.a.4

Q.I.a.4 Toimeaine, toimeaine vahesaaduse või bioloogilise toimeaine lähtematerjalide tootmise protsessisest kontrollide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Protsessisest kontrolli piirnormide väiksem muudatus	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
(b) Uute protsessisest kontrollide ja piirnormide lisamine koos vastava analüüsimetoodikaga	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
(c) Ebaolulise või aegunud protsessisest kontrolli väljajätmine	1, 2, 5, 7, 8	1, 2, 6	IA
(d) Protsessisest kontrolli heakskiidetud piirnormide laiendamine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine üldist kvaliteeti			II
(e) Protsessisest katse väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine üldist kvaliteeti			II
(f) Protsessisest kontrolli analüüsimetoodika muutmine	2, 4, 5, 9, 10	1	IA
(g) Protsessisest kontrolli asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3, 4, 5	IB
Tingimused			
1. Muudatus ei tulene protsessisest kontrolli piirnormide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt müügiloo taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse raames).			
2. Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest (nt uue liigitamata lisandi avastamine või lisandite üldsisalduse piirnormide muutumine).			
3. Muutus peab jääma heakskiidetud piirnormide vahemikku.			

Q.I.a.4 Toimeaine, toimeaine vahesaaduse või bioloogilise toimeaine lähtematerjalide tootmise protsessisestest kontrollide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4. Analüüsimetoodika jääb samaks või muutub vähe (näiteks võib olla lubatav kolonni pikkuse või temperatuuri muutmine, kuid mitte kolonni tüübi või meetodi muutmine).			
5. Kohaldataval juhul on muudatust täielikult kirjeldatud toimeaine põhitoimiku (ASMF) avatud (taotleja) osas.			
6. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga.			
7. Protsessisestene kontroll ei puuduta kriitilise tähtsusega omadusi, nagu: — toimeaine kvantitatiivne sisaldus, — puhtus, — lisandid (välja arvatud juhul, kui toimeaine tootmisel enam lahustit ei kasutata), — kriitilise tähtsusega füüsikaline omadus (nt osakeste suurus, puistetihedus või tihedus pärast tihendamist), — samastamine — või veesisaldus.			
8. Muudatus ei ole seotud kontrollistrateegia läbivaatamisega, mille eesmärk on minimeerida parameetrite ja omaduste (kriitiliste ja väheoluliste) analüüsimist.			
9. Uus analüüsimetoodika ei ole bioloogiline, immunoloogiline ega immunokeemiline.			
10. Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased uuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise analüüsimetoodikaga vähemalt samaväärne.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud protsessisestest kontrollide ja piirnormide võrdlustabel.			
3. Kõikide uute farmakopöas nimetamata analüüsimetoodite üksikasjad ja vajaduse korral valideerimisandmed.			
4. Toimeaine kahe tootmismahus partii analüüsimise andmed kõigi spetsifikatsioonikohaste parameetrite kohta.			
5. Müügiloa hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja (vastavalt asjakohasusele) põhjendus uue protsessisestse kontrolli või uute piirnormide kasutamise kohta.			
6. Müügiloa hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja (vastavalt asjakohasusele) põhjendus/riskihinnang selle kohta, et protsessisestest kontrollid on ebaolulised või aegunud.			

Q.I.a.5

Q.I.a.5 Inimeste gripi hooajalise, pandeemiaeelse või pandeemiavaktsiini toimeaine muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Inimeste gripi hooajalise, pandeemiaeelse või pandeemiavaktsiini tüve(de) asendamine			II

Q.I.a.6

Q.I.a.6 Inimeste koroonaviiruse vaktsiini või muu liidus rahvatervise hädaolukorda lahendada võiva vaktsiini toimeaine muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Inimeste koroonaviiruse vaktsiini või muu liidus rahvatervise hädaolukorda lahendada võiva vaktsiini serotüübi, tüve, antigeeni või kodeerimisjärjestuse või serotüüpide, tüvede, antigeenide või kodeerimisjärjestuste kombinatsiooni asendamine või asjaomaste asutuste nõusolekul lisamine			II
(b) Inimeste koroonaviiruse vaktsiini või muu liidus rahvatervise hädaolukorda lahendada võiva vaktsiini serotüübi, tüve, antigeeni või kodeerimisjärjestuse või serotüüpide, tüvede, antigeenide või kodeerimisjärjestuste kombinatsiooni väljajätmine		1, 2, 3, 4	IB

Dokumentatsioon

1. Kinnitus, et alles jääv(ad) tootevorm(id) on kooskõlas toote omaduste kokkuvõttes esitatud annustamisjuhiste ja kestusega ning et väljajätmises on EMAg põhimõtteliselt kokku lepitud.
2. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (vastavalt asjakohasusele).
3. Kinnitus, et serotüüp, tüvi, antigeen või kodeerimisjärjestus ei ole asjaomase inimeste viiruse epidemioloogilist arengut silmas pidades enam asjakohane.
4. Muudetud ravimiteave.

Q.I.b) **Toimeaine kontroll**

Q.I.b.1

Q.I.b.1 Toimeaine või selle tootmisel kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Muudatus spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide piires, kui tegemist on lõpptootega, mille puhul on ette nähtud partiide vabasse ringlusse laskmine ametliku kontrollimisasutuse poolt	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
(b) Muudatus spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide piires	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(c) Uue spetsifikatsioonikohase parameetri lisamine koos vastava analüüsimetoodika ja nõuetele vastavuse kriteeriumidega	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
(d) Ebaolulise või aegunud spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine	1, 2, 4, 7, 8	1, 2, 6	IA
(e) Spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine ja/või lõpptootet üldist kvaliteeti			II
(f) Muudatus, mis jääb väljapoole toimeaine spetsifikatsioonikohaseid nõuetele vastavuse kriteeriume			II
(g) Muudatus, mis jääb väljapoole lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse spetsifikatsioonikohaseid nõuetele vastavuse kriteeriume ja mis võib oluliselt mõjutada toimeaine ja/või lõpptootet üldist kvaliteeti			II

Q.I.b.1 Toimeaine või selle tootmisel kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(h) Muudatus, mis jääb väljapoole lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse spetsifikatsioonikohaseid nõuetele vastavuse kriteeriume		1, 2, 4, 5	IB
(i) Toimeaine spetsifikatsioonikohase parameetri muutmine laborisisesest mitteametliku või kolmanda riigi farmakopöa kohaseks parameetriks, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas monograafia puudub		1, 2, 3, 4, 5	IB
(j) Analüütilise markeri muutmine või analüütilise markeri (muude ekstraktide) nõuetele vastavuse kriteeriumide laiendamine taimse toimeaine puhul		1, 2, 3, 4, 5	IB
(k) Toimeaine spetsifikatsioonikohase parameetri rutiinse analüüsimise asendamine lünk- / perioodilise analüüsimisega ja vastupidi		1, 2, 7	IB
(l) Spetsifikatsioonikohase parameetri asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3, 4	IB

Tingimused

1.	Muudatus ei tulene spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt müügiloa taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse raames).
2.	Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest (nt uus liigitamata lisand või lisandite üldsisalduse piirnormide muutumine).
3.	Analüüsimetoodika jääb samaks.
4.	Kohaldataval juhul on muudatust täielikult kirjeldatud toimeaine põhitoimiku (ASMF) avatud (taotleja) osas.
5.	Muudatus ei ole ühegi aine puhul seotud genotoksilise lisandiga (sh nitrosoamiinidega). Kui muudatus on seotud lõpliku toimeainega, mis ei ole lahusti jääk, mis peab vastama inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) kehtestatud piirnormidele, peab uue lisandi kontroll olema kooskõlas Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöaga.
6.	Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uude kasutamisiisiga.
7.	Muudatus ei ole seotud kontrollistrateegia läbivaatamisega, mille eesmärk on minimeerida parameetrite ja omaduste (kriitiliste ja väheoluliste) analüüsimist.
8.	Spetsifikatsioonikohase parameetri näol ei ole tegemist kriitilise tähtsusega omadusega, nagu: — samastamine — toimeaine kvantitatiivne sisaldus, — puhtus, — lisandid (välja arvatud juhul, kui toimeaine tootmisel enam lahustit ei kasutata), — kriitilise tähtsusega füüsikaline omadus (näiteks: polümorfism, osakeste suurus, puistetihedus või tihedus pärast tihendamist), — või veesisaldus.

Dokumentatsioon

1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).
2.	Kehtivate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.
3.	Asjakohasel juhul uue analüüsimetoodika üksikasjad ja valideerimisandmed.

Q.I.b.1 Toimeaine või selle tootmisel kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4. Kõiki spetsifikatsioonikohaseid parameetreid hõlmavad partiide analüüsimise andmed asjaomase aine kahe tootmismahus partii kohta [bioloogiliste ainete puhul kolme tootmismahus partii kohta (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiide arv)].			
5. Müügiloo hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja (vastavalt asjakohasusele) põhjendus uue spetsifikatsioonikohase parameetri ja nõuetele vastavuse kriteeriumide kohta.			
6. Müügiloo hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja (vastavalt asjakohasusele) põhjendus/riskihinnang selle kohta, et spetsifikatsioonikohane parameeter on ebaoluline või aegunud.			
7. Müügiloo hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja põhjendus spetsifikatsioonikohase parameetri testimise muutmise kohta. Rutiinse analüüsimise asendamine lünk- / perioodilise analüüsimisega on õigustatud, kui tootmisprotsess on kontrolli all ja seda toetavad piisavad varasemad andmed, mis vastavad spetsifikatsioonile või asjakohastes juhendites ettenähtule. Osalise/perioodilise analüüsimise asendamist rutiinse analüüsimisega tuleb põhjendada analüüsiandmetega, millest nähtub mittevastavus nõuetele vastavuse heakskiidetud kriteeriumidele lünk- / perioodilise analüüsimisega analüüsitud omaduse puhul.			

Q.I.b.2

Q.I.b.2 Toimeaine või selle tootmisel kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse analüüsimetoodika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
<i>Toimeaine analüüsimetoodika muutmine</i>			
(a) Väiksem muudatus toimeaine analüüsimetoodika	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Toimeaine analüüsimetoodika väljajätmine, kui alternatiivne analüüsimetoodika on juba heaks kiidetud	4, 5	1	IA
(c) Toimeaine bioloogilise/immunoloogilise/immunokeemilise analüüsimetoodika kasutuselevõtmine, asendamine või oluline muutmine			II
(d) Toimeaine analüüsimetoodika muul viisil muutmine (sh asendamine või lisamine)		1, 2	IB
<i>Toimeaine tootmisel kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse analüüsimetoodika muutmine</i>			
(e) Väiksem muudatus lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse analüüsimetoodikas	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(f) Lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse analüüsimetoodika väljajätmine, kui alternatiivne analüüsimetoodika on juba heaks kiidetud	4, 5	1	IA
(g) Toimeaine tootmisel kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse bioloogilise/immunoloogilise/immunokeemilise analüüsimetoodika kasutuselevõtmine, asendamine või muutmine		1, 2	IB
(h) Lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse analüüsimetoodika muul viisil muutmine (sh asendamine või lisamine)	1, 2, 4, 6, 7	1, 2	IA

Q.I.b.2 Toimeaine või selle tootmisel kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse analüüsimetoodika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused			
1. Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise analüüsimetoodikaga vähemalt samaväärne.			
2. Lisandite üldsisalduse piirnorme ei ole muudetud; uusi liigitamata lisandeid ei ole avastatud.			
3. Analüüsimetoodid jääb samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni tüüp või meetod).			
4. Kohaldataval juhul on muudatust täielikult kirjeldatud toimeaine põhitoimiku (ASMF) avatud (taotleja) osas.			
5. Spetsifikatsioonikohase parameetri puhul on alternatiivne analüüsimetoodika juba heaks kiidetud.			
6. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uude kasutamisiisiga.			
7. Kasutatav analüüsimetoodika ei ole bioloogiline, immunoloogiline ega immunokeemiline.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh analüüsimetoodika kirjeldus, valideerimisandmete kokkuvõte, muudetud spetsifikatsioonid.			
2. Võrdlevad valideerimistulemused, või kui see on põhjendatud, siis võrdlevad analüüsitulemused, millest nähtub, et senine ja kavandatud analüüsimetoodika on samaväärsed. Seda nõuet ei kohaldata uue analüüsimetoodika lisamise korral, välja arvatud juhul, kui uus analüüsimetoodika võetakse kasutusele senise metoodika alternatiivina.			

Q.I.b.3

Q.I.b.3 Bioloogilise toimeaine laborisese võrdlusstandardi/-preparaadi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiidetud kvalifitseerimisprotokolliga hõlmamata laborisese võrdlusstandardi/-preparaadi asendamine ⁽¹⁾			II
(b) Heakskiidetud kvalifitseerimisprotokolliga hõlmamata laborisese võrdlusstandardi/-preparaadi asendamine, kui on olemas senise ja kavandatud võrdlusstandardi/-preparaadiga tehtud võrreldavuskatse tulemused		1, 2	IB
(c) Laborisese võrdlusstandardi või -preparaadi valmistamiseks/asendamiseks kvalifitseerimisprotokolli kasutuselevõtmine ⁽²⁾			II
(d) Laborisese võrdlusstandardi või -preparaadi valmistamiseks/asendamiseks kasutatava kvalifitseerimisprotokolli oluline muutmine, mis võib oluliselt mõjutada toimeaine kvaliteeti, ohutust või tõhusust			II

Q.I.b.3 Bioloogilise toimeaine laborisese võrdlusstandardi/-preparaadi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(e) Laborisese võrdlusstandardi või -preparaadi valmistamiseks/asendamiseks kasutatava kvalifitseerimisprotokolli muul viisil muutmine		1	IB
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh uue laborisese võrdlusstandardi valmistamise ja kvalifitseerimise kirjeldus.			
2. Võrdlevad katsetulemused, millest nähtub, et senine laborisene võrdlusstandard ja kavandatud standard on samaväärsed.			
⁽¹⁾ Märkus. Heakskiidetud kvalifitseerimisprotokolliga hõlmamata laboriseste võrdlusstandardite/-preparaatide muud muudatused tuleb liigitada analoogselt vastavate muudatustega, mis mõjutavad bioloogilist toimeainet/lõpptoodet.			
⁽²⁾ Märkus. Pärast kvalifitseerimisprotokolli muudatuse heakskiitmist hõlmab olemasolev kvaliteedi tagamise süsteem bioloogilise toimeaine/lõpptoote jaoks uue võrdlusstandardi kasutuselevõtmist või kordusanalüüsi/säilitamise perioodi pikendamist vastavalt heakskiidetud kvalifitseerimisprotokollile ning seega ei ole vaja muudatust esitada, kui kõik nõuetele vastavuse heakskiidetud kriteeriumid on täidetud.			

Q.I.c) **Pakendi sulgemissüsteem**

Q.I.c.1

Q.I.c.1 Toimeaine esmapakendi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Mittevedela toimeaine esmapakendi muutmine	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b) Steriilse vedela toimeaine esmapakendi muutmine			II
(c) Mittesteriilse vedela toimeaine esmapakendi muutmine		1, 2, 4, 5	IB
(d) Toimeaine ühe heakskiidetud esmapakendi väljajätmine	4	1	IA
Tingimused			
1. Kavandatud pakkematerjal on oluliste omaduste poolest vähemalt samaväärne heakskiidetud materjaliga.			
2. Alustatud on asjakohaseid stabiilsusuuringuid vastavalt inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimustele, asjakohaseid stabiilsusparameetreid on hinnatud vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal ning rakendamise ajal on taotleja käsutuses piisavad stabiilsusandmed vähemalt kolme kuu kohta. Kui aga kavandatud pakend on olemasolevast pakendist vastupidavam, ei pea kolme kuu stabiilsusandmed olema veel kättesaadavad. Need uuringud tuleb lõpule viia ja kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kõlblikkusaja/kordusanalüüsi perioodi lõpus, edastatakse need viivitamata pädevatele asutustele (koos kavandatud meetmetega).			
3. Toimeaine ei ole steriilne toimeaine ega bioloogiline toimeaine.			
4. Alles peaks jääma vähemalt üks pakend, mis sobib toimeaine säilitamiseks heakskiidetud tingimustes.			

Q.I.c.1 Toimeaine esmapakendi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELI ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Asjakohased andmed uue pakendi kohta (nt võrdlusandmed O ₂ , CO ₂ , niiskuse läbilaskvuse kohta). Asjakohasel juhul tuleb esitada tõendid selle kohta, et sisu ja pakkematerjali vastastikune mõju ei mõjuta toimeaine kvaliteeti (nt et kavandatud materjali koostisosad ei satu sisusse ja toote koostisosad ei satu pakendisse), sh kinnitus, et materjal vastab asjakohastele farmakopöa nõuetele või toiduga kokku puutuvaid plastmaterjale ja esemeid käsitlevatele ELi õigusnormidele.			
3. Müügiloo hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja (vastavalt asjakohasusele) kinnitus, et inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt on alustatud nõutavaid stabiilsusuuringuid (märkides asjaomased partiide numbrid), rakendamise ajal olid taotleja käsutuses vajalikud minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed ja olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
4. Kohaldataval juhul senise ja kavandatud esmapakendi spetsifikatsioonide võrdlus.			
5. Inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga tehtud ning asjakohaseid stabiilsusparameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kordusanalüüsi perioodi lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			

Q.I.c.2

Q.I.c.2 Toimeaine esmapakendi spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Spetsifikatsioonile uue spetsifikatsioonikohase parameetri lisamine koos vastava analüüsimetoodikaga	1, 2, 5	1, 2, 3, 4	IA
(c) Ebaolulise või aegunud spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine	1, 2, 6	1, 2, 5	IA
(d) Spetsifikatsioonikohase parameetri asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3	IB
Tingimused			
1. Muudatus ei tulene spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt müügiloo taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse raames), välja arvatud juhul, kui seda on järeelmeetme raames varem hinnatud ja selles on kokku lepitud.			
2. Muudatus ei ole tingitud pakkematerjali tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest, toimeaine säilitamisel esinenud stabiilsusprobleemidest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest.			
3. Muutus jääb nõuetele vastavuse heakskiidetud kriteeriumide vahemikku.			

Q.I.c.2 Toimeaine esmapakendi spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4. Analüüsimetoodika jääb samaks või muutub vähe.			
5. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga.			
6. Muudatus ei ole seotud kontrollistrateegia läbivaatamisega, mille eesmärk on minimeerida parameetrite ja omaduste (kriitiliste ja väheoluliste) analüüsimist.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.			
3. Asjakohasel juhul uue analüüsimetoodika üksikasjad ja valideerimisandmed.			
4. Müügiloa hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja (vastavalt asjakohasusele) põhjendus uue spetsifikatsioonikohase parameetri ja nõuetele vastavuse kriteeriumide kohta.			
5. Müügiloa hoidja või toimeaine põhitoimiku hoidja (vastavalt asjakohasusele) põhjendus/riskihinnang selle kohta, et spetsifikatsioonikohane parameeter on ebaoluline või aegunud.			

Q.I.c.3

Q.I.c.3 Toimeaine esmapakendi analüüsimetoodika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiidetud analüüsimetoodika väiksem muudatus	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Analüüsimetoodika muul viisil muutmine (sh asendamine või lisamine)	1, 3	1, 2	IA
(c) Analüüsimetoodika väljajätmine, kui alternatiivne meetoodika on juba heaks kiidetud	4	1	IA
Tingimused			
1. Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise meetoodikaga vähemalt samaväärne.			
2. Analüüsimetoodika jääb samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni tüüp või meetod).			
3. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga.			
4. Spetsifikatsioonikohase parameetri jaoks on endiselt olemas registreeritud analüüsimetoodika.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh analüüsimetoodika kirjeldus ja valideerimisandmete kokkuvõte.			
2. Võrdlevad valideerimistulemused, või kui see on põhjendatud, siis võrdlevad analüüsitulemused, millest nähtub, et senine ja kavandatud analüüsimetoodika on samaväärsed. Seda nõuet ei kohaldata uue analüüsimetoodika lisamisel.			

Q.I.c.4

Q.I.c.4 Toimeaine välispakendi osa (kui see on toimikus märgitud) muutmine (sealhulgas asendamine, lisamine või väljajätmine)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1, 2, 3, 4	1	IA
Tingimused			
1. Välispakendil ei ole funktsionaalset mõju toimeaine stabiilsusele või kui on, siis ei ole see pakend vähem kaitsev kui heakskiidetud pakend.			
2. Muudetud pakendiosa sobib toimeaine säilitamiseks heakskiidetud tingimustes.			
3. Muudatus ei ole tingitud eelmise pakendiosa olulistest puudustest.			
4. Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest ega toimeaine säilitamisel esinenud stabiilsusprobleemidest.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			

Q.I.d) **Stabiilsus**

Q.I.d.1

Q.I.d.1 Toimeaine kordusanalüüsi/säilitamise perioodi või säilitamistingimuste või bioloogilise toimeaine tootmisel kasutatavate vahesaaduste kordusanalüüsi/säilitamise perioodi või säilitamistingimuste muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Kordusanalüüsi/säilitamise periood			
1. Kordusanalüüsi/säilitamise perioodi lühendamine	1	1, 2, 3, 4	IA
2. Kordusanalüüsi/säilitamise perioodi kehtestamine		1, 2, 3	IB
3. Kordusanalüüsi/säilitamise perioodi pikendamine ekstrapoleerimise või stabiilsusandmete modelleerimise põhjal, muul kui asjakohastele stabiilsussuunistele vastaval viisil			II
4. Kordusanalüüsi/säilitamise perioodi pikendamine reaajaliste andmete alusel, muul kui heakskiidetud stabiilsusprotokollile vastaval viisil, või pikendamine stabiilsusandmete ekstrapoleerimise põhjal ja asjakohastele stabiilsussuunistele vastaval viisil		1, 3	IB
5. Kordusanalüüsi/säilitamise perioodi pikendamine reaajaliste andmete alusel ja täielikult stabiilsusprotokollile vastaval viisil	2	1, 2, 3	IA
(b) Säilitamistingimused			
1. Rangemate säilitamistingimuste kehtestamine	1, 3	1, 2, 3	IA
2. Säilitamistingimuste muutmine		1, 2, 3	IB
(c) Heakskiidetud stabiilsusprotokolli muutmine	1, 4	1, 4	IA

Q.I.d.1 Toimeaine kordusanalüüsi/säilitamise perioodi või säilitamistingimuste või bioloogilise toimeaine tootmisel kasutatavate vahesaaduste kordusanalüüsi/säilitamise perioodi või säilitamistingimuste muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused			
1. Muudatus ei ole tingitud tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest ega stabiilsusprobleemidest.			
2. Stabiilsusuuringud on läbi viidud vastavalt kehtivale heakskiidetud stabiilsusprotokollile. Andmeid esitatakse reaalselt. Kõik partiid vastavad igal ajal eelnevalt kindlaks määratud spetsifikatsioonile. Ootamatuid suundumusi ei ole täheldatud.			
3. Toimeaine füüsikaline olek ei ole muutunud.			
4. Muudatused ei hõlma katsetatavate parameetrite nõuetele vastavuse kriteeriumide laiendamist, stabiilsust iseloomustavate parameetrite kõrvaldamist ega testimise sageduse vähendamist.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus). Dokument peab sisaldama heakskiidetud pakendisse pakendatud toimeaine kolme katse- või tööstuslikus suuruses partiiga asjakohaste stabiilsussuuniste kohaselt reaalselt tehtud nõuetekohaste stabiilsusuuringute tulemusi.			
2. Kinnitus, et stabiilsusuuringud on tehtud vastavalt heakskiidetud protokollile. Uuringud peavad tõendama, et toimeaine vastab asjakohastele heakskiidetud spetsifikatsioonidele.			
3. Toimeaine heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia (taotlusvormi lisana).			
4. Kavandatud muudatuste põhjendus.			

Q.I.e) Täiendavad regulatiivsed vahendid

Q.I.e.1

Q.I.e.1 Toimeaine uue disainiala (analüüsimetoodika parameetrite disainiala) kasutuselevõtmine või heakskiidetud disainiala laiendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Toimeaine tootmisprotsessi ühe või mitme osa uus disainiala, sh sellest tulenevad protsessisisesed kontrollid ja/või analüüsimetoodikad		1, 2, 3	II
(b) Lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse ja/või toimeaine analüüsimetoodika uus disainiala		1, 2, 3	IB
(c) Toimeaine heakskiidetud disainiala ja/või lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse analüüsimetoodika heakskiidetud disainiala muutmine või laiendamine		1, 2, 3	IB
Dokumentatsioon			
1. Disainiala on välja töötatud kooskõlas asjakohaste Euroopa ja rahvusvaheliste teaduslike suunistega. Toote-, protsessi- ja analüüsiarenduse uuringute, riskihindamise ja mitmemõõtmeliste uuringute või protsessi modelleerimise (vastavalt asjakohasusele) tulemused, mis näitavad, et on saavutatud süsteemne arusaam sellest, kuidas materjali omadused ja protsessiparameetrid mõjutavad toimeaine kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnuseid.			

Q.I.e.1	Toimeaine uue disainiala (analüüsimetoodika parameetrite disainiala) kasutuselevõtmine või heakskiidetud disainiala laiendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
2.	Disainiala kirjeldus tabeli ja/või matemaatilise võrrandi kujul (vastavalt asjakohasusele), sh muutujad (materjali omadused ja protsessi parameetrid, vastavalt asjakohasusele) ning nende kavandatud vahemikud ja piirnormid.			
3.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			

Q.I.e.2

Q.I.e.2	Toimeainega seotud heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll kasutuselevõtmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			1, 2, 3	II
Dokumentatsioon				
1.	Kavandatud muudatuse üksikasjalik kirjeldus.			
2.	Toimeainega seotud heakskiitmisjärgne muudatuste haldamise protokoll.			
3.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			

Q.I.e.3

Q.I.e.3	Toimeainega seotud heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll väljajätmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1	1, 2	IA
Tingimused				
1.	Toimeainega seotud heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll väljajätmine ei ole tingitud protokollis kirjeldatud muudatus(t)e rakendamisel toimunud ootamatutest sündmustest ega spetsifikatsioonist kõrvalekalduvatest tulemustest ning väljajätmine ei mõjuta toimikus sisalduvat heakskiidetud teavet.			
Dokumentatsioon				
1.	Kavandatud väljajätmise põhjendus.			
2.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			

Q.I.e.4

Q.I.e.4	Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll olulised muudatused			II
(b)	Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll väiksemad muudatused, mis ei mõjuta protokollis kindlaks määratud strateegiat		1	IB
Dokumentatsioon				
1.	Kinnitus, et muudatused ei muuda protokollis kindlaks määratud üldstrateegiat ega ole ulatuslikumad kui heakskiidetud protokoll.			

Q.I.e.5

Q.I.e.5	Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine IA tüübi teate kaudu	1	1, 2, 3	IA
(b)	Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine IA _{IN} tüübi teate kaudu	2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(c)	Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine IB tüübi teate kaudu		1, 2, 3, 4	IB

Tingimused

1. Kavandatud muudatus on tehtud täielikus kooskõlas heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokolliga, mille kohaselt tuleb muudatusest teatada 12 kuu jooksul pärast rakendamist.
2. Kavandatud muudatus on tehtud täielikus kooskõlas heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokolliga, mille kohaselt tuleb muudatusest pärast selle rakendamist viivitamata teatada.

Dokumentatsioon

1. Viide heakskiitmisjärgsele muudatuste haldamise protokollile.
2. Kinnitus, et muudatus on kooskõlas heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokolliga ja uuringutulemused vastavad protokollis kindlaks määratud nõuetele vastavuse kriteeriumidele (*).
3. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).
4. Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokollis kohaselt tehtud uuringute tulemused.

(*) Kui protokollis kindlaks määratud nõuetele vastavuse kriteeriumid ja/või muud tingimused ei ole täidetud, ei saa muudatust rakendada selle kategooria muudatusena ja see tuleb esitada kohaldatava kategooria muudatusena ilma heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokollita.

Q.I.e.6

Q.I.e.6	Toimeainega seonduva toote olelusringi haldamist käsitleva dokumendi kasutuselevõtmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			1, 2, 3	II

Dokumentatsioon

1. Toote olelusringi haldamist käsitleva dokumendi sisu on välja töötatud kooskõlas asjakohaste Euroopa ja rahvusvaheliste teaduslike suunistega. Toote-, protsessi- ja analüüsiarenduse uuringute tulemused (nt erinevate parameetrite koostoime, sealhulgas riskihindamine ja mitmemõõtmelised uuringud, vastavalt asjakohasusele), mis näitavad (asjakohasel juhul), et on saavutatud süsteemne arusaam sellest, kuidas materjali omadused ja protsessiparameetrid mõjutavad toimeaine kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnuseid.
2. Toote olelusringi haldamist käsitlev dokument sisaldab materjali omaduste, kvaliteeditunnuste ja protsessiparameetrite (või analüüsimetoodikate parameetrite) kirjeldust, nende kavandatud piirnorme ja vahemikke ning tulevaste muudatuste aruandluskategooriaid tabeli kujul.
3. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.I.e.7

Q.I.e.7 Toimeainega seotud muudatused kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Toimeainega seotud oluline muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga		1, 2, 3	II
(b) Toimeainega seotud väiksem muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga	1	1, 2, 3	IA
(c) Toimeainega seotud väiksem muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga	2	1, 2, 3	IA _{IN}
(d) Toimeainega seotud väiksem muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga		1, 2, 3	IB

Tingimused

1. Muudatus on toote olelusringi haldamist käsitlevas dokumendis ette nähtud IA tüübi muudatusena, millest tuleb teatada 12 kuu jooksul pärast rakendamist.
2. Muudatus on toote olelusringi haldamist käsitlevas dokumendis ette nähtud IA tüübi muudatusena, millest tuleb teatada viivitamata pärast rakendamist.

Dokumentatsioon

1. Kavandatud muudatus(t)e kokkuvõte ja põhjendus, milles kirjeldatakse selgelt senist ja kavandatavat olukorda, ning tõendavad dokumendid.
2. Toote olelusringi haldamist käsitlev ajakohastatud dokument, milles asjakohaseid jaotisi on muudetud.
3. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.I.e.8

Q.I.e.8 Muudatused toote olelusringi haldamist käsitlevas heakskiidetud dokumendis, mis on seotud toimeainega	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendi olulised muudatused			II
(b) Toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendi väiksemad muudatused		1, 2, 3	IB

Dokumentatsioon

1. Kavandatud muudatus(t)e kokkuvõte ja põhjendus, milles kirjeldatakse selgelt senist ja kavandatavat olukorda, ning tõendavad dokumendid.
2. Toote olelusringi haldamist käsitlev ajakohastatud dokument, milles asjakohaseid jaotisi on muudetud.
3. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.II. Lõpptoode

Q.II.a) Kirjeldus ja koostis

Q.II.a.1

Q.II.a.1 Jäljendi, pinnale trükitud (suru- / pimetrükk) või muu märgistuse muutmine või lisamine, sh asendamine või toote märgistuses kasutatavate trükivärvide lisamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Jäljendi, pinnale trükitud (suru- / pimetrükk) või muu märgistuse muudatused	1, 2, 3, 4	1	IA _{IN}
(b) Toote võrdseteks annusteks jagamiseks ette nähtud poolitus-/murdejoonte muudatused		1, 2	IB
Tingimused			
1. Lõpptoote vabastamise ja kõlblikkusaja spetsifikatsioone ei ole muudetud (välja arvatud välimuse osas).			
2. Kõik trükivärvid peavad vastama asjakohastele ravimeid käsitlevatele õigusnormidele.			
3. Poolitus-/murdejooned ei ole ette nähtud toote võrdseteks annusteks jagamiseks.			
4. Tugevuse eristamiseks kasutatavat toote märgistust ei tohi täielikult välja jätta.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh senise ja uue välimuse üksikasjalik joonis või kirjalik kirjeldus ning asjakohasel juhul muudetud ravimiteave.			
2. Asjakohaste Euroopa farmakopöa kohaste analüüside tulemused, mis kinnitavad omaduste/õige annustamise samaväärsust.			

Q.II.a.2

Q.II.a.2 Ravimivormi kuju või mõõtmete muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Tabletid, kapslid, küünlad ja pessaarid, millest toimeaine vabaneb kiiresti	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
(b) Gastroresistentsed ravimivormid, millest toimeaine vabaneb modifitseeritult või prolungeeritult, ja poolitusjoonega tabletid, mida saab jagada võrdseteks annusteks		1, 2, 3, 4	IB
(c) Uue komplekti lisamine teistsuguse täitemahuga radiofarmatseutilise preparaadi jaoks			II
Tingimused			
1. Muudetud toote toimeaine vabanemise näitajad on võrreldavad vana toote omadega (asjakohasel juhul). Kui tegemist on taimse ravimiga, mille puhul toimeaine vabanemise analüüs ei pruugi olla võimalik, võrreldakse uue toote lagunemisaega vana toote omaga.			
2. Toote vabastamise ja kõlblikkusaja spetsifikatsioone ei ole muudetud (välja arvatud kuju või mõõtmete osas).			
3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning keskmine mass jäävad samaks.			
4. Muudatus ei ole seotud poolitusjoonega tabletiga, mida saab jagada võrdseteks annusteks.			

Q.II.a.2 Ravimivormi kuju või mõõtmete muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh senist ja kavandatud olukorda iseloomustav üksikasjalik joonis ning asjakohasel juhul muudetud ravimiteave.			
2. Toimeaine vabanemise võrdlusandmed vähemalt ühe seniste ja kavandatud mõõtmega toote katsepartii kohta (kui võrdlus olulisi erinevusi ei näita, vt asjakohaseid bioekvivalentsuse uurimist käsitlevaid suuniseid). Taimsete ravimite puhul võib esitada lagunemist käsitlevad võrdlusandmed.			
3. Põhjendus, miks ei esitata uut võrdlevat bioekvivalentsuse uuringut vastavalt asjakohastele bioekvivalentsuse uurimist käsitlevatele suunistele.			
4. Asjakohaste Euroopa farmakopöa kohaste analüüside tulemused, mis kinnitavad omaduste/õige annustamise samaväärsust.			
Märkus. Muudatuse Q.II.a.2.c puhul tuleb taotletakse taotlejatele meelde, et kõikide lõpptoote „tugevusega“ seotud muudatuste puhul tuleb esitada müügiloo laiendamise taotlus.			

Q.II.a.3

Q.II.a.3 Lõpptoote koostise (abiainete) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Lõhna- või maitseaine või värvaine koostise muudatused			
1. Lisamine, väljajätmine või asendamine	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5	IA _{IN}
2. Suurendamine või vähendamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Muud abiained			
1. Lõpptoote kvantitatiivses koostises sisalduvate abiainetega väiksem muudatus	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 6	IA
2. Ühe või mitme abiaine kvalitatiivsed või kvantitatiivsed muudatused, millel võib olla oluline mõju lõpptoote ohutusele, kvaliteedile või tõhususele (näiteks bioloogilised abiained või uus abiaine, mis hõlmab inim- või loomset päritolu materjalide kasutamist, mille puhul tuleb hinnata viirusohutuse andmeid või TSE riski)			II
3. Muudatus, mida toetab võrdlev bioekvivalentsuse uuring			II
4. Abiaine(te) asendamine võrreldava(te) abiaine(te)ga, millel on samad funktsionaalsed omadused		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Tingimused			
1. Ravimivormi funktsionaalsed omadused (nt lagunemisaeg, toimeaine vabanemise profiil) ei muutu.			

Q.II.a.3 Lõpptoote koostise (abiainete) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
2. Kõik koostise väiksemad muudatused kogukaalu säilitamiseks tuleb teha abiaine(te) abil, mis juba moodustab (moodustavad) olulise osa lõpptoote koostisest.			
3. Lõpptoote spetsifikatsiooni on ajakohastatud üksnes välimuse/lõhna/maitse osas ja asjakohasel juhul on samastamine välja jäetud.			
4. Alustatud on stabiilsusuuringuid vastavalt inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimustele (märkides asjaomaste partiide numbrid), asjakohaseid stabiilsusparameetreid on hinnatud vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal ning taotleja käsutuses on (IA tüübi puhul rakendamise ajal ja IB tüübi puhul teatamise ajal) rahuldavad stabiilsusandmed vähemalt kolme kuu kohta ja stabiilsus on registreeritud stabiilsusega sarnane. Kinnitatakse, et need uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega). Lisaks tuleb asjakohasel juhul teha fotostabiilsuse katsed.			
5. Võimalikud uued kavandatud koostisosad peavad vastama asjakohastele liidu õigusaktidele (nt Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1333/2008 ⁽¹⁾ , komisjoni määrus (EL) nr 231/2012 ⁽²⁾ toidu lisaainete kohta ja Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 1334/2008 ⁽³⁾ lõhna- ja maitseainete kohta).			
6. Ühegi uue koostisosa puhul ei kasutata inim- või loomse päritoluga materjale, mille puhul tuleb hinnata viirusohutust või vastavust kehtivatele loomade spongiformse entsefalopaatia tekitajate inim- ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste.			
7. Asjakohasel juhul ei mõjuta muudatus tugevuste eristamist ega halvenda pediaatrilise ravimi maitset.			
8. Uue toote toimeaine vabanemise näitajad, mis on määratud vähemalt kahe katsesuurusel partii põhjal, on eelmisega võrreldavad (kui võrdlus olulisi erinevusi ei näita, vt asjakohaseid bioekvivalentsuse uurimist käsitlevaid suuniseid). Kui tegemist on taimse ravimiga, mille puhul toimeaine vabanemise analüüs ei pruugi olla võimalik, on uue toote lagunemisaeg võrreldav vana toote omaga.			
9. Muudatuse põhjuseks ei ole stabiilsuse ja/või võimalikud ohutusega seotud probleemid (st tugevuste eristamine).			
10. Asjaomane toode ei ole bioloogiline lõpptoode.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus) ja asjakohasel juhul muudetud ravimiteave.			
2. Kinnitus, et inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt on alustatud nõutavaid stabiilsusuuringuid (märkides asjaomaste partiide numbrid), rakendamise ajal olid taotleja käsutuses vajalikud minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed ja olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
3. Inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suurusel partiiga tehtud ning asjakohaseid stabiilsusparameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			

Q.II.a.3 Lõpptoote koostise (abiainete) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4. Kas Euroopa farmakopöa kohane sobivussertifikaat iga uue koostisosa kohta, mis pärineb transmissiivsele spongiformsele entsefalopaatiale (TSE) vastuvõtlikult loomalt, või vajaduse korral dokumendid, mis tõendavad, et pädev asutus on hinnanud TSE riskiga aine konkreetset allikat ja see vastab kehtivatele loomade spongiformse entsefalopaatia tekitajate inim- ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhistele. Kõikide selliste materjalide kohta tuleb esitada järgmine teave: tootja nimi, loomaliik ja koed, millest materjal on eraldatud, lähteloomade päritoluriik ja materjali kasutusala. Tsentraliseeritud menetluse korral tuleb kõnealune teave esitada ajakohastatud TSE tabelis A (ja asjakohasel juhul tabelis B).			
5. Asjakohasel juhul andmed, mis tõendavad, et uus abiaine ei mõjuta lõpptoote spetsifikatsioonide analüüsimetoodikaid.			
6. Asjakohane farmaatsiaalne arendustöö peab põhjendama abiainete muutmist/valikut jne (sh stabiilsusega seotud aspektid ja antimikroobne säilitamine, kui see on asjakohane).			
7. Tahkete ravimivormide puhul toimeaine vabanemise näitajaid käsitlevad võrdlusandmed vähemalt kahe uue ja vana koostisega lõpptoote partii kohta. Taimsete ravimite puhul võib esitada võrdlusandmed lagunemise kohta.			
8. Põhjendus, miks ei esitata uut võrdlevat bioekvivalentsuse uuringut vastavalt kehtivatele bioekvivalentsuse uurimist käsitlevatele suunistele.			
(¹) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 2008. aasta määrus (EÜ) nr 1333/2008 toidu lisaainete kohta (ELT L 354, 31.12.2008, lk 16, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1333/oj).			
(²) Komisjoni 9. märtsi 2012. aasta määrus (EL) nr 231/2012, millega kehtestatakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 1333/2008 II ja III lisas loetletud toidu lisaainete spetsifikatsioonid (ELT L 83, 22.3.2012, lk 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2012/231/oj).			
(³) Euroopa Parlamendi ja nõukogu 16. detsembri 2008. aasta määrus (EÜ) nr 1334/2008, mis käsitleb toiduainetes kasutatavaid lõhna- ja maitseaineid ning teatavaid lõhna- ja maitseomadustega toidu koostisosi ning millega muudetakse nõukogu määrust (EMÜ) nr 1601/91, määrusi (EÜ) nr 2232/96 ja (EÜ) nr 110/2008 ning direktiivi 2000/13/EÜ (ELT L 354, 31.12.2008, lk 34, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1334/oj).			

Q.II.a.4

Q.II.a.4 Suu kaudu manustatavate ravimite kattekihi massi või kapsli kesta massi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Tahked suukaudsed ravimivormid	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Gastroresistentsed ravimivormid, mille kattekiht või kapsli kest on kriitilise tähtsusega tegur toimeaine vabanemise mehhanismis		1, 3, 4, 5, 6	IB
(c) Ravimivormid, millest toimeaine vabaneb modifitseeritult või prolongeeritult ja mille kattekiht või kapsli kest on kriitilise tähtsusega tegur toimeaine vabanemise mehhanismis			II
Tingimused			
1. Uue toote toimeaine vabanemise näitajad, mis on määratud vähemalt kahe katsesuures partii põhjal, on eelmisega võrreldavad. Kui tegemist on taimse ravimiga, mille puhul toimeaine vabanemise analüüs ei pruugi olla võimalik, on uue toote lagunemisaeg võrreldav vana toote omaga.			
2. Kattekiht ei ole kriitilise tähtsusega tegur toimeaine vabanemise mehhanismis ega muu(de) kvaliteeditunnus(t)e kontrollimisel.			
3. Lõpptoote spetsifikatsiooni on vajaduse korral ajakohastatud üksnes kaalu ja mõõtmete osas.			

Q.II.a.4	Suu kaudu manustatavate ravimite kattekihi massi või kapsli kesta massi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4.	Vastavalt asjakohastele suunistele on alustatud vähemalt kahe katsesuures või tööstuslikus suures partii stabiilsusuuringuid ja rakendamise ajal on taotleja käsutuses rahuldavad stabiilsusandmed vähemalt kolme kuu kohta ning taotleja kinnitab, et nimetatud uuringud viiakse lõpule. Kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
Dokumentatsioon				
1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2.	Kinnitus, et inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt on alustatud nõutavaid stabiilsusuuringuid (märkides asjaomaste partiide numbrid), rakendamise ajal olid taotleja käsutuses vajalikud minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed ja olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega). Lisaks tuleb asjakohasel juhul teha fotostabiilsuse katsed.			
3.	Inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suures partiiga tehtud ning asjakohaseid stabiilsusparameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
4.	Partiide analüüsimise võrdlusandmed ja toimeaine vabanemise näitajaid käsitlevad võrdlusandmed vähemalt kahe senise ja kavandatud koostisega lõpptoote partii kohta. Kui tegemist on taimse ravimiga, mille puhul toimeaine vabanemise analüüs ei pruugi olla võimalik, tuleb esitada lagunemise võrdlusandmed.			
5.	Põhjendus, miks ei esitata uut võrdlevat bioekvivalentsuse uuringut vastavalt kehtivatele bioekvivalentsuse uurimist käsitlevatele suunistele.			
6.	Kinnitus, et lõpptoote spetsifikatsiooni on ajakohastatud üksnes kaalu ja mõõtmete osas.			

Q.II.a.5

Q.II.a.5	Tervikuna kasutatava parenteraalse toote ühe annuse kontsentratsiooni muutmine, kui toimeaine kogus annuses (st tugevus) ei muutu	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
				II

Q.II.a.6

Q.II.a.6	Lahusti/lahjendusvedeliku väljajätmine pakendist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			1, 2	IB
Dokumentatsioon				
1.	Väljajätmise põhjendus, sh lõpptoote ohutuks ja tõhusaks kasutamiseks vajaliku lahusti/lahjendusvedeliku alternatiivse hankimisviisi kirjeldus.			
2.	Muudetud ravimiteave.			

Q.II.b) **Tootmine**

Q.II.b.1

Q.II.b.1 Lõpptoote tootmisprotsessis või selle osas kasutatava tootmiskoha (välja arvatud ravimipartiide kasutamiseks vabastamise ja partiide kontrollimise/analüüsimise koha) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Välispakendite eest vastutava tootmiskoha lisamine või asendamine	1, 2	1, 7	IA _{IN}
(b) Esmapakendite eest vastutava tootmiskoha lisamine või asendamine	1, 2, 3, 4	1, 2, 7, 8	IA _{IN}
(c) Uudsete või keerukate tootmisprotsesside abil valmistatava lõpptoote tootmisel mis tahes tootmistoimingu(te) eest vastutava tootmiskoha lisamine või asendamine			II
(d) Sellise tootmiskoha lisamine või asendamine, kus on nõutav esmane või tootepõhine hea tootmistava kontroll			II
(e) Lõpptoote tootmisel mis tahes tootmistoimingu(te) eest vastutava tootmiskoha lisamine või asendamine		1, 2, 4, 5, 6, 7, 8	IB
(f) Ravimi lahutamatuks osaks olevat meditsiiniseadet sisaldava lõpptoote kokkupaneku eest vastutava tootmiskoha lisamine või asendamine		1, 2, 3, 4, 7	IB

Tingimused

1. Euroopa Liidu/Euroopa Majanduspiirkonna ühe liikmesriigi järelevalveasutus või tootmiskoha puhul, mis asub riigis, millel on Euroopa Liiduga kehtiv hea tootmistava vastastikuse tunnustamise leping või muu asjakohane kokkulepe, selle riigi partnerasutus on viimase kolme aasta jooksul teostanud kontrolli, mille tulemused olid rahuldavad.
2. Tootmiskohal on nõuetekohased load (asjaomase ravimivormi või toote valmistamiseks).
3. Asjaomane toode ei ole steriilne toode.
4. Asjakohasel juhul on olemas valideerimiskava või tootmine uues tootmiskohas on valideeritud kehtiva protokoli alusel vähemalt kolme tööstuslikus suurusel partii põhjal.

Dokumentatsioon

1. Nõuetekohased tõendid selle kohta, et kavandatud tootmiskoht vastab asjaomas(t)e tootmis- ja/või analüüsitoimingu(te) puhul heale tootmistavale:
 - Kui tootmiskoht asub ELis/EMPs: kehtiva tootmisloa koopia. Piisab viitest EudraGMP andmebaasile.
 - Kui tootmiskoht asub kolmandas riigis, mis on ELiga sõlminud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingu või muu asjakohase kokkuleppe: asjakohase kohaliku pädeva asutuse poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta.
 - Kui tootmiskoht asub kolmandas riigis, millega ei ole sõlmitud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingut või muud asjakohast kokkulepet hea tootmistava kohta: EMP liikmesriigi asjakohase rahvusvahelise asutuse poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta. Piisab viitest EudraGMP andmebaasile.
2. Asjakohasel juhul tuleb märkida valideerimisuurings kasutatud partiide numbrid ja suurus ning partiide tootmise kuupäevad (≥ 3) ning esitada valideerimisandmed või valideerimisprotokoll (-kava).
3. Asjakohasel juhul ravimipartii kasutamiseks vabastamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia (taotlusvormi lisana).

Q.II.b.1 Lõpptoote tootmisprotsessis või selle osas kasutatava tootmiskoha (välja arvatud ravimipartiide kasutamiseks vabastamise ja partiide kontrollimise/analüüsimise kohta) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4. Partiide analüüsimise andmed ühe tootismahus partii ja tootmisprotsessi imiteerides toodetud kahe katsesuures partii (või kahe tootismahus partii) kohta ning kolme viimase eelmises tootmiskohas toodetud partii võrdlusandmed; nõudmisel peavad olema kättesaadavad kahe järgmise tootismahus partii andmed või neist tuleb teatada (koos kavandatud meetmetega), kui need ei vasta spetsifikatsioonidele. Bioloogilise lõpptoote puhul partiide analüüsimise andmed senises ja kavandatud tootmiskohas toodetud kolme partii kohta (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiide arv).			
5. Pooltahkete ja vedelate preparaatide puhul, milles toimeaine esineb lahustumata kujul, asjakohased valideerimisandmed, sh mikroskooppildistus või mõni muu asjakohane fototehniline kujutis osakeste jaotusest ja morfoloogiast.			
6. (i) Kui uues tootmiskohas kasutatakse toimeainet lähtematerjalina, siis tootmiskohas partiide kasutamiseks vabastamise eest vastutava pädeva isiku deklaratsioon, et toimeainet toodetakse kooskõlas ELis vastu võetud üksikasilike suunistega lähtematerjalide tootmise hea tava kohta. (ii) Lisaks, kui uus tootmiskoht asub ELis/EMPd ja selles kasutatakse toimeainet lähtematerjalina, siis uue tootmiskoha pädeva isiku deklaratsioon, et kasutatavat toimeainet toodetakse kooskõlas ELis vastu võetud üksikasilike suunistega lähtematerjalide tootmise hea tava kohta.			
7. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
8. Kui tootmiskoht ja esmapakendisse pakendamise koht on erinevad, tuleb täpsustada ja valideerida transporditingimusi ja lõpp-pakendisse jaendamata toote säilitamise tingimusi.			

Märkused:

Kui tootmiskohta muudetakse või kui võetakse kasutusele uus tootmiskoht väljaspool ELi/EMPd asuvas riigis, millel puudub Euroopa Liiduga kehtiv leping hea tootmistava vastastikuse tunnustamise kohta, soovitakse müügiloo loahoidjatel enne teate esitamist konsulteerida vastavate pädevate asutustega ja esitada teave viimase kahe-kolme aasta jooksul toimunud võimalike ELi/EMP kontrollide kohta ja/või võimalike kavandatud ELi/EMP kontrollide kohta, sh kontrollimise kuupäevad, kontrollitud tootekategooria, järelevalveasutus ja muu asjakohane teave. See aitab liikmesriigi järelevalveasutusel vajaduse korral korraldada hea tootmistava järgimise kontrolli.

Pädevate isikute deklaratsioonid toimeaine kohta

Tootmisloa hoidja on kohustatud kasutama lähtematerjalina ainult neid toimeaineid, mis on toodetud kooskõlas hea tootmistavaga; seega peavad deklaratsiooni esitama kõik toimeainet lähtematerjalina kasutavad tootmisloade hoidjad. Kuna partiide sertifitseerimise eest vastutav pädev isik vastutab üldiselt kõikide partiide eest, peab partiide sertifitseerimise eest vastutav pädev isik esitama täiendava deklaratsiooni, kui partiide kasutamiseks vabastamise koht on eelnimetatust erinev.

Sageli on tegemist ainult ühe tootmisloa hoidjaga ja seetõttu on nõutav ainult üks deklaratsioon. Kui aga tootmisloa hoidjaid on mitu, võib mitme deklaratsiooni asemel esitada ühe deklaratsiooni, millele on alla kirjutanud üks pädev isik. See on lubatav järgmistel tingimustel:

Deklaratsioonis on selgelt öeldud, et see on allkirjastatud kõikide asjaomaste pädevate isikute nimel.

Kõnealune kord põhineb hea tootmistava suuniste 7. peatükis kirjeldatud tehnilisel kokkuleppel ja deklaratsiooni esitav pädev isik on üks kokkuleppes nimetatud isikutest, kes vastutavad konkreetselt selle eest, et toimeaine tootja(d) järgib (järgivad) head tootmistava. Märkus: pädevad asutused kontrollivad nimetatud korra järgimist.

Taotlejatele tuletatakse meelde, et pädev isik peab olema tootmisloa hoidja teenistuses vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 41 ja asuma ELis/EMPd. Seetõttu ei ole vastuvõetavad nende töötajate deklaratsioonid, kes on tootja teenistuses kolmandates riikides, sh vastastikuse tunnustamise lepingu sõlminud riikides.

Vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 46a hõlmab tootmine täielikku või osalist tootmist, importi, jaotamist, pakendamist või esitamist enne aine lõpptootesse lisamist, sealhulgas turustaja poolt ümberpakendamist või märgistuse muutmist.

Vere ja verekomponentide puhul ei ole deklaratsioon vajalik, sest nende suhtes kohaldatakse direktiivi 2002/98/EÜ Euroopa Parlamendi ja nõukogu 27. jaanuari 2003. aasta direktiiv 2002/98/EÜ, millega kehtestatakse inimvere ja verekomponentide kogumise, uurimise, töötlemise, säilitamise ja jaotamise kvaliteedi- ja ohutusnõuded ning muudetakse direktiivi 2001/83/EÜ (ELT L 33, 8.2.2003, lk 30, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/98/oj>)) nõudeid.

Q.II.b.2

Q.II.b.2 Lõpptoote partiide kasutamiseks vabastamise ja kontrollimise/analüüsimise korralduse muutmine		Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Sellise partiide kontrollimise/analüüsimise koha lisamine või asendamine, kus lõpptoote puhul kasutatakse füüsikalis-keemilist ja/või mikrobioloogilist analüüsimetoodikat	2, 3, 4, 5	1, 4	IA
(b)	Sellise partiide kontrollimise/analüüsimise koha lisamine või asendamine, kus bioloogilise lõpptoote puhul kasutatakse bioloogilist/immunoloogilist/immunokeemilist analüüsimetoodikat		1, 4, 5	IB
(c)	Partiide kasutamiseks vabastamise eest vastutava koha lisamine või asendamine (pädeva isiku deklaratsioon)			
1.	Ilma partiide kontrollimise/analüüsimiseta	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA _{IN}
2.	Partiide kontrollimise/analüüsimisega, kasutades lõpptoote puhul füüsikalis-keemilist ja/või mikrobioloogilist analüüsimetoodikat	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA _{IN}
3.	Partiide kontrollimise/analüüsimisega, kasutades bioloogilise lõpptoote puhul bioloogilist/immunoloogilist/immunokeemilist analüüsimetoodikat		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Tingimused

1.	Partiide kasutamiseks vabastamise eest vastutav tootja peab asuma ELis/EMPs ja tal peab olema kavandatud toimingute jaoks ELi/EMP liikmesriigi asjakohase pädeva asutuse väljastatud kehtiv tootmisluba. ELi/EMPse jääb vähemalt üks partiide kasutamiseks vabastamise eest vastutav tootja, kes on suuteline tõendama, et toodet on analüüsitud partiide ELis/EMPs kasutamiseks vabastamise eesmärgil.
2.	Tegevuskohal on nõuetekohased load.
3.	Kasutatav analüüsimetoodika ei ole bioloogiline, immunoloogiline ega immunokeemiline.
4.	Meetodid on vanast tegevuskohast uude tegevuskohta või vanast katselaborist uude katselaborisse edukalt üle viidud.
5.	Vähemalt üks partiide kontrollimise/analüüsimise kohtadest asub jätkuvalt ELis/EMPs või riigis, millel on ELiga kehtiv, asjakohase ulatusega leping hea tootmistava vastastikuse tunnustamise kohta või muu asjakohane kokkulepe, ning seal suudetakse toodet partiide ELis/EMPs kasutamiseks vabastamise eesmärgil analüüsida.

Q.II.b.2 Lõpptoote partiide kasutamiseks vabastamise ja kontrollimise/analüüsimise korralduse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Dokumentatsioon			
1. Nõuetekohased tõendid selle kohta, et kavandatav tootmiskoht vastab asjaomas(t)e tootmis- ja/või analüüsisitoimingu(te) puhul heale tootmistavale: — Kui tootmiskoht asub ELis/EMPs: tootmisloa (tootmislubade) koopia(d) või tootmisloa puudumisel asjakohase pädeva asutuse poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta. Piisab viitest EudraGMP andmebaasile. — Kui tootmiskoht asub kolmandas riigis, mis on ELiga sõlminud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingu või muu asjakohase kokkuleppe hea tootmistava kohta: asjakohase kohaliku pädeva asutuse poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta. — Kui tootmiskoht asub kolmandas riigis, millega ei ole sõlmitud hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingut või muud asjakohast kokkulepet hea tootmistava kohta: EMP liikmesriigi poolt viimase kolme aasta jooksul välja antud tõend hea tootmistava järgimise kohta. Piisab viitest EudraGMP andmebaasile.			
2. Ainult tsentraliseeritud menetluse puhul: ELis/EMPs toote puuduste ja tagasivõtmise eest vastutava uue kontaktisiku kontaktandmed (asjakohasel juhul).			
3. Partiide sertifitseerimise eest vastutava pädeva isiku deklaratsioon, et müügiloas nimetatud toimeaine tootja(d) tegutseb (tegutsevad) kooskõlas lähtematerjalide head tootmistava käsitlevate üksikasjalike suunistega. Teatavates olukordades võib olla vastuvõetav ainult üks deklaratsioon (vt muudatuse nr Q.II.b.1 märkus).			
4. Asjakohasel juhul toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
5. Analüüsimetoodikate vanast tegevuskohast uude tegevuskohta (või uude katselaborisse) ülekandmise protokollid vastavalt Eudralexi 4. köite 6. peatüki artiklile 6.39 (milles on kindlaks määratud nõuetele vastavuse kriteeriumid).			
6. Muudetud ravimiteave.			

Q.II.b.3

Q.II.b.3 Lõpptoote, sealhulgas lõpptoote tootmisel kasutatava vahesaaduse tootmisprotsessi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Tootmisprotsessi väiksem muudatus	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IA
(b) Lõpptoote tootmisprotsessi oluline muudatus, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote kvaliteeti, ohutust ja tõhusust			II
(c) Mittestandardse lõpliku steriliseerimise meetodi kasutuselevõtmine			II
(d) Toimeainele liia lisamine või liia muutmine			II
(e) Lõpptoote tootmisel kasutatava vahesaaduse või lõpp-pakendisse jaendamata toote säilitamisaja ja/või säilitamistingimuste muutmine		1, 6, 10	IB

Q.II.b.3 Lõpptoote, sealhulgas lõpptoote tootmisel kasutatava vahesaaduse tootmisprotsessi muutmine		Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused				
1.	Füüsikalised ja keemilised omadused ning kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandite sisaldus ei muutu.			
2.	Muudatus on seotud toimeainet kiiresti vabastavate suukaudsete ravimivormidega või mittesteriilsete lahustega või muudatus on seotud muu(de) kui kriitilise tähtsusega protsessiparameetri(te)ga, st sellis(t)e protsessiparameetri(te)ga, mida pädev asutus eelmise hinnangu andmise ajal ei pidanud lõpptoote kvaliteeti mõjutavaks (olenemata toote tüübist ja/või ravimivormist).			
3.	Tootmispõhimõte, sh üksikud tootmisetapid (nt vahesaaduste töötlemine) jäävad samaks ja ühtegi protsessis kasutatavat tootmislahust ei muudeta.			
4.	Praegu registreeritud protsessi kontrollitakse asjakohase protsessisise kontrolli abil ja kontrollimisel ei ole vaja teha ühtegi muudatust (piirnormide laiendamine või väljajätmine).			
5.	Lõpptoote ega vahesaaduste spetsifikatsioonid ei muutu.			
6.	Uue protsessi tulemuseks peab olema kõigi kvaliteedi-, ohutus- ja tõhususnäitajate poolest samaväärne toode.			
7.	Vastavalt asjakohastele suunistele on vähemalt ühe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga alustatud stabiilsuuringuid. Kinnitatakse, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
8.	Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest, stabiilsusprobleemidest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest.			
Dokumentatsioon				
1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh praeguse ja uue protsessi otsene võrdlus.			
2.	Pooltahkete ja vedelate toodete puhul, milles toimeaine esineb lahustumata kujul: muudatuse nõuetekohane valideerimine, sh osakeste mikroskooppildistus, mille abil kontrollitakse nähtavaid morfoloogilisi muutusi; sobiva meetodiga saadud võrdlusandmed suurusjaotuse kohta.			
3.	Tahkete ravimivormide puhul: toimeaine vabanemise andmed ühe representatiivse tootmismahus partii kohta ja eelmise protsessi abil toodetud kolme viimase partii võrdlusandmed; nõudmisel peavad olema kättesaadavad kahe järgmise tootmismahus partii andmed või neist tuleb teatada (koos kavandatud meetmetega), kui need ei vasta spetsifikatsioonidele. Taimsete ravimite puhul võib esitada võrdlusandmed lagunemise kohta.			
4.	Põhjendus, miks ei esitata uut võrdlevat bioekvivalentsuse uuringut vastavalt asjakohastele bioekvivalentsuse uurimist käsitlevatele suunistele.			
5.	Selliste protsessiparameetrite muutmise korral, mida ei peeta lõpptoote kvaliteeti mõjutavaks, vastavasisuline kinnitus, mis põhineb eelmise heakskiidetud riskihindamise tulemustel.			
6.	Ravimipartii kasutamiseks vabastamise ja kõlblikkusaja lõppemisega seotud heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia (taotlusvormi lisana).			
7.	Partiide analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe partii kohta, mis on toodetud nii praegu heakskiidetud kui ka kavandatud protsessi kohaselt.			

Q.II.b.3 Lõpptoote, sealhulgas lõpptoote tootmisel kasutatava vahesaaduse tootmisprotsessi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
8. Asjakohasel juhul kinnitus, et inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt on alustatud nõutavaid stabiilsusuuringuid (märkides asjaomaste partii numbrid) ja et asjakohaseid stabiilsusparameetreid on hinnatud vähemalt ühe katse- või tööstuslikus suuruses partii puhul. Kinnitatakse, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
9. Müügiloa hoidja kinnitus selle kohta, et asjaomast tootmisetappi (või asjaomaseid tootmisetappe) on hinnatud ja kõnealune väiksem muudatus ei mõjuta lõpptoote kvaliteeti, ohutust ega tõhusust.			
10. Andmed vahesaaduse või lõpp-pakendisse jaendamata toote säilitamisaja ja/või säilitamistingimuste kavandatud muudatuse valideerimiseks (vähemalt kaks katse- või tööstuslikus suuruses partiid). Tuleb kirjeldada vahesaaduse või lõpp-pakendisse jaendamata toote mahutit ja esitada selle spetsifikatsioon. Katsesuurus partii andmete esitamise korral tuleb võtta kohustus kontrollida neid andmeid tööstuslikus suuruses partiidel. Kinnitus, et lõpptoote kõlblikkusaeg on määratud vastavalt juhiste valmis ravimivormi kõlblikkusaja alguse kohta, kui ei ole põhjendatud toimida muul viisil.			

Q.II.b.4

Q.II.b.4 Lõpptoote partii suuruse (sh partii suurusvahemike) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Kuni 10-kordne suurendamine võrreldes partii heakskiidetud suurusega	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 3	IA
(b) Kuni 10-kordne vähendamine	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 3	IA
(c) Muudatuse tõttu on vaja hinnata bioloogilise lõpptoote võrreldavust või partii suuruse muutmise tõttu tuleb teha uus võrdlev bioekvivalentsuse uuring			II
(d) Muudatus on seotud kõikide muude ravimivormidega, mida toodetakse uudsete või keerukate tootmisprotsesside abil			II
(e) Rohkem kui 10-kordne suurendamine/vähendamine võrreldes partii algselt heakskiidetud suurusega		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(f) Bioloogilise lõpptoote partii suurust suurendatakse/vähendatakse ilma protsessi muutmata (nt täiendava liini lisamine)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Tingimused			
1. Muudatus ei mõjuta toote reprodutseeritavust ega järjepidevust.			
2. Muudatus on seotud toimeainet kiiresti vabastavate suukaudsete ravimivormidega või mittesteriilsete lahustega.			
3. Võimalikud tootmismeetodi ja/või protsessisisese kontrolli muudatused on üksnes partii suuruse muutmise (nt teistsuguse suurusega seadmete kasutamine) tingitud muudatused.			
4. On olemas valideerimiskava või tootmine on nõuetekohaselt valideeritud kehtiva protokollil alusel vähemalt kolme uue suurusega partii põhjal vastavalt asjakohasele juhendile.			

Q.II.b.4 Lõpptoote partii suuruse (sh partii suurusvahemike) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
5. Asjaomane toode ei ole bioloogiline lõpptoode.			
6. Muudatus ei ole tingitud tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest ega stabiilsusprobleemidest.			
7. Partii suuruse erinevus ei ületa 10-kordset muutust võrreldes partii suurusega, mis nähti ette müügiloa andmise ajal või pärast edaspidist muudatust, mida ei peetud IA tüübi muudatuseks.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Partiide analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe tootmismahus partii kohta, mis on toodetud nii praegu heakskiidetud kui ka kavandatud suurus. Bioloogilise lõpptoote puhul kolme partii analüüsimise andmed (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiide arv) partii kavandatud suuruse kohta.			
3. Asjakohasel juhul tuleb märkida valideerimisuurings kasutatud partiide numbrid ja suurused ning partiide tootmise kuupäevad (≥ 3) või esitada valideerimisprotokoll (-kava).			
4. Esitada tuleb valideerimistulemused.			
5. Inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt vähemalt ühe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga tehtud ning asjakohaseid stabiilsusparameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
6. Bioloogilise lõpptoote puhul põhjendus, et võrreldavuse hindamine ei ole vajalik.			

Q.II.b.5

Q.II.b.5 Lõpptoote tootmisel kasutatavate protsessisüsteemide kontrollide või piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Protsessisüsteemi kontrolli piirnormide väiksemad muudatused	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Uute protsessisüsteemide kontrollide ja piirnormide lisamine koos vastava analüüsimetoodikaga	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Ebaolulise või aegunud protsessisüsteemi kontrolli väljajätmine	1, 2, 7, 9	1, 2, 5	IA
(d) Protsessisüsteemi kontrolli väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote üldist kvaliteeti			II
(e) Protsessisüsteemi kontrolli heakskiidetud piirnormide laiendamine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote üldist kvaliteeti			II
(f) Protsessisüsteemi kontrolli analüüsimetoodika muutmine	2, 4, 6, 8	1, 7	IA
(g) Protsessisüsteemi kontrolli asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3, 4, 5	IB

Q.II.b.5 Lõpptoote tootmisel kasutatavate protsessisestest kontrollide või piirnormide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused			
1. Muudatus ei tulene protsessisestest kontrollide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt müügiloo taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse raames).			
2. Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest, stabiilsusprobleemidest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest (nt uue liigitamata lisandi avastamine või lisandite üldsisalduse piirnormide muutumine).			
3. Muutus peab jääma heakskiidetud piirnormide vahemikku.			
4. Analüüsimetoodika jääb samaks või muutub vähe (näiteks võib olla lubatav kolonni pikkuse või temperatuuri muutmine, kuid mitte kolonni tüübi või meetodi muutmise).			
5. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uude kasutamiseviisiga.			
6. Kasutatav analüüsimetoodika ei ole bioloogiline, immunoloogiline ega immunokeemiline.			
7. Protsessisestest kontrollide käigus ei kontrollita kriitilise tähtsusega omadusi, nagu: — toimeaine kvantitatiivne sisaldus, — puhtus, — lisandid (välja arvatud juhul, kui tootmisel enam lahustit ei kasutata), — kriitilise tähtsusega füüsikaline omadus (näiteks: osakeste suurus, puistetihedus või tihedus pärast tihendamist), — samastamine (välja arvatud juhul, kui sobiv alternatiivne kontrollimise viis on juba olemas), — mikrobioloogiline koostis (välja arvatud juhul, kui konkreetne ravimivorm seda eeldab).			
8. Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased uuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise analüüsimetoodikaga vähemalt samaväärne.			
9. Muudatus ei ole seotud kontrollistrateegia läbivaatamisega, mille eesmärk on minimeerida parameetrite ja omaduste (kriitiliste ja väheoluliste) analüüsimist.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELI ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud protsessisestest kontrollide ja piirnormide võrdlustabel.			
3. Asjakohasel juhul uue analüüsimetoodika üksikasjad ja valideerimisandmed.			
4. Lõpptoote kahe tööstuslikus suuruses partii analüüsimise andmed kõigi spetsifikatsioonikohaste parameetrite kohta.			
5. Põhjendus/riskihindamine, mis näitab, et protsessisestest kontrollid on ebaoluline või aegunud.			
6. Uute protsessisestest kontrollide või piirnormide põhjendus.			
7. Võrdlevad uuringu- või analüüsitulemused, millest nähtub, et senine ja kavandatud analüüsimetoodika on samaväärsed. Seda nõuet ei kohaldata uue analüüsimetoodika lisamisel.			

Q.II.c) **Abiainete kontroll**

Q.II.c.1

Q.II.c.1 Abiaine spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Muudatus heakskiidetud spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide piires	1, 2, 4	1, 2	IA
(b) Spetsifikatsioonile uue spetsifikatsioonikohase parameetri lisamine koos vastava analüüsimetoodikaga	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(c) Ebaolulise või aegunud spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine	1, 2, 3, 7	1, 2, 6	IA
(d) Muudatus, mis jääb väljapoole heakskiidetud spetsifikatsioonikohaseid nõuetele vastavuse kriteeriume			II
(e) Spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptoote üldist kvaliteeti			II
(f) Abiaine spetsifikatsiooni muutmine laborisisesest mitteametliku või kolmanda riigi farmakopöa kohaseks spetsifikatsiooniks, kui Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas monograafia puudub		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
(g) Spetsifikatsioonikohase parameetri asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3, 4, 7	IB

Tingimused

1.	Muudatus ei tulene spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt müügiloa taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse raames).
2.	Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest, stabiilsusprobleemidest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest (nt uus liigitamata lisand; lisandite üldsisalduse piirnormide muutus).
3.	Muudatus ei ole seotud kontrollistrateegia läbivaatamisega, mille eesmärk on minimeerida parameetrite ja omaduste (kriitiliste ja väheoluliste) üleliigset analüüsimist.
4.	Analüüsimetoodika jääb samaks või muutub vähe.
5.	Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga.
6.	Muudatus ei ole seotud genotoksilise lisandiga.
7.	Spetsifikatsioonikohane parameeter ei puuduta kriitilise tähtsusega omaduse kontrolli, nagu: — toimeaine kvantitatiivne sisaldus, — puhtus, — lisandid (välja arvatud juhul, kui abiaine tootmisel enam lahustit ei kasutata), — kriitilise tähtsusega füüsikaline omadus (näiteks: osakeste suurus, puistetihedus või tihedus pärast tihendamist), — samastamine (välja arvatud juhul, kui sobiv alternatiivne kontrollimise viis on juba olemas), — veesisaldus, — mikrobioloogiline koostis (välja arvatud juhul, kui konkreetne ravimivorm seda eeldab).

Q.II.c.1 Abiaine spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.			
3. Asjakohasel juhul uue analüüsimetoodika üksikasjad ja valideerimisandmed.			
4. Kõiki spetsifikatsioonikohaseid parameetreid hõlmavad partiide analüüsimise andmed abiaine kahe tootmismahus partii kohta [bioloogiliste või uudsete abiainetega puhul kolme tootmismahus partii kohta (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiide arv)].			
5. Põhjendus, miks ei esitata uut võrdlevat bioekvivalentsuse uuringut vastavalt kehtivatele bioekvivalentsuse uurimise käsitlevatele suunistele (asjakohasel juhul).			
6. Põhjendus/riskihindamine, mis näitab, et omadus on ebaoluline või aegunud.			
7. Uue spetsifikatsioonikohase parameetri ja nõuetele vastavuse kriteeriumide põhjendus.			

Q.II.c.2

Q.II.c.2 Abiaine analüüsimetoodika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiidetud analüüsimetoodika väiksem muudatus	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Analüüsimetoodika väljajätmine, kui alternatiivne analüüsimetoodika on juba heaks kiidetud	4	1	IA
(c) Abiaine bioloogilise/immunoloogilise/immunokeemilise analüüsimetoodika kasutuselevõtmine, asendamine või oluline muutmine			II
(d) Analüüsimetoodika muul viisil muutmine (sh asendamine või lisamine)		1, 2	IB
Tingimused			
1. Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise analüüsimetoodikaga vähemalt samaväärne.			
2. Lisandite üldsisalduse piirnorme ei ole muudetud; uusi liigitamata lisandeid ei ole avastatud.			
3. Analüüsimeetod jääb samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni tüüp või meetod).			
4. Spetsifikatsioonikohase parameetri puhul on alternatiivne analüüsimetoodika juba heaks kiidetud.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh analüüsimetoodika kirjeldus, valideerimisandmete kokkuvõte, muudetud spetsifikatsioonid.			
2. Võrdlevad valideerimistulemused, või kui see on põhjendatud, siis võrdlevad analüüsitulemused, millest nähtub, et senine ja kavandatud analüüsimenetlus on samaväärsed. Seda nõuet ei kohaldata uue analüüsimetoodika lisamisel.			

Q.II.c.3

Q.II.c.3 Toimeaine või lõpptoote tootmisel kasutatava TSE riskiga abiaine või reagenti allika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Abiaine või reagenti allikana TSE riskiga materjali asemel taimse või sünteetilise päritoluga materjali kasutuselevõtmine	1	1, 2, 3	IA
(b) Abiaine või reagenti allika muutmine, mis tõenäoliselt ei kujuta endast TSEga saastumise ohtu	1, 2	1, 3	IA
(c) TSE riskiga materjali allika muutmine või TSE riskiga materjali kasutuselevõtmine, mida TSE sobivussertifikaat ei hõlma			II
Tingimused			
1. Abiaine ja lõpptoote kasutamiseks vabastamise ja kõlblikkusaja spetsifikatsioonid jäävad samaks.			
2. Tagatud on vastavus loomade spongiformse entsefalopaatia tekitajate inim- ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhistes sõnastatud tingimustele.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Materjali tootja või müügiloo hoidja kinnitus selle kohta, et materjal on puhtalt taimse või sünteetilise päritoluga.			
3. Kinnitus materjalide samaväärsuse kohta ja lõpptoote kvaliteedile mõju puudumise kohta.			

Q.II.c.4

Q.II.c.4 Abiaine sünteesimise, tootmise või taaskasutamise muutmine (kui seda on toimikus kirjeldatud)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Abiaine sünteesimise, tootmise või taaskasutamise väiksem muudatus	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
(b) Abiaine tootmiskoha, sünteesimise, tootmise või taaskasutamise muudatus, mis võib mõjutada lõpptoote kvaliteeti, ohutust või tõhusust			II
(c) Abiaine ühe tootmisprotsessi väljajätmine	4, 5	1	IA
(d) Abiaine tootmise või katsetamise eest vastutava koha lisamine või asendamine, kui see koht tuleb toimikus esitada.		1, 2	IB
Tingimused			
1. Sünteesimisviis/tootmisprotsess ja spetsifikatsioonid on samad, kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandite sisaldus ei muutu (välja arvatud lahustijääd, tingimusel et kontrollitakse nende vastavust inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) kehtestatud piirnormidele) ning füüsikalised ja keemilised omadused ei muutu.			
2. Tegemist ei ole vaktsiinide abiainetega (adjuvantidega).			

Q.II.c.4 Abiaine sünteesimise, tootmise või taaskasutamise muutmine (kui seda on toimikus kirjeldatud)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
3. Abiaine ei ole bioloogiline aine.			
4. Väljajätmise põhjuseks ei ole olulised puudused tootmises.			
5. Alles peaks jääma vähemalt üks eelnevalt loa saanud tootmisprotsess.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Partiide analüüsimise andmed (võrdlustabelina) vähemalt kahe abiainepartii (minimaalses katsesuurus) kohta (või bioloogiliste abiainetate puhul kolme tootmismahus partii kohta (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiide arv)), mis on toodetud senise ja kavandatud protsessi kohaselt või senise ja kavandatud tootja poolt (vastavalt asjakohasusele).			
3. Asjakohasel juhul lõpptootetoimeaine vabanemise võrdlusandmed vähemalt kahe partii kohta (minimaalne katsesuurus). Taimsete ravimite puhul võib esitada võrdlusandmed lagunemise kohta.			
4. Abiaine heakskiidetud ja (asjakohasel juhul) uute spetsifikatsioonide koopia (taotlusvormi lisana).			

Q.II.d) Lõpptootte kontroll

Q.II.d.1

Q.II.d.1 Lõpptootte spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Muudatus spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide piires	1, 2, 4	1, 2	IA
(b) Muudatus spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide piires, kui tegemist on lõpptootega, mille puhul on ette nähtud partiide vabasse ringlusse laskmine ametliku kontrollimisasutuse poolt	1, 2, 4	1, 2	IA _{IN}
(c) Uue spetsifikatsioonikohase parameetri lisamine koos vastava analüüsimetoodika ja nõuetele vastavuse kriteeriumidega	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
(d) Ebaolulise või aegunud spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine (nt lõhna ja maitse väljajätmine või värvaine või lõhna- ja maitseaine kindlaksmääramise katse väljajätmine)	1, 2, 3, 7	1, 2, 5	IA
(e) Muudatus, mis jääb väljapoole lõpptootte spetsifikatsioonikohaseid nõuetele vastavuse kriteeriume			II
(f) Spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine, mis võib oluliselt mõjutada lõpptootte üldist kvaliteeti			II
(g) Toimiku ajakohastamine selleks, et see vastaks Euroopa farmakopöa ajakohastatud üldmonograafia sätetele (*)	1, 2, 4, 6	1, 2	IA _{IN}
(h) Praegu Euroopa farmakopöas registreeritud meetodite 2.9.5 (ühtne mass) või 2.9.6 (ühtne sisu) asemel võetakse kasutusele Euroopa farmakopöa punktis 2.9.40 sätestatud ühtsed doseerimisühikud.	1, 2, 8	1, 2, 4	IA

Q.II.d.1 Lõpptoote spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(i) Spetsifikatsioonikohase parameetri rutiinse analüüsimise asendamine lünk- osalise/ perioodilise analüüsimisega ja vastupidi		1, 2, 7	IB
(j) Spetsifikatsioonikohase parameetri asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3, 4, 6	IB
Tingimused			
1. Muudatus ei tulene spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt müügiloa taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse raames), välja arvatud juhul, kui tõendavaid dokumente on muu menetluse raames juba hinnatud ja need on heaks kiidetud.			
2. Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest, stabiilsusprobleemidest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest (nt uus liigitamata lisand; lisandite üldsisalduse nõuetele vastavuse kriteeriumide muutus).			
3. Muudatus ei ole seotud kontrollistrateegia läbivaatamisega, mille eesmärk on minimeerida parameetrite ja omaduste (kriitiliste ja väheoluliste) analüüsimist.			
4. Analüüsimetoodika jääb samaks.			
5. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uude kasutamisiisiga.			
6. Muudatus ei puuduta lisandeid (sh genotoksilisi lisandeid) ega toimeaine vabanemist.			
7. Spetsifikatsioonikohane parameeter või kavandatud ravimivorm ei puuduta kriitilise tähtsusega omadust, nagu: — identiteet, — toimeaine kvantitatiivne sisaldus, — puhtus, — lisandid (välja arvatud juhul, kui lõpptoote tootmisel ei kasutata lahustit), — kriitilise tähtsusega füüsikaline omadus (näiteks: katmata tablettide kõvadus või murenevus, mõõtmised), — Euroopa farmakopöa üldmonograafia kohaselt konkreetse ravimivormi puhul nõutav katse, — lünk- / perioodilise testimise taotlus.			
8. Kavandatud kontroll on täielikult kooskõlas Euroopa farmakopöa monograafia punktis 2.9.40 esitatud tabeliga 2.9.40.-1 ega sisalda alternatiivset ettepanekut kontrollida üksikannuse ühetaolisust massi muutumise järgi, mitte sisalduse ühetaolisuse järgi, kui viimane on märgitud tabelis 2.9.40.-1.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.			
3. Asjakohasel juhul uue analüüsimetoodika üksikasjad ja valideerimisandmed.			
4. Kõiki spetsifikatsioonikohaseid parameetreid hõlmavad partiide analüüsimise andmed lõpptoote kahe tootmismahus partii kohta (bioloogiliste lõpptoodete puhul kolme tootmismahus partii kohta (välja arvatud juhul, kui põhjendatud on teistsugune partiide arv)).			
5. Põhjendus/riskihindamine, mis näitab, et omadus on ebaoluline või aegunud.			
6. Uue spetsifikatsioonikohase parameetri ja nõuetele vastavuse kriteeriumide põhjendus.			

Q.II.d.1 Lõpptoote spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
8. Müügiloo hoidja põhjendus spetsifikatsioonikohase parameetri katsetamise muutmise kohta. Rutiinse analüüsimise asendamine lünk- / perioodilise analüüsimisega on õigustatud, kui tootmisprotsess on kontrolli all ja seda toetavad piisavad varasemad andmed, mis vastavad spetsifikatsioonile. Osalise/perioodilise analüüsimise asendamist rutiinse analüüsimisega tuleb põhjendada analüüsiandmetega, millest nähtub mittevastavus nõuetele vastavuse heakskiidetud kriteeriumidele lünk- / perioodilise analüüsimisega analüüsitud omaduse puhul.			
(*) Märkus. Pädevatele asutustele ei ole vaja teatada Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa ajakohastatud üldmonograafiast, kui lubatud lõpptoote toimikus viidatakse Euroopa farmakopöa „kehtivale väljaandele“. Seega on kõnealune muudatus kohaldatav juhtudel, kui tehnilises toimikus puudus viide farmakopöa ajakohastatud monograafiale ja muudatus tehakse selleks, et lisada viide ajakohastatud versioonile.			

Q.II.d.2

Q.II.d.2 Lõpptoote analüüsimetoodika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiidetud analüüsimetoodika väiksem muudatus	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Analüüsimetoodika väljajätmine, kui alternatiivne meetodika on juba heaks kiidetud	4	1	IA
(c) Lõpptoote bioloogilise/immunoloogilise/immunokeemilise analüüsimetoodika kasutuselevõtmine, asendamine või oluline muutmine			II
(d) Lõpptoote analüüsimetoodika muul viisil muutmine (sh asendamine või lisamine)		1, 2	IB
(e) Analüüsimetoodika ajakohastamine selleks, et see vastaks Euroopa farmakopöa ajakohastatud üldmonograafiale	2, 3, 5, 6	1	IA
(f) Muudatus, mis tehakse Euroopa farmakopöaga vastavusse viimiseks ja selleks, et jätta välja viide aegunud sisemisele analüüsimetoodikale ja selle numbrile	2, 3, 5, 6	1	IA
Tingimused			
1. Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise meetodikaga vähemalt samaväärne.			
2. Lisandite üldsisalduse piirnorme ei ole muudetud; uusi liigitamata lisandeid ei ole avastatud.			
3. Analüüsimetod jääb samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni tüüp või meetod).			
4. Spetsifikatsioonikohase parameetri puhul on alternatiivne analüüsimetoodika juba heaks kiidetud.			
5. Registreeritud analüüsimetoodika puhul viidatakse juba Euroopa farmakopöa üldmonograafiale ja muudatused on olemuselt vähemtähtsad, kuid nende tõttu on vaja ajakohastada tehnilist toimikut.			

Q.II.d.2 Lõpptoote analüüsimetoodika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
6. Kasutatav analüüsimetoodika ei ole bioloogiline, immunoloogiline ega immunokeemiline.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh analüüsimetoodika kirjeldus, valideerimisandmete kokkuvõte, muudetud spetsifikatsioonid.			
2. Võrdlevad valideerimistulemused, või kui see on põhjendatud, siis võrdlevad analüüsitulemused, millest nähtub, et senine ja kavandatud analüüsimetoodika on samaväärsed. Seda nõuet ei kohaldata uue analüüsimetoodika lisamise korral, välja arvatud juhul, kui uus analüüsimetoodika võetakse kasutusele senise metoodika alternatiivina.			

Q.II.d.3

Q.II.d.3 Lõpptoote tootmisel reaajalise analüüsimisega seotud muudatused	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Reaajalise analüüsimise menetluse kasutuselevõtmine, asendamine või oluline muutmine			II

Märkus. Bioloogilise lõpptoote puhul laborisese võrdlusstandardi/-preparaadi muutmise kohta vt kategooria Q.I.b.3 „Bioloogilise toimeaine laborisese võrdlusstandardi/-preparaadi muutmine“.

Q.II.e) Pakend ja selle sulgemissüsteem

Q.II.e.1

Q.II.e.1 Lõpptoote esmapakendi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiidetud pakendi kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostise muutmine			
1. Tahked ravimivormid	1, 2, 3, 5, 6	1, 2, 3, 5	IA
2. Pooltahked ja mittesteriilsed vedelad ravimivormid		1, 2, 4, 5	IB
3. Steriilsed vedelad lõpptooted			II
4. Muudatus on seotud vähem kaitsva pakendiga, kui sellega kaasneb säilitamistingimuste muutumine ja/või kõlblikkusaja lühenemine			II
(b) Pakendi tüübi muutmine või uue pakendi lisamine			
1. Tahked, pooltahked ja vedelad mittesteriilsed ravimivormid		1, 2, 4, 5	IB
2. Steriilsed lõpptooted			II
(c) Pakendi väljajätmine			
Esmapakendi väljajätmine, millega ei kaasne tugevuse ega ravimivormi täielik väljajätmine	4	1, 6	IA

Q.II.e.1 Lõpptoote esmapakendi muutmine		Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused				
1.	Muudatus puudutab ainult sama liiki pakendit (nt mullpakend asendatakse teise mullpakendiga).			
2.	Kavandatud pakkematerjal on oluliste omaduste poolest vähemalt samaväärne heakskiidetud materjaliga.			
3.	Alustatud on asjakohaseid stabiilsusuuringuid vastavalt inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimustele, asjakohaseid stabiilsusparameetreid on hinnatud vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal ning rakendamise ajal on taotleja käsutuses piisavad stabiilsusandmed vähemalt kolme kuu kohta. Kui aga kavandatud pakend on olemasolevast pakendist vastupidavam (nt tihkem mullpakend), ei pea kolme kuu stabiilsusandmed olema veel kättesaadavad. Nimetatud uuringud tuleb lõpule viia ja kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevatele asutustele (koos kavandatud meetmetega).			
4.	Alles jääv(ad) tootevorm(id) on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud annustamisjuhistega ja ravi kestusega.			
5.	Lõpptoode ei ole bioloogiline lõpptoode.			
6.	Lõpptoode ei ole steriilne.			
Dokumentatsioon				
1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh asjakohasel juhul muudetud ravimiteave.			
2.	Asjakohased andmed uue pakendi kohta (võrdlusandmed O ₂ , CO ₂ , niiskuse läbilaskvuse kohta). Asjakohasel juhul tuleb esitada tõendid sisu ja pakkematerjali vahelise kahjuliku vastastikuse mõju puudumise kohta (nt et kavandatud materjali koostisosad ei satu sisusse ja toote koostisosad ei satu pakendisse), sh kinnitus, et materjal vastab asjakohastele farmakopöa nõuetele või toiduga kokku puutuvaid plastmaterjale ja esemeid käsitlevatele ELi õigusnormidele.			
3.	Kinnitus, et inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt on alustatud nõutavaid stabiilsusuuringuid (märkides asjaomaste partiide numbrid), rakendamise ajal olid taotleja käsutuses vajalikud minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed ja olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud. Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
4.	Inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga tehtud ning asjakohaseid stabiilsusparameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).			
5.	Kohaldataval juhul senise ja kavandatud esmapakendi spetsifikatsioonide võrdlustabel.			
6.	Kinnitus, et allesjääv(ad) pakendisuurus(ed) on kooskõlas annustamiskeemiga ja ravi kestusega ning ravimi omaduste kokkuvõttes heakskiidetud annustamisjuhistega.			
Märkus.	Muudatuse Q.II.e.1.b) puhul tuletatakse taotlejatele meelde, et kui muudatuse tulemuseks on „uus ravimivorm“, tuleb esitada müügiloo laiendamise taotlus.			

Q.II.e.2

Q.II.e.2 Lõpptoote pakendi või sulguri (esmapakendi) kuju või mõõtmete muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Mittesteriilsed lõpptooted	1, 2, 3	1, 3	IA
(b) Steriilsed lõpptooted		1, 2, 3	IB

Tingimused

1. Pakendi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis jäävad samaks.
2. Muudatus ei puuduta pakkematerjali olulist osa, mis mõjutab lõpptoote tarnimist, kasutamist, ohutust või püsivust.
3. Pakendi vabaruumi või pindala/mahu suhte muutmise korral on kooskõlas asjakohaste suunistega alustatud stabiilsusuuringuid, asjakohaseid stabiilsusparameetreid on hinnatud vähemalt ühe katse- või tööstuslikus suuruses partii põhjal ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu stabiilsusandmed. Kinnitatakse, et need uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

Dokumentatsioon

1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh pakendi või sulguri materjali kirjeldus, üksikasjalik joonis ja koostis ning asjakohasel juhul muudetud ravimiteave.
2. Steriilsete toodete puhul on tehtud revalideerimisuuringud. Asjakohasel juhul tuleb märkida revalideerimisuuringutes kasutatud partiide numbrid.
3. Pakendi vabaruumi või pindala/mahu suhte muutmise korral kinnitus, et inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) tingimuste kohaselt on alustatud nõutavaid stabiilsusuuringuid (märkides asjaomaste partiide numbrid), IA tüübi teatise rakendamise ajal ja IB tüübi teatise esitamise ajal olid taotleja käsutuses vajalikud minimaalsed rahuldavad stabiilsusandmed (vähemalt kolme kuu stabiilsusandmed vähemalt ühe katse- või tööstuslikus suuruses partii kohta) ning olemasolevate andmete kohaselt probleeme ei esinenud.
Samuti tuleb kinnitada, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).

Q.II.e.3

Q.II.e.3 (Esma)pakendi materjali sellise osa muutmine, mis ei puutu preparaadiga kokku (nt eemaldatavate korkide värvus, ampullide värvikoodi rõngad)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Muudatus, mis mõjutab ravimiteavet	1	1	IA _{IN}
(b) Muudatus, mis ei mõjuta ravimiteavet	1	1	IA

Q.II.e.3 (Esma)pakendi materjali sellise osa muutmine, mis ei puutu preparaadiga kokku (nt eemaldatavate korkide värvus, ampullide värvikoodi rõngad)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused			
1. Muudatus ei puuduta pakendimaterjali osa, mis võib oluliselt mõjutada lõpptootte tarnimist, kasutamist, ohutust või stabiilsust.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh asjakohasel juhul muudetud ravimiteave.			

Q.II.e.4

Q.II.e.4 Lõpptootte esmapakendi spetsifikatsioonikohase parameetri ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Spetsifikatsioonile spetsifikatsioonikohase parameetri lisamine koos vastava analüüsimetoodikaga	1, 2, 5	1, 2, 3, 5	IA
(c) Ebaolulise või aegunud spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine	1, 2, 6	1, 2, 4	IA
(d) Spetsifikatsioonikohase parameetri asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3	IB
Tingimused			
1. Muudatus ei tulene spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmise kohustusest, mis on võetud dokumentatsiooni varasema kontrollimise käigus (nt müügiloa taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse raames).			
2. Muudatus ei ole tingitud tootmise ajal toimunud ootamatutest sündmustest, stabiilsusprobleemidest ega ohutus- või kvaliteediprobleemidest.			
3. Muutus jääb nõuetele vastavuse heakskiidetud kriteeriumide vahemikku.			
4. Analüüsimetoodika jääb samaks või muutub vähe.			
5. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uudse kasutamisiisiga.			
6. Muudatus ei ole seotud kontrollistrateegia läbivaatamisega, mille eesmärk on minimeerida parameetrite ja omaduste (kriitiliste ja väheoluliste) analüüsimist.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.			
3. Asjakohasel juhul uue analüüsimetoodika üksikasjad ja valideerimisandmed.			
4. Põhjendus/riskihindamine, mis näitab, et parameeter on ebaoluline või aegunud.			
5. Uue spetsifikatsioonikohase parameetri ja nõuetele vastavuse kriteeriumide põhjendus.			

Q.II.e.5

Q.II.e.5 Lõpptoote esmapakendi analüüsimetoodika muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiidetud analüüsimetoodika väiksem muudatus	1, 2, 3	1, 2	IA
(b) Analüüsimetoodika muul viisil muutmine (sh asendamine või lisamine)	1, 3	1, 2	IA
(c) Analüüsimetoodika väljajätmine, kui alternatiivne analüüsimetoodika on juba heaks kiidetud	4	1	IA
Tingimused			
1. Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise analüüsimetoodikaga vähemalt samaväärne.			
2. Analüüsimetoodik jääb samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni tüüp või meetod).			
3. Uue analüüsimetoodika puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodiga ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga.			
4. Spetsifikatsioonikohase parameetri puhul on alternatiivne analüüsimetoodika juba heaks kiidetud.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh analüüsimetoodika kirjeldus ja valideerimisandmete kokkuvõte.			
2. Võrdlevad valideerimistulemused, või kui see on põhjendatud, siis võrdlevad analüüsitulemused, millest nähtub, et senine ja kavandatud analüüsimetoodika on samaväärsed. Seda nõuet ei kohaldata uue analüüsimetoodika lisamisel.			

Q.II.e.6

Q.II.e.6 Lõpptoote pakendi suuruse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Uue pakendisuuruse kasutuselevõtmine või pakendis sisalduvate tooteühikute (nt tablettide, ampullide jne) arvu muutmine			
1. Muudatus jääb heakskiidetud pakendisuuruste vahemikku	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Muudatus jääb väljapoole heakskiidetud pakendisuuruste vahemikku		1, 2, 3	IB
(b) Pakendisuurus(t)e väljajätmine	3	1, 2	IA
(c) Pakendis oleva steriilse mitmeannuselise (või üheannuselise, osade kaupa kasutatava) parenteraalse lõpptoote massi/mahu muutmine			II
(d) Pakendis oleva mitmeannuselise (või üheannuselise, osade kaupa kasutatava) mitteparenteraalse toote massi/mahu muutmine		1, 2, 3	IB
(e) Kalenderpakendi lisamine või muutmine toimikus juba registreeritud pakendisuurusele	2	1	IA _{IN}

Q.II.e.6 Lõpptoote pakendi suuruse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused			
1. Uus pakendisuurus on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes heakskiidetud annustamisega ja ravi kestusega.			
2. Emapakendi materjal jääb samaks.			
3. Alles jääv(ad) tootevorm(id) on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud annustamisjuhiste ja ravi kestusega.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus), sh asjakohasel juhul muudetud ravimiteave.			
2. Pakendi uue/alles jääva suuruse põhjendus, mis tõendab, et uus/alles jääv suurus on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes heakskiidetud annustamisskeemiga ja ravi kestusega.			
3. Kinnitus, et juhul, kui muudatus võib mõjutada stabiilsuse parameetreid, tehakse vastavalt asjakohastele suunistele toote stabiilsusuuringud. Andmed esitatakse (koos kavandatud meetmetega) üksnes juhul, kui need ei vasta spetsifikatsioonidele.			
Märkus. Muudatuste Q.II.e.6.c ja d puhul tuletatakse taotlejatele meelde, et kõikide lõpptoote „tugevusega“ seotud muudatuste puhul tuleb esitada müügiloo laiendamise taotlus.			

Q.II.e.7

Q.II.e.7 Pakendiosade tootja, steriliseerimisprotsessi või tarnija muutmine (kui need on toimikus esitatud)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Tootja või tarnija lisamine või asendamine	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Pakendiosa steriliseerimise eest vastutava koha lisamine või asendamine ja/või steriliseerimisprotsessi muutmine		3, 4	IB
Tingimused			
1. Pakendiosa ei jäeta välja.			
2. Pakendiosade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning kujunduse spetsifikatsioonid jäävad samaks.			
3. Spetsifikatsioonid ja kvaliteedikontrolli analüüsimeetodid on vähemalt samaväärsed.			
4. Steriliseerimise meetod ja tingimused jäävad samaks (asjakohasel juhul).			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel (asjakohasel juhul).			
3. Steriliseerimismeetodi ja steriliseerimistsükli kirjeldus. Kui steriliseerimistsükli ei kasutata Euroopa farmakopöas sätestatud võrdlustingimusi, tuleb esitada steriliseerimistsükli valideerimine.			
4. Tõendid selle kohta, et steriliseerimine on tehtud ja valideeritud vastavalt heale tootmistavale ja/või asjakohastele ISO standarditele kooskõlas ravimi, toimeaine, abiaine ja esmapakendi steriliseerimise suunistega.			

Q.II.e.8

Q.II.e.8 Lõpptoote välispakendi osa (kui see on toimikus märgitud) muutmine (sealhulgas asendamine, lisamine või väljajätmine)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1, 2, 3, 4	1	IA
Tingimused			
1. Välispakendil ei ole funktsionaalset mõju lõpptoote stabiilsusele või kui on, siis ei ole see pakend vähem kaitsev kui heakskiidetud pakend.			
2. Muudetud pakendiosa sobib lõpptoote säilitamiseks heakskiidetud tingimustes.			
3. Muudatus ei ole tingitud eelmise pakendiosa olulistest puudustest.			
4. Muudatus ei ole tingitud lõpptoote tootmisel või säilitamisel toimunud ootamatutest sündmustest.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			

Q.II.f) **Stabiilsus**

Q.II.f.1

Q.II.f.1 Lõpptoote kõlblikkusaja või säilitamistingimuste muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Lõpptoote kõlblikkusaja lühendamine			
1. Müügi pakendis	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Pärast esmakordset avamist	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
3. Pärast lahjendamist või manustamiskõlblikuks muutmist	1, 6	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(b) Lõpptoote kõlblikkusaja pikendamine			
1. Müügi pakendis (reaalajaliste andmete alusel ja täielikult stabiilsusprotokollile vastaval viisil)	3, 4, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Pärast esmakordset avamist (reaalajaliste andmete alusel)		1, 2, 3	IB
3. Pärast lahjendamist või manustamiskõlblikuks muutmist (reaalajaliste andmete alusel)		1, 2, 3	IB
4. Lõpptoote kõlblikkusaja pikendamine ekstrapoleerimise või stabiilsusandmete modelleerimise põhjal, muul kui asjakohastele stabiilsussuunistele vastaval viisil			II
5. Lõpptoote kõlblikkusaja pikendamine stabiilsusandmete ekstrapoleerimise põhjal ja asjakohastele stabiilsussuunistele vastaval viisil		1, 2, 3	IB

Q.II.f.1 Lõpptoote kõlblikkusaja või säilitamistingimuste muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(c) Bioloogilise lõpptoote säilitamistingimuste muutmine			II
(d) Lõpptoote või lahjendatud/manustamiskõlblikuks muudetud toote säilitamistingimuste muutmine		1, 2, 3	IB
(e) Lõpptoote heakskiidetud stabiilsusprotokolli muutmine	1, 2	1, 4	IA

Tingimused

1.	Muudatus ei ole tingitud tootmise käigus toimunud ootamatutest sündmustest ega stabiilsusprobleemidest.
2.	Muudatus ei hõlma katsetatavate parameetrite nõuetele vastavuse kriteeriumide laiendamist, stabiilsust iseloomustavate parameetrite kõrvaldamist ega testimise sageduse vähendamist.
3.	Stabiilsusuuringud on läbi viidud vastavalt kehtivale heakskiidetud stabiilsusprotokollile. Andmeid esitatakse reaajas. Kõik partiid vastavad igal ajahetkel eelnevalt kindlaks määratud spetsifikatsioonile. Ootamatuid suundumusi ei ole täheldatud.
4.	Toode ei ole bioloogiline ega taimne lõpptoode.
5.	Toode on toimeainet kiiresti vabastav õhukese polümeerkattega tablett.
6.	Toode ei ole kantud liidu esmatähtsate ravimite loetellu ega sarnasesse riiklikku loetellu (asjakohasel juhul).

Dokumentatsioon

1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus). Dokument peab sisaldama heakskiidetud pakendis lõpptoote kolme katsesuures partiiga (*) ja/või esmakordselt avatud või manustamiskõlblikuks muudetud lõpptoote kahe partiiga (vastavalt asjakohasusele) asjakohaste stabiilsussuuniste kohaselt reaajas tehtud stabiilsusuuringute tulemusi. Asjakohasel juhul tuleb lisada asjakohaste mikrobioloogiliste analüüside tulemused.
2.	Muudetud ravimiteave.
3.	Lõpptoote kõlblikkusaja lõppemisega seotud heakskiidetud spetsifikatsioonide koopia ja asjakohasel juhul lahjendatud/manustamiskõlblikuks muudetud või esmakordselt avatud lõpptoote spetsifikatsioonide koopia (taotlusvormi lisana).
4.	Kavandatud muudatus(t)e põhjendus.

(*) Katsesuures partiid võib kasutada, kui kohustatakse kontrollima tööstuslikus suures partiide kõlblikkusaega.

Q.II.g) Täiendavad regulatiivsed vahendid

Q.II.g.1

Q.II.g.1 Lõpptoote uue disainiala kasutuselevõtmine või heakskiidetud disainiala laiendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Lõpptoote tootmisprotsessi ühe või mitme osa uus disainiala, sh sellest tulenevad protsessisisesed kontrollid ja/või analüüsimetoodikad		1, 2, 3	II
(b) Abiaine/vahesaaduse ja/või lõpptoote analüüsimetoodika uus disainiala		1, 2, 3	IB

Q.II.g.1 Lõpptoote uue disainiala kasutuselevõtmine või heakskiidetud disainiala laiendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(c) Lõpptoote heakskiidetud disainiala ja/või abiainete/vahesaaduste ja/või lõpptoote analüüsimetoodika heakskiidetud disainiala muutmine või laiendamine		1, 2, 3	IB

Dokumentatsioon

1.	Disainiala on välja töötatud kooskõlas asjakohaste Euroopa ja rahvusvaheliste teaduslike suunistega. Toote- ja protsessiarenduse uuringute (sh asjakohasel juhul riskihindamise ja mitmemõõtmeliste uuringute) tulemused, mis näitavad, et on saavutatud süsteemne arusaam sellest, kuidas materjali omadused ja protsessiparameetrid mõjutavad lõpptoote kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnuseid.
2.	Disainiala kirjeldus tabeli ja/või matemaatilise võrrandi kujul (vastavalt asjakohasusele), sh muutujad (materjali omadused ja protsessi parameetrid, vastavalt asjakohasusele) ning nende kavandatud vahemikud ja piirnormid.
3.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.II.g.2

Q.II.g.2 Lõpptootega seotud heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll kasutuselevõtmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2, 3	II

Dokumentatsioon

1.	Kavandatud muudatuse üksikasjalik kirjeldus.
2.	Lõpptootega seotud heakskiitmisjärgne muudatuste haldamise protokoll.
3.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.II.g.3

Q.II.g.3 Lõpptootega seotud heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll väljajätmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1, 2	IA

Tingimused

1.	Lõpptootega seotud heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokoll väljajätmine ei ole tingitud protokollis kirjeldatud muudatus(t)e rakendamisel toimunud ootamatutest sündmustest ega spetsifikatsioonist kõrvalekalduvatest tulemustest ning väljajätmine ei mõjuta toimikus sisalduvat heakskiidetud teavet.
----	--

Dokumentatsioon

1.	Kavandatud väljajätmise põhjendus.
2.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.II.g.4

Q.II.g.4 Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokollis muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokollis olulised muudatused			II
(b) Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokollis väiksemad muudatused, mis ei mõjuta protokollis kindlaks määratud strateegiat		1	IB

Dokumentatsioon

1. Kinnitus, et muudatused ei muuda protokollis kindlaks määratud üldstrateegiat ega ole ulatuslikumad kui heakskiidetud protokoll.

Q.II.g.5

Q.II.g.5 Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine IA tüübi teate kaudu	1	1, 2, 3, 4	IA
(b) Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine IA _{IN} tüübi teate kaudu	2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
(c) Heakskiitmisjärgses muudatuste haldamise protokollis ette nähtud muudatuste rakendamine IB tüübi teate kaudu		1, 2, 3, 4	IB

Tingimused

1. Kavandatud muudatus on tehtud täielikus kooskõlas heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokolliga, mille kohaselt tuleb muudatusest teatada 12 kuu jooksul pärast rakendamist.
2. Kavandatud muudatus on tehtud täielikus kooskõlas heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokolliga, mille kohaselt tuleb muudatusest pärast selle rakendamist viivitamata teatada.

Dokumentatsioon

1. Viide heakskiitmisjärgsele muudatuste haldamise protokollile.
2. Kinnitus, et muudatus on kooskõlas heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokolliga ja uuringutulemused vastavad protokollis kindlaks määratud nõuetele vastavuse kriteeriumidele^(*).
3. Heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokollis kohaselt tehtud uuringute tulemused ja muu selle protokollis kohane toetav dokumentatsioon.
4. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Märkus. (*) Kui protokollis kindlaks määratud nõuetele vastavuse kriteeriumid ja/või muud tingimused ei ole täidetud, ei saa muudatust rakendada selle kategooria muudatusena ja see tuleb esitada kohaldatava kategooria muudatusena ilma heakskiitmisjärgse muudatuste haldamise protokollita.

Q.II.g.6

Q.II.g.6 Lõpptootega seonduva toote olelusringi haldamist käsitleva dokumendi kasutuselevõtmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2, 3	II

Dokumentatsioon

1.	Toote olelusringi haldamist käsitleva dokumendi sisu on välja töötatud kooskõlas asjakohaste Euroopa ja rahvusvaheliste teaduslike suunistega. Toote-, protsessi- ja analüüsiarenduse uuringute (sh asjakohasel juhul riskihindamise ja mitmemõõtmeliste uuringute) tulemused, mis näitavad, et on saavutatud süsteemne arusaam sellest, kuidas materjali omadused ja protsessiparameetrid mõjutavad lõpptoota kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnuseid.
2.	Toote olelusringi haldamist käsitlev dokument sisaldab materjali omaduste, kvaliteeditunnuste ja protsessiparameetrite (või analüüsimetoodika parameetrite) kirjeldust, nende kavandatud piirnorme ja vahemikke ning tulevaste muudatuste aruandluskategooriaid tabeli kujul.
3.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.II.g.7

Q.II.g.7 Lõpptootega seotud muudatused kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Lõpptootega seotud oluline muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga		1, 2, 3	II
(b) Lõpptootega seotud väiksem muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga	1	1, 2, 3	IA
(c) Lõpptootega seotud väiksem muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga	2	1, 2, 3	IA _{IN}
(d) Lõpptootega seotud väiksem muudatus kooskõlas toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendiga		1, 2, 3	IB

Tingimused

1.	Muudatus on toote olelusringi haldamist käsitlevas dokumendis ette nähtud IA tüübi muudatusena, millest tuleb teatada 12 kuu jooksul pärast rakendamist.
2.	Muudatus on toote olelusringi haldamist käsitlevas dokumendis ette nähtud IA _{IN} tüübi muudatusena, millest tuleb teatada viivitamata pärast rakendamist.

Dokumentatsioon

1.	Kavandatud muudatus(t)e kokkuvõte ja põhjendus, milles kirjeldatakse selgelt senist ja kavandatavat olukorda, ning tõendavad dokumendid.
2.	Toote olelusringi haldamist käsitlev ajakohastatud dokument, milles asjakohaseid jaotisi on muudetud.
3.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.II.g.8

Q.II.g.8 Muudatused toote olelusringi haldamist käsitlevas heakskiidetud dokumendis, mis on seotud lõpptooteaga	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendi olulised muudatused			II
(b) Toote olelusringi haldamist käsitleva heakskiidetud dokumendi väiksemad muudatused		1, 2, 3	IB

Dokumentatsioon

1.	Kavandatud muudatus(t)e kokkuvõte ja põhjendus, milles kirjeldatakse selgelt senist ja kavandatavat olukorda, ning tõendavad dokumendid.
2.	Toote olelusringi haldamist käsitlev ajakohastatud dokument, milles asjakohaseid jaotisi on muudetud.
3.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).

Q.II.h) **Juhuslike ainete ohutus**

Q.II.h.1

Q.II.h.1 Juhuslike ainete ohutuse hindamist käsitleva teabe (jaotis 3.2.A.2) ajakohastamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Uuringud, mis on seotud tootmisetappidega, mille puhul esimest korda uuritakse ühte või mitut juhuslikku ainet			II
(b) Tootmisetappi käsitleva aegunud uuringu ja toimikus juba esitatud juhuslike ainete asendamine			
1. koos riskihinnangu muutmisega, mille tulemuseks on suurem risk			II
2. koos riskihinnangu muutmisega, mille tulemuseks on samaväärne või väiksem risk		1, 2, 3	IB
3. riskihinnangut muutmata		1, 3, 4	IB

Dokumentatsioon

1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id), sealhulgas uute uuringute lisamine, milles käsitletakse tootmisetappides juhuslike ainete inaktiveerimise või vähendamise võimalusi.
2.	Põhjendus, et uuringute tulemuseks on riskihinnangu muutumine, st samaväärne või väiksem risk
3.	Muudetud ravimiteave (ajakohasel juhul).
4.	Põhjendus, et uuringud ei muuda riskihinnangut.

Q.III Euroopa farmakopöa / Transmissiivne Spongioosne Entsefalopaatia (TSE) / Monograafiad

Q.III.1

Q.III.1 Uue või ajakohastatud sobivussertifikaadi esitamine või sobivussertifikaadi väljajätmine: — toimeaine puhul — toimeaine tootmisprotsessis kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse puhul — abiaine puhul	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Sobivussertifikaat vastavuse kohta asjakohasele Euroopa farmakopöa monograafiale (*)			
1. Uus sobivussertifikaat (sh asendamine või lisamine)	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Heakskiidetud sobivussertifikaadi ajakohastamine	1, 2, 3, 4, 5, 9	1, 2, 3, 4	IA
3. Sobivussertifikaadi väljajätmine	8	2	IA
4. Uus sobivussertifikaat mittesteriilse toimeaine kohta, mida kasutatakse steriilses lõpptootes, kui sünteesimise viimastes etappides kasutatakse vett ja sertifikaadis ei väideta, et aines ei leidu endotoksiine		1, 2, 3, 4, 5	IB
5. Uus või ajakohastatud sobivussertifikaat taimse toimeaine kohta		1, 2, 4, 6	IB
(b) TSE sobivussertifikaat toimeaine/lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse või abiaine kohta			
1. Uus TSE sobivussertifikaat toimeaine kohta (sh asendamine või lisamine)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Uus TSE sobivussertifikaat lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse/abiaine kohta (sh asendamine või lisamine)	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
3. Heakskiidetud TSE sertifikaadi ajakohastamine	4, 7	1, 2, 3, 4	IA
4. TSE sertifikaadi väljajätmine	8	7	IA
5. Uus/ajakohastatud TSE sertifikaat, kui tootmisel kasutatakse inim- või loomset päritolu materjale, mille puhul on nõutav võimaliku juhuslike ainete saastumise riski hindamine			II
Tingimused			
1. Müügiloo hoidja/lõpptootetootja on hinnanud toimeaine uue allika või toimeaine muudatuste mõju lõpptootele ning lõpptootetootja kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnustes või koostises (nt toimeainete segus) ei ole muutusi. Lõpptootetootja kasutamiseks vabastamise ja kõlblikkusaja spetsifikatsioonid jäävad samaks.			
2. Müügiloo hoidja/lõpptootetootja toimeainespetsifikatsiooni lisandite kohta ei muudeta. See kehtib orgaaniliste lisandite, lahustijääkide, genotoksiliste lisandite (sealhulgas nitrosoamiinide) ja elemendilisandite kohta. Lisandite piirnorme ei karmistata ning Euroopa farmakopöa kohaseid lisandispetsifikatsioone ega inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu (ICH) juhendi Q3C kohaseid lahustijääkide spetsifikatsioone ei muudeta.			

Q.III.1 Uue või ajakohastatud sobivussertifikaadi esitamine või sobivussertifikaadi väljajätmine: — toimeaine puhul — toimeaine tootmisprotsessis kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse puhul — abiaine puhul	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
3.			Müügiloa hoidja/lõpptootje tootja toimeainespetsifikatsiooni ei muudeta ühegi muu erinõude puhul, mis võib mõjutada lõpptootje kvaliteeti (nt polümorfism, hüdratsioon, osakeste suurus).
4.			Toimeaine/lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse tootmisprotsess ei hõlma inim- või loomset päritolu materjalide kasutamist, mille puhul on nõutav viirusohutuse andmete hindamine, või kui hõlmab, siis on TSE sobivussertifikaadi ajakohastamine tingitud ainult halduslikest muudatustest.
5.			Kui sobivussertifikaadis ei ole märgitud kordusanalüüsi perioodi või kui kordusanalüüsi perioodi käsitlevad andmed ei ole juba toimikusse kantud, katsetatakse toimeainet vahetult enne kasutamist.
6.			Toimeaine/lähtematerjal/reagent/vahesaadus/abiaine ei ole steriilne.
7.			Kui parenteraalselt kasutatavas lõpptootes on vaja kasutada luudest valmistatud želatiini, valmistatakse seda üksnes vastavalt asjaomases riigis kehtivatele nõuetele.
8.			Toimikusse jääb alles vähemalt üks sama aine tootja.
9.			Kui toimeaine ei ole steriilne aine, kuid seda kasutatakse steriilses lõpptootes, siis sobivussertifikaadi kohaselt ei tohi sünteesimise viimastes etappides vett kasutada või kui seda tehakse, siis peab toimeaine vastama suunistele, mis käsitlevad farmaatsias kasutatava vee kvaliteeti endotoksiinide ja mikrobioloogilise kvaliteedi osas.
Dokumentatsioon			
1.			Kehtiva (ajakohastatud) sobivussertifikaadi ja andmekasutusloa (kui see on olemas) koopia.
2.			Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELI ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus). See peab hõlmama järgmist: — Müügiloa hoidja/lõpptootje tootja ajakohastatud konsolideeritud loetelu toimeaine tootjate kohta (jaotis 3.2.S.2.1). — Müügiloa hoidja/lõpptootje tootja ajakohastatud ühtne spetsifikatsioon toimeaine kohta, sealhulgas analüüsimeetodid ja meetodi valideerimine (kui lõpptootje tootja kasutab analüüsimeetodikaid, mis erinevad Euroopa farmakopöa monograafiast või sobivussertifikaadi omaniku kasutatavatest meetodikatest), ning müügiloa hoidja/lõpptootje tootja poolt partiide katsetamisel saadud tulemused (jaotised 3.2.S.4.1–3.2.S.4.4).
3.			Asjakohasel juhul dokument, kus on esitatud teave materjalide kohta, mis kuuluvad loomade spongiformse entsefalopaatia tekitajate inim- ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise riski vähendamise juhiste kohaldamisalasse, sh materjalid, mida kasutatakse toimeaine/abiaine tootmisel. Kõikide selliste materjalide kohta tuleb esitada järgmine teave: tootja nimi, loomaliik ja koed, millest materjal on eraldatud, lähteloomade päritoluriik ja materjali kasutusala. Tsentraliseeritud menetluse korral tuleb kõnealune teave esitada ajakohastatud TSE tabelis A (ja asjakohasel juhul tabelis B).
4.			Kui tegemist on toimeainega, siis iga taotluses nimetatud tootmisloa hoidja pädeva isiku deklaratsioon (kui toimeainet kasutatakse lähtematerjalina) ja iga taotluses partii kasutamiseks vabastamise eest vastutava isikuna nimetatud tootja pädeva isiku deklaratsioon.

Q.III.1 Uue või ajakohastatud sobivussertifikaadi esitamine või sobivussertifikaadi väljajätmine: — toimeaine puhul — toimeaine tootmisprotsessis kasutatava lähtematerjali/reagendi/vahesaaduse puhul — abiaine puhul	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
5. Asjakohased tõendid, mis kinnitavad toimeaine sünteesimise viimastes etappides kasutatava vee või toimeaine enda vastavust farmaatsias kasutatava vee kvaliteeti käsitlevate suuniste nõuetele endotoksiinide ja mikrobioloogilise kvaliteedi kohta.			
6. Taimse toimeaine puhul selle spetsifikatsioonide ja kriitilise tähtsusega kvaliteeditunnuste üksikasjalik võrdlus (nt ekstraktide puhul viide taimsele lähtematerjalile (sh teaduslik binaarne nimetus ja taimeosa), füüsikaline olek, ekstraheeriv lahusti (olemus ja kontsentratsioon), droogi ja ekstrakti suhe ning tootmisprotsess (sealhulgas kõikide tootmisetappide võrdlus tabeli kujul).			
7. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
(*) Märkus. Toimeainete puhul, millel on sobivussertifikaat, on järgmistel juhtudel vaja kategooria Q.I. all esitada eraldi muudatus: — tegevuskoha registreerimiseks või muutmiseks (nt mikroniseerimise või kontrollimise/analüüsimise kohad), kui sobivussertifikaat ei hõlma neid tegevuskohti (Q.I.a); — lõpptootje tootja kasutatavate laborisest analüüsimetoodikate registreerimiseks või muutmiseks, kui sobivussertifikaat ei hõlma neid meetodikaid (Q.I.b); — kordusanalüüsi perioodi registreerimiseks või muutmiseks, kui sobivussertifikaat ei hõlma kordusanalüüsi perioodi (Q.I.d).			

Q.III.2

Q.III.2 Muudatused, mis tehakse selleks, et viia toimeained, reagentid, vahesaadused, abiaained, esmapakendimaterjalid ja lähtematerjalid vastavusse Euroopa farmakopöaga või liikmesriigi farmakopöaga (*)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Euroopa farmakopöas varem nimetamata aine spetsifikatsiooni(de) muutmine nende täielikuks vastavusse viimiseks Euroopa farmakopöaga või liikmesriigi farmakopöaga			
1. Toimeaine	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Abiaine/lähtematerjal/reagent/vahesaadus/esmapakendimaterjal	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
(b) Muudatus Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa asjakohase ajakohastatud monograafiaga vastavusse viimiseks	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
(c) Muudatus liikmesriigi farmakopöa kohaste spetsifikatsioonide asendamiseks Euroopa farmakopöa spetsifikatsioonidega	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
(d) Taimse toimeaine või taimse lähtematerjaliga seotud muudatus		1, 2, 3, 4, 5	IB
Tingimused			
1. Muudatus tehakse üksnes farmakopöale täieliku vastavuse tagamiseks. Kõik spetsifikatsioonis esitatud analüüsimetoodikad peavad pärast muudatuse sisseviimist vastama farmakopöa standarditele, välja arvatud juhul, kui tegemist on täiendavate meetodikatega.			
2. Täiendavad spetsifikatsioonid (lisaks farmakopöa spetsifikatsioonidele) toote eriomaduste kohta (nt osakeste suurus, polümorfne vorm, bioanalüüs, agregaadid) ei muutu.			

Q.III.2 Muudatused, mis tehakse selleks, et viia toimeained, reagentid, vahesaadused, abiained, esmapakendimaterjalid ja lähtematerjalid vastavusse Euroopa farmakopöaga või liikmesriigi farmakopöaga (*)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
3. Kvalitatiivne ja kvantitatiivne lisandite sisaldus ei muutu oluliselt, välja arvatud rangemate nõuete kehtestamise korral.			
4. Uue või muudetud farmakopöakohase analüüsimetoodika sobivus on tegelikes kasutustingimustes kinnitatud.			
Dokumentatsioon			
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id) (ELi ühise tehnilise dokumendi (EU-CTD) vormingus).			
2. Kehtivate ja kavandatud spetsifikatsioonide võrdlustabel.			
3. Asjaomase aine kahe tootmismahus partii analüüsimise andmed (võrdlustabelina) kõigi uue spetsifikatsiooni kohaste analüüsimetoodikate kohta ja lisaks asjakohasel juhul lõpptootte toimeaine vabanemise võrdlusandmed vähemalt ühe katsesuures partii kohta. Taimsete lõpptoodete puhul võib esitada võrdlusandmed lagunemise kohta.			
4. Andmed, mis kinnitavad monograafia sobivust aine kontrollimiseks, nt võimalike lisandite võrdlemine monograafia läbipaistvustingimusega.			
5. Taimse toimeaine/taimse lähtematerjali puhul tuleb esitada selle omaduste üksikasjalik võrdlus (nt ekstraktide puhul viide taimsele lähtematerjalile (sh teaduslik binaarne nimetus ja taimeosa), füüsikaline olek, ekstraheeriv lahusti (olemus ja kontsentratsioon), droogi ja ekstrakti suhe ning tootmisprotsess).			
(*) Märkus. Pädevatele asutustele ei ole vaja teatada Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa ajakohastatud monograafiast, kui lubatud lõpptootte toimikus viidatakse „kehtivale väljaandele“.			

Q.IV Meditsiiniseadmed

Märkus. Meditsiiniseadmete muudatused tuleb esitada asjakohase Q.IV klassifikatsiooni alusel, isegi kui meditsiiniseade toimib ka pakendi sulgemissüsteemina.

Q.IV.1

Q.IV.1 Ravimiga samas pakendis oleva või ravimiteabes viidatud seadme muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Ravimiga samas pakendis oleva või ravimiteabes viidatud seadme lisamine või asendamine	1, 2, 3, 5	1, 2, 3	IA _{IN}
(b) Ravimiga samas pakendis oleva või ravimiteabes viidatud seadme lisamine, asendamine või muul viisil muutmine, mis võib oluliselt mõjutada ravimi manustamist, kvaliteeti, ohutust ja/või tõhusust			II
(c) Ravimiga samas pakendis oleva või ravimiteabes viidatud seadme väljajätmine	3, 4, 5	1, 4	IA _{IN}
(d) Ravimiga samas pakendis oleva või ravimiteabes viidatud seadme väiksem muudatus, mis ei mõjuta ravimi manustamist, kvaliteeti, ohutust ega tõhusust ega seadme kasutatavust	3, 5	1	IA

Q.IV.1	Ravimiga samas pakendis oleva või ravimiteabes viidatud seadme muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused				
1. Muudatus ei mõjuta oluliselt ravimi manustamist, kvaliteeti, ohutust ega tõhusust ega seadme kasutatavust.				
2. Sobivusuuringud on lõpule viidud ja seade sobib ravimile.				
3. Muudatus ei tingi olulisi muudatusi ravimiteabes.				
4. Ravimit saab endiselt ohutult ja täpselt manustada.				
5. Muudatus ei mõjuta ravimi riskijuhtimiskava.				
Dokumentatsioon				
1. Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id), sh seadme kirjeldus, joonis ja materjali koostis ning sobivus- ja kasutatavusuuringud (vastavalt asjakohasusele).				
2. Ravimiga samas pakendis oleva meditsiiniseadme lisamise või asendamise korral tõendid asjakohastele standarditele vastavuse kohta (nt ELi vastavusdeklaratsioon või asjakohasel juhul ELi sertifikaat) või muud asjakohased dokumendid, näiteks kokkuvõtlik teave, mis kinnitab vastavust asjakohastele üldistele ohutus- ja toimivusnõuetele.				
3. Andmed, mis tõendavad seadme toimivust, ohutust ja sobivust (vastavalt asjakohasusele).				
4. Seadme väljajätmise põhjendus.				

Q.IV.2

Q.IV.2	Ravimi lahutamatuks osaks oleva meditsiiniseadme (osa) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Ravimi lahutamatuks osaks oleva seadme (osa) lisamine või asendamine või sellise seadme materjalide ja/või konstruktsiooni ja/või toimivusomaduste oluline muudatus, mis võib oluliselt mõjutada ravimi manustamist, kvaliteeti, ohutust või tõhusust				II
(b) Ravimi lahutamatuks osaks oleva seadme (osa) lisamine või asendamine, mis ei mõjuta oluliselt ravimi manustamist, kvaliteeti, ohutust ega tõhusust			1, 2	IB
(c) Ravimi lahutamatuks osaks oleva seadme (osa) väljajätmine, millega ei kaasne tugevuse ega ravimivormi täielik väljajätmine		1, 2	1	IA _{IN}
(d) Ravimiga mittekokkupuutuva seadme (osa) materjali muutmine		3, 4	1, 2	IA
(e) Ravimiga kokkupuutuva seadme (osa) materjali muutmine, mis ei mõjuta oluliselt ravimi toimivust, ohutust, kvaliteeti ega tõhusust ega hõlma inim- või loomset päritolu materjale, mille puhul on nõutav viirusohutuse andmete või TSE riski hindamine			1, 2, 3, 4	IB

Q.IV.2 Ravimi lahutamatuks osaks oleva meditsiiniseadme (osa) muutmine		Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(f)	Olemasoleva seadme (osa) tarnija/tootja lisamine või asendamine	5, 6	1, 2	IA
(g)	Seadme (osa) steriliseerimise eest vastutava koha lisamine või asendamine ja/või steriliseerimisprotsessi muutmine, kui seadet (osa) tarnitakse steriilsena		1, 2, 5, 6	IB
(h)	Ravimi lahutamatuks osaks oleva meditsiiniseadme (osa) muu väiksem muudatus	3, 4	1, 2	IA

Tingimused

1.	Ravimit saab endiselt ohutult ja täpselt manustada.
2.	Alles jääv(ad) tootevorm(id) on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud annustamisjuhistega ja ravi kestusega.
3.	Muudatus ei mõjuta lõpptoote toimivust, manustamist, ohutust ega kvaliteeti. Funktsionaalsus peab jääma samaks.
4.	Ravimiteavet ei muudeta oluliselt.
5.	Seade (osa) ei muutu.
6.	Tarnija/tootja ei teosta steriliseerimist.

Dokumentatsioon

1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id), sh muudetud ravimiteave (asjakohasel juhul).
2.	Põhjendus selle kohta, miks puudub teada antud asutuse arvamus/ELi sertifikaat/ELi vastavusdeklaratsioon, mis põhineb tehtud riskihindamisel, milles jõuti järeldusele, et kavandatud muudatus ei avalda ravimile olulist mõju.
3.	Inimravimite tehniliste nõuete rahvusvahelise ühtlustamisnõukogu tingimuste kohaselt vähemalt kahe katse- või tööstuslikus suuruses partiiga tehtud ning asjakohaseid stabiilsusparameetreid käsitlevate ja vähemalt kolme kuud hõlmavate stabiilsusuuringute tulemused ja kinnitus, et nimetatud uuringud viiakse lõpule ning kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata heakskiidetud kõlblikkusaja lõpus, edastatakse need viivitamata pädevale asutusele (koos kavandatud meetmetega).
4.	Asjakohasel juhul tuleb esitada tõendid ravimi ja seadme (osa) vastastikuse mõju puudumise kohta (nt et kavandatud materjali koostisosad ei satu sisse ja toote koostisosad ei satu seadmesse), sh kinnitus, et materjal vastab asjakohastele farmakopöa nõuetele või toiduga kokku puutuvaid plastmaterjale ja esemeid käsitlevatele ELi õigusnormidele. Asjakohasel juhul tuleb esitada võrdlusandmed läbilaskvuse kohta (nt O ₂ , CO ₂ , niiskus).
5.	Tõendid selle kohta, et steriliseerimine on tehtud ja valideeritud vastavalt heale tootmistavale ja/või asjakohastele ISO standarditele kooskõlas ravimi, toimeaine, abiaine ja esmapakendi steriliseerimise suunistega.
6.	Steriliseerimismeetodi ja steriliseerimistsükli kirjeldus. Kui steriliseerimistsükli ei kasutata Euroopa farmakopöas sätestatud võrdlustingimusi, tuleb esitada steriliseerimistsükli valideerimine.

Q.IV.3

Q.IV.3	Ravimi lahutamatuks osaks oleva meditsiiniseadme (osa) mõõtmete, spetsifikatsioonikohaste parameetrite ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide või analüüsimetoodikate muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Meditsiiniseadme (osa) mõõtmete väiksem muudatus	1, 2, 3	1	IA
(b)	Meditsiiniseadme (osa) sellise spetsifikatsiooni muutmine, mis ei ole lõpptoota spetsifikatsioonide osa			
1.	Spetsifikatsioonikohaste nõuetele vastavuse kriteeriumide muutmine, sealhulgas välimuse täpsemaks kirjeldamiseks tehtavad muudatused	1, 2, 4, 5	1	IA
2.	Uue spetsifikatsioonikohase parameetri lisamine koos vastava analüüsimetoodikaga	1, 2, 8	1, 2, 3	IA
3.	Spetsifikatsioonikohase parameetri asendamine koos vastava analüüsimetoodikaga		1, 2, 3	IB
4.	Muudatus, mis jääb väljapoole spetsifikatsioonikohaseid nõuetele vastavuse kriteeriume, või spetsifikatsioonikohase parameetri väljajätmine, millel on oluline mõju seadme kvaliteedile, ohutusele, toimivusele või kasutatavusele			II
(c)	Meditsiiniseadme (osa) analüüsimetoodika muutmine			
1.	Heakskiidetud analüüsimetoodika lisamine, asendamine või muul viisil muutmine	1, 6	1, 2, 4	IA
2.	Analüüsimetoodika väljajätmine, kui alternatiivne analüüsimetoodika on juba heaks kiidetud	1, 7	1	IA
Tingimused				
1.	Muudatus ei mõjuta lõpptoota tarnimist, kasutamist, ohutust ega stabiilsust.			
2.	Seadme (osa) kvalitatiivne ega kvantitatiivne koostis ei muutu.			
3.	Vabaruum ega pindala/mahu suhe ei muutu või muutub vähe, mõjutamata lõpptoota stabiilsust.			
4.	Muutus jääb heakskiidetud nõuetele vastavuse kriteeriumide vahemikku.			
5.	Analüüsimetoodika jääb samaks või muutub vähe.			
6.	Kooskõlas asjakohaste suunistega on tehtud nõuetekohased valideerimisuuringud, mis kinnitavad, et ajakohastatud analüüsimetoodika on eelmise analüüsimetoodikaga vähemalt samaväärne (asjakohasel juhul).			
7.	Spetsifikatsioonikohase parameetri puhul on alternatiivne analüüsimetoodika juba heaks kiidetud.			
8.	Muudatus ei ole tingitud ohutus- ega kvaliteediprobleemist.			
Dokumentatsioon				
1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id).			
2.	Asjakohasel juhul uue analüüsimetoodika ja valideerimise üksikasjad.			
3.	Spetsifikatsioonikohase parameetri ja selle nõuetele vastavuse kriteeriumide põhjendus.			

Q.IV.3 Ravimi lahutamatuks osaks oleva meditsiiniseadme (osa) mõõtmete, spetsifikatsioonikohaste parameetrite ja/või nõuetele vastavuse kriteeriumide või analüüsimetoodikate muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
4. Võrdlevad valideerimistulemused, või kui see on põhjendatud, siis võrdlevad analüüsitulemused, millest nähtub, et senine ja kavandatud analüüsimetoodika on samaväärsed. Seda nõuet ei kohaldata uue analüüsimetoodika lisamisel.			
Märkus. Q.IV.3 klassifikatsiooni kohaldatakse ainult meditsiiniseadme (osa) spetsifikatsioonide ja analüüsimetoodikate suhtes (3.2.P.7). Lõpptoote spetsifikatsiooni ja kontrollistrateegia (3.2.P.5) osaks olevad analüüsimetoodikad ja spetsifikatsioonid tuleb liigitada asjakohasesse Q.II kategooriasse.			

Q.V Muudest regulatiivmenetlustest tulenevad müügiloa muudatused

Q.V.a) Plasma põhitoimik/vaktsiinantigeeni põhitoimik

Q.V.a.1

Q.V.a.1 Uue, ajakohastatud või muudetud plasma põhitoimiku lisamine ravimi müügiloa toimikusse. (Plasma põhitoimiku 2. etapi menetlus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Uue plasma põhitoimiku esmakordne lisamine, mis mõjutab lõpptoote omadusi			II
(b) Uue plasma põhitoimiku esmakordne lisamine, mis ei mõjuta lõpptoote omadusi		1, 2, 3, 4, 5	IB
(c) Ajakohastatud/muudetud plasma põhitoimiku lisamine, kui muudatused mõjutavad lõpptoote omadusi		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(d) Ajakohastatud/muudetud plasma põhitoimiku lisamine, kui muudatused ei mõjuta lõpptoote omadusi	1	1, 2, 3, 4, 5	IA
Tingimused			
1. Ajakohastatud või muudetud plasma põhitoimikule on kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ I lisaga antud ELi õigusaktidele vastavuse sertifikaat.			
Dokumentatsioon			
1. Kinnitus, et plasma põhitoimiku sertifikaat ja hindamisaruanne on heakskiidetud toote suhtes täielikult kehtivad, plasma põhitoimiku hoidja on müügiloa hoidjale esitanud plasma põhitoimiku sertifikaadi, hindamisaruande ja plasma põhitoimiku (kui müügiloa omanik on plasma põhitoimiku hoidjast erinev) ning plasma põhitoimiku sertifikaadi ja hindamisaruandega asendatakse kõnealuse müügiloa juurde kuulunud eelmine plasma põhitoimiku dokumentatsioon.			
2. Plasma põhitoimiku sertifikaat ja hindamisaruanne.			
3. Eksperdi hinnang, milles kirjeldatakse kõiki sertifitseeritud plasma põhitoimikus tehtud muudatusi ja hinnatakse nende võimalikku mõju lõpptootele, sh tehakse tootepõhine riskihindamine.			
4. Muudatustaotluse vormil tuleb selgelt eristada müügiloa toimikus olevat Euroopa Ravimiameti „praegust“ ja „kavandatud“ plasma põhitoimiku sertifikaati (kood). Samuti tuleb muudatustaotluse vormil asjakohasel juhul selgelt loetleda kõik muud plasma põhitoimikud, millega ravim on seotud, isegi kui taotlus neid ei puuduta.			
5. Ajakohastatud ravimiteave, kui see on asjakohaste riigisiseste õigusnormide kohaselt nõutav.			
6. Ravimi toimiku ajakohastatud mõjutatud osad.			

Q.V.a.2

Q.V.a.2 Uue, ajakohastatud või muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoimiku lisamine ravimi müügiloa toimikusse. (Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku 2. etapi menetlus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Uue vaktsiiniantigeeni toimiku esmakordne lisamine			II
(b) Ajakohastatud/muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoimiku lisamine, kui muudatused mõjutavad lõpptoote omadusi		1, 2, 3, 4	IB
(c) Ajakohastatud/muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoimiku lisamine, kui muudatused ei mõjuta lõpptoote omadusi	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
Tingimused			
1. Ajakohastatud või muudetud vaktsiiniantigeeni põhitoimikule on kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ I lisaga antud ELi õigusaktidele vastavuse sertifikaat.			
Dokumentatsioon			
1. Kinnitus, et vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaat ja hindamisaruanne on heakskiidetud toote suhtes täielikult kehtivad, vaktsiiniantigeeni põhitoimiku hoidja on müügiloa hoidjale esitanud vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaadi, hindamisaruande ja vaktsiiniantigeeni põhitoimiku (kui müügiloa hoidja on vaktsiiniantigeeni põhitoimiku hoidjast erinev) ning vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaadi ja hindamisaruandega asendatakse kõnealuse müügiloa juurde kuulunud eelmine vaktsiiniantigeeni põhitoimiku dokumentatsioon.			
2. Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaat ja hindamisaruanne.			
3. Eksperdi hinnang, milles kirjeldatakse kõiki sertifitseeritud vaktsiiniantigeeni põhitoimikus tehtud muudatusi ja hinnatakse nende võimalikku mõju lõpptootele, sh tehakse tootepõhine riskihindamine.			
4. Muudatustaotluse vormil tuleb selgelt eristada müügiloa toimikus olevat Euroopa Ravimiameti „praegust“ ja „kavandatud“ vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaati (kood). Samuti tuleb muudatustaotluse vormil asjakohasel juhul selgelt loetleda kõik muud vaktsiiniantigeeni põhitoimikud, millega ravim on seotud, isegi kui taotlus neid ei puuduta.			

Q.V.b) Edasisuunamine

Q.V.b.1

Q.V.b.1 Kvaliteeditoimiku ajakohastamine liidu edasisuunamismenetluse tulemusena rakendamiseks	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Muudatusega rakendatakse edasisuunamismenetluse tulemus	1	1, 2	IA _{IN}
(b) Edasisuunamismenetlus ei hõlmanud kvaliteeditoimiku ühtlustamist ja ajakohastamise eesmärk on ühtlustamine			II
Tingimused			
1. Edasisuunamismenetluse tulemusena ei ole vaja teha täiendavat hindamist.			
Dokumentatsioon			
1. Muudatustaotluse kaaskirjale lisatud viide asjaomasele komisjoni otsusele.			
2. Edasisuunamismenetluse raames tehtud muudatused tuleb muudatustaotluse esitamisel selgelt välja tuua.			

C. OHUTUSE, TÕHUSUSE JA RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVEGA SEOTUD MUUDATUSED

Üldmärkus. Näidustuse, annustamise või maksimaalse päevase annuse muutmise korral tuleb kvaliteedialane dokumentatsioon läbi vaadata. Kui sellest tulenevalt tekib vajadus teha kvaliteedialases dokumentatsioonis muudatusi (näiteks muuta lisandite piirnorme), tuleb esitada asjakohane kvaliteediga seotud muudatus vastavalt kvaliteedimuudatusi käsitlevale peatükile.

C.1

C.1	Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infolehe muudatused, mis tehakse liidu edasisuunamismenetluse tulemuse rakendamiseks	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Ravim kuulub menetluse kindlaksmääratud kohaldamisalasse	1	1, 2, 3	IA _{IN}
(b)	Ravim ei kuulu menetluse kindlaksmääratud kohaldamisalasse, kuid muudatusega rakendatakse menetluse tulemus ja loahoidja ei pea esitama uusi täiendavaid andmeid		1, 2, 3	IB
(c)	Ravim ei kuulu menetluse kindlaksmääratud kohaldamisalasse, kuid muudatusega rakendatakse menetluse tulemus ja loahoidja esitab uusi täiendavaid andmeid			II

Tingimused

1. Muudatusega rakendatakse ametiasutuse nõutud täpne sõnastus ning muudatusega seoses ei ole vaja esitada täiendavat teavet ega teha uut hindamist.

Dokumentatsioon

1. Muudatustaotluse kaaskirjale lisatud viide asjakohasele komisjoni otsusele või CMDh kokkuleppele (vastavalt asjakohasusele) ning ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infoleht.
2. Kinnitus, et kavandatud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infoleht on asjaomaste osade poolest identne sellega, mis on lisatud kas komisjoni otsusele või vastavale CMDh kokkuleppele (vastavalt asjakohasusele).
3. Muudetud ravimiteave.

C.2

C.2	Geneerilise/hübriidse/sarnase bioloogilise ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmine pärast originaalravimi sama muudatuse hindamist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Muudatus(t)e rakendamine, millega seoses loahoidja ei pea esitama uusi täiendavaid andmeid		1, 2, 3	IB
(b)	Muudatus(t)e rakendamine, mille põhjendamiseks peab müügiloa hoidja esitama uusi täiendavaid andmeid (nt võrreldavus)			II

Dokumentatsioon

1. Muudatustaotluse kaaskirjale lisatud EMA/liikmesriigi pädeva asutuse nõue (asjakohasel juhul).
2. Muudetud ravimiteave.

C.2	Geneerilise/hübriidse/sarnase bioloogilise ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise pärast originaalravimi sama muudatuse hindamist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
-----	---	-----------------------	-----------------------	----------------

3. Kui sarnase bioloogilise ravimi puhul viiakse ravimiteave kooskõlla originaalravimi näidustusega: põhjendus selle kohta, et sarnase bioloogilise ravimi puhul kontrollitud võrreldavus on taotletava näidustuse puhul asjakohane.

C.3

C.3	Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infolehe muudatus(ed), mis tehakse perioodilist ohutusaruannet või loa saamisele järgnevaid ohutusuuringuid käsitleva menetluse tulemuse rakendamiseks, pädeva asutuse poolt määruse (EÜ) nr 1901/2006 artiklite 45 ja 46 kohaselt tehtud hindamise tulemuse rakendamiseks, ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) ohusignaali soovitus rakendamiseks või ELi pädevate asutuste ühise soovitusena kohandamiseks (nt ravimi omaduste kokkuvõtte põhiteksti puhul või pärast kiireloomulise ohutuspiirangu hindamist jne)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Kokkulepitud sõnastuse rakendamine	1	1, 2	IA _{IN}
(b)	Kokkulepitud sõnastuse rakendamine, mis eeldab täiendavat väikesemahulist hindamist (nt tõlgetes ei ole veel kokku lepitud)		1, 2	IB
(c)	Muudatus(t)e rakendamine, mille põhjendamiseks peab müügiloa omanik esitama uusi täiendavaid andmeid			II

Tingimused

1. Muudatusega rakendatakse nõutud täpne sõnastus, sh kokkulepitud tõlked eri riikides, ning muudatusega seoses ei ole vaja esitada täiendavat teavet ega teha uut hindamist.

Dokumentatsioon

1. Muudatustaotluse kaaskirjale lisatud viide pädeva asutusega saavutatud kokkuleppele/pädeva asutuse tehtud hindamisele.
2. Muudetud ravimiteave.

C.4

C.4	Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infolehe muudatus(ed), mis tehakse uute kvaliteediandmete, prekliiniliste või kliiniliste uuringute andmete või ravimiohutuse järelevalve andmete tõttu	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
				II

C.5

C.5	Ravimi õigusliku seisundi muutus tsentraliseeritud müügiloaga ravimi puhul	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Geneerilise/hübriidse/sarnase bioloogilise ravimi puhul pärast seda, kui originaalravimi õigusliku seisundi muutus on heaks kiidetud		1, 2	IB
(b)	Muud õigusliku seisundi muutused			II

C.5	Ravimi õigusliku seisundi muutus tsentraliseeritud müügiloo ravimi puhul	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Dokumentatsioon				
1.	Muudatustaotluse kaaskirjale lisatud tõend õigusliku seisundi muutmise lubatavuse kohta (nt viide asjaomasele komisjoni otsusele).			
2.	Muudetud ravimiteave.			
Märkus.	Riikliku müügiloo ravimite puhul, mis on heaks kiidetud vastastikuse tunnustamise menetluse/detsentraliseeritud menetluse kaudu, tuleb õigusliku seisundi muutmist käsitleda riigi tasandil (mitte kasutada muudatuse vastastikuse tunnustamise menetlust).			

C.6

C.6	Näidustus(t)e muudatus(ed)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Uue näidustuse lisamine või heakskiidetud näidustuse muutmine			II
(b)	Näidustuse väljajätmine		1	IB
Dokumentatsioon				
1.	Toimiku asjaomas(t)e jaotis(t)e muudetud versioon(id), sh muudetud ravimiteave.			
Märkus.	Kui muudatus tehakse selleks, et rakendada edasisuunamismenetluse tulemust või kui geneerilise/hübriidse/sarnase bioloogilise ravimi puhul on sama muudatus tehtud originaalravimi puhul, kohaldatakse vastavalt muudatusi C.1 ja C.2.			

C.7

C.7	Järgmiste elementide väljajätmine:	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	ravimivorm		1, 2	IB
(b)	tugevus		1, 2	IB
Dokumentatsioon				
1.	Kinnitus, et alles jääv(ad) tootevorm(id) on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes märgitud annustamisjuhistega ja ravi kestusega.			
2.	Muudetud ravimiteave.			
Märkus.	Kui ravimivormi või tugevuse jaoks on antud müügiluba, mis on eraldiseisev muude ravimivormide või tugevuste jaoks väljastatud müügilooast, ei ole esimesena nimetatud väljajätmine muudatus, vaid tegemist on müügilooa kehtetuks tunnistamisega.			

C.8

C.8 Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kokkuvõtte lisamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kokkuvõtte lisamine pärast müügihoa hoidja muutumist		1, 2	IA _{IN}

Dokumentatsioon

1. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi kokkuvõtte: tõend, et müügihoa hoidja teenistuses on ravimiohutuse järelevalve eest vastutav pädev isik, ja müügihoa hoidja allkirjastatud kinnitus selle kohta, et ta omab vajalikke vahendeid direktiivi 2001/83/EÜ IX jaotises loetletud ülesannete täitmiseks.
2. Ravimiohutuse järelevalvesüsteemi põhitoimiku number (olemasolu korral).

Märkus. Seda muudatust kohaldatakse ainult riikliku müügihoaga ravimite suhtes.

C.9

C.9 Müügihoaga kaasnevate kohustuste ja tingimuste, sealhulgas riskijuhtimiskava lisamine või muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Muudatuste rakendamine eelmise hindamise tulemuste kajastamiseks	1	1, 2	IA _{IN}
(b) Selliste muudatuste rakendamine, mis eeldavad täiendavat väikesemahulist hindamist (nt müügihoaga kaasnevate kohustuste ja tingimuste ning riskijuhtimiskavas nõutud ravimiohutuse järelevalve toimingute, sealhulgas uuringu vahe-eesmärkide tähtaegade muutmine ja vormi ajakohastamine)		2	IB
(c) Muudatus(t)e rakendamine, mille põhjendamiseks peab müügihoa hoidja esitama uusi täiendavaid andmeid, kui on vaja pädeva asutuse olulist hindamist			II

Tingimused

1. Muudatusega rakendatakse nõutud tegevus, sh täpne kokkulepitud sõnastus ja kokkulepitud tõlked eri riikides, ning muudatusega seoses ei ole vaja esitada täiendavat teavet ega teha uut hindamist.

Dokumentatsioon

1. Muudatustaotluse kaaskirjale lisatud viide pädevate asutuste asjakohasele otsusele.
2. Toimiku asjaomase jaotise muudetud versioon.

Märkus. See muudatus hõlmab olukorda, kui ainus tehtav muudatus puudutab müügihoaga kaasnevaid tingimusi ja/või kohustusi, sealhulgas riskijuhtimiskava, ning neid müügihoaga kaasnevaid tingimusi ja/või kohustusi, mis kehtivad erandolukorras või tingimuslike müügilubade puhul.

C.10

C.10 Täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite nimekirja kantud ravimi puhul esitatava musta värvi sümboli ja selgitavate märkuste lisamine või väljajätmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1	1, 2	IA _{IN}

Tingimused

1. Ravim on kantud täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite nimekirja või sellest välja jäetud (vastavalt asjakohasusele).

Dokumentatsioon

1. Muudatustaotluse kaaskirjale lisatud viide täiendava järelevalve alla kuuluvate ravimite nimekirjale.
2. Muudetud ravimiteave.

Märkus. See muudatus hõlmab olukorda, kus musta värvi sümboli ja selgitavate märkuste lisamine või väljajätmine ei ole osa mõnest muust regulatiivmenetlusest (nt uuendamine või muutmine, mis mõjutab ravimiteavet).

C.11

C.11 Direktiivi 2001/83/EÜ artikli 59 lõike 3 täitmiseks patsientide sihtrühmadega konsulteerimise tulemuste ja võimalike sellest tuleneva(t) e pakendi infolehe muudatus(t)e esitamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2	IB

Dokumentatsioon

1. Patsientide sihtrühmadega konsulteerimise tulemused (kasutajatest või sildamisaruanne)
2. Muudetud ravimiteave.

C.12

C.12 Muud, käesolevas lisas eraldi käsitlemata muudatused, mis hõlmavad pädevale asutusele uuringute, sealhulgas võrdlevate bioekvivalentsuse uuringute esitamist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II

Märkus. See muudatus hõlmab uuringute esitamist, millega seoses müügiloa omanik algselt ei tee ettepanekut ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infolehe muutmiseks. Kui pädev asutus leiab talle esitatud andmete hindamisel, et tuleb muuta ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust või pakendi infolehte, siis hõlmab käesolev muudatus ka ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse või pakendi infolehe muutmist.

M. PLASMA PÕHITOIMIK / VAKTSIINIANTIGEENI PÕHITOIMIK

M.1

M.1. Sertifikaadi omaniku nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Plasma põhitoimiku sertifikaadi omanik	1	1	IA _{IN}
(b) Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku sertifikaadi omanik	1	1	IA _{IN}
Tingimused			
1. Sertifikaadi omanikuks jääb sama juriidiline isik.			
Dokumentatsioon			
1. Asjaomase ametiasutuse (nt kaubanduskoja) väljastatud ametlik dokument, kus on märgitud uus nimi või uus aadress.			

M.2

M.2 Plasma põhitoimiku sertifikaadi omaniku muutmine või sertifikaadi üleandmine uuele plasma põhitoimiku sertifikaadi omanikule, st teisele juriidilisele isikule	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
Dokumentatsioon			
1. Dokument, milles on märgitud plasma põhitoimiku sertifikaadi praeguse omaniku (üleandja) andmed (nimi ja aadress) ja ülevõtva isiku (ülevõtja) andmed (nimi ja aadress) koos kavandatud rakenduskuupäevaga, millele on alla kirjutanud mõlemad ettevõtted.			
2. Plasma põhitoimiku sertifikaadi viimase lehekülje („Euroopa Ravimiameti plasma põhitoimiku ühenduse õigusaktidele vastavuse sertifikaat“) koopia.			
3. Uue omaniku asutamist tõendav dokument (äriregistri väljavõte ja selle tõlge inglise keelde), millele on alla kirjutanud mõlemad ettevõtted.			
4. Kinnitus, et kõik plasma põhitoimiku dokumendid alates plasma põhitoimiku sertifitseerimisest on ülevõtjale üle antud, millele on alla kirjutanud mõlemad ettevõtted.			
5. Volitus, milles on märgitud pädeva asutuse ja plasma põhitoimiku hoidja vahelise suhtluse eest vastutava isiku kontaktandmed ja millele on alla kirjutanud ülevõtja.			
6. Dokument, millega ülevõtja kohustub täitma kõik võetud ja täitmata kohustused (kui neid on) ja millele on alla kirjutanud ülevõtja.			

M.3

M.3 Vereteenistusasutuse ja/või vere- ja plasmakeskuse nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	1, 2	1, 2, 3	IA
Tingimused			
1. Vereteenistusasutuseks jääb sama juriidiline isik.			
2. Tegemist on haldusliku muudatusega.			

M.3	Vereteenistusasutuse ja/või vere- ja plasmakeskuse nime ja/või aadressi muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Dokumentatsioon				
1. Allkirjastatud kinnitus, et muudatus ei hõlma vereteenistusasutuse kvaliteedisüsteemi muutmist.				
2. Allkirjastatud kinnitus, et vere- ja plasmakeskuste loetelu ei muutu.				
3. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad.				

M.4

M.4	Plasma põhitoimikusse kantud vereteenistusasutuse vere- ja plasmakeskuse asendamine või ümberpaigutamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Ümberpaigutamine		1, 2, 3	2, 3	IA
(b) Lisamine			1, 2, 3	IB
Tingimused				
1. Juriidiline isik jääb samaks.				
2. Kontrolliasutused on väljastanud uue kontrolli ja heakskiitmisega seotud staatuse.				
3. Vere- ja plasmakeskusel säilib sama kvaliteedisüsteem.				
Dokumentatsioon				
1. Vere- ja plasmakeskusega seotud viirusmarkerite epidemioloogilised andmed, mis on esitatud vastavalt vere kaudu levivate nakkuste epidemioloogiliste andmete suunistele.				
2. Kinnitus, et keskus tegutseb vereteenistusasutuse teiste keskustega samadel tingimustel, nagu on sätestatud vereteenistusasutuse ja plasma põhitoimiku hoidja vahel sõlmitud tüüplepingus.				
3. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh teave kontrollimise ja auditeerimise kohta.				

M.5

M.5	Vere/plasma kogumisega või vereannetuste ja plasmasegude analüüsimisega tegeleva(te) teenistus(t)e/keskus(t)e väljajätmine või staatuse muutmine (tegutsev/mittetegutsev)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
1. Väljajätmine		1	1	IA
2. Staatuse muutmine				
(a) tegutsevast mittetegutsevaks		1	1	IA
(b) mittetegutsevast tegutsevaks		2, 3, 4	1, 2, 3, 6	IA
(c) mittetegutsevast tegutsevaks, kui epidemioloogilisi andmeid ei ole igal aastal esitatud või kui vereteenistusasutustes või keskustes on pärast mittetegutsevaks muutumist toimunud muid kui halduslikke muutusi (nt verekotid, analüüsikomplektid)			1, 4, 5, 6	IB

M.5	Vere/plasma kogumisega või vereannetuste ja plasmasegude analüüsimisega tegeleva(te) teenistus(t)e/keskus(t)e väljajätmine või staatuse muutmine (tegutsev/mittetegutsev)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
Tingimused				
1.	Väljajätmise või seisundi muutmise põhjuseks ei ole hea tootmistavaga seotud probleemid ega muud ohutusküsimused.			
2.	Vereteenistusasutus(ed)/keskus(ed) vastab (vastavad) õigusaktides sätestatud kontrollinõuetele.			
3.	Pärast mittetegutsevaks muutumist ei ole vereteenistusasutuses või keskuskes toimunud muid kui halduslikke (IA tüüpi) muutusi (nt verekotid, analüüsikomplektid) ning vereteenistusasutuse ja plasma põhitoimiku hoidja vahel on sõlmitud tüüpleping.			
4.	Keskuste puhul on igal aastal esitatud epidemioloogilised andmed ja neid on hinnatud plasma põhitoimiku iga-aastases ajakohastatud versioonis.			
Dokumentatsioon				
1.	Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh teave kontrollimise ja auditeerimise kohta (vajaduse korral).			
2.	Kinnitus muude kui halduslike (IA tüüp) muudatuste puudumise kohta.			
3.	Kinnitus selle kohta, et kuigi teenistus(t)e/keskus(t)e staatus on „mittetegutsev“, on epidemioloogilisi andmeid esitatud igal aastal.			
4.	Vere- ja plasmakeskusega seotud viirusmarkerite ajakohastatud epidemioloogilised andmed.			
5.	Tehtud muudatuste deklaratsioon ja muudatustaotlused.			
6.	Kinnitus selle kohta, et vereteenistusasutuse/keskuse ja põhitoimiku hoidja vahel on sõlmitud tüüpleping.			

M.6

M.6	Vere/plasma kogumisega tegeleva uue vereteenistusasutuse lisamine (ei ole kantud plasma põhitoimikusse)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
				II

M.7

M.7	Plasma põhitoimikusse kantud teenistuse uue vereannetuste ja/või plasmasegude analüüsimisega tegeleva keskuse/labori lisamine või olemasoleva ümberpaigutamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a)	Ümberpaigutamine	1, 2, 3	1, 2	IA
(b)	Lisamine		1, 2	IB
(c)	Olemasolevate keskuste sidumine teiste olemasolevate või uute vere/plasma analüüsimise keskustega, mis on kantud plasma põhitoimikusse		2	IA
Tingimused				
1.	Juriidiline isik jääb samaks.			
2.	Kontrolliasutused on väljastanud uue kontrolli ja heakskiitmisega seotud staatuse.			
3.	Keskusel/laboril on sama personal, seadmed ja kvaliteedisüsteem.			

M.7	Plasma põhitoimikusse kantud teenistuse uue vereannetuste ja/või plasmasegude analüüsimisega tegeleva keskuse/labori lisamine või olemasoleva ümberpaigutamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
-----	---	-----------------------	-----------------------	----------------

Dokumentatsioon

1. Kinnitus, et analüüsimisel järgitakse sama standardset töökorda ja/või kasutatakse samu analüüsimetoodikaid nagu need, mis on juba heaks kiidetud.
2. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh teave kontrollimise ja auditeerimise kohta.

M.8

M.8	Vereannetuste ja/või plasmasegude analüüsimisega tegeleva uue labori lisamine (ei ole kantud plasma põhitoimikusse)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
				II

M.9

M.9	Plasma säilitamisega tegeleva(te) teenistusasutus(t)e või keskus(t)ega või plasma transpordiga tegeleva(te) organisatsiooni(de)ga seotud muudatused	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	(a) Säilitamisega tegeleva teenistuse või keskuse ümberpaigutamine	1, 2	1, 2	IA
	(b) Säilitamisega tegeleva teenistuse/keskuse või transpordiga tegeleva organisatsiooni lisamine		2	IB
	(c) Säilitamisega tegeleva teenistuse/keskuse või transpordiga tegeleva organisatsiooni väljajätmine	3	2	IA

Tingimused

1. Juriidiline isik jääb samaks.
2. Kontrolliasutused on väljastanud uue kontrolli ja heakskiitmisega seotud staatuse.
3. Väljajätmise põhjuseks ei ole hea tootmistavaga seotud probleemid.

Dokumentatsioon

1. Kinnitus, et säilitamiskeskuses järgitakse sama standardset töökorda nagu see, mis on juba heaks kiidetud.
2. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud osad ja lisad, sh teave kontrollimise ja auditeerimise kohta (vajaduse korral).

M.10

M.10	Vere- ja plasmaanalüüsides lisamine või asendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
	(a) Üksikannetuste analüüsikomplekt (seroloogilised markerid ja nukleiinhappe amplifitseerimise tehnika (NAT))			
	1. CE-märgisega	1	1, 2	IA
	2. CE-märgiseta, eelnevalt ühegi vereannetuste analüüsimisega tegeleva verekeskuse puhul plasma põhitoimikus heaks kiitmata			II

M.10 Vere- ja plasmaanalüüside lisamine või asendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
3. CE-märgiseta, eelnevalt teis(t)e vereannetuste analüüsimisega tegeleva(t)e verekeskus(t)e puhul plasma põhitoimikus heaks kiidetud		1, 2	IB
(b) Minisegude analüüs (NAT)			
1. CE-märgisega	1	1, 2	IA
2. CE-märgiseta			II
(c) Plasmasegude analüüs (antikeha-, antigeeni- või NAT-analüüs)			II
Tingimused			
1. Uus analüüsikomplekt on CE-märgisega ja seda kasutatakse vastavalt kasutusjuhendile.			
Dokumentatsioon			
1. Nende analüüsikeskuste loetelu, kus seda analüüsikomplekti praegu kasutatakse, ja nende analüüsikeskuste loetelu, kus seda hakatakse kasutama.			
2. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud jaotised ja lisad, sh ajakohastatud teave analüüsimise kohta vastavalt suunistele, mis käsitlevad plasma põhitoimiku teaduslikele andmetele esitatavaid nõudeid.			

M.11

M.11 Kinnipidamismenetluse muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1	IA
Dokumentatsioon			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud jaotised.			

M.12

M.12 Veremahutite (nt kotid, pudelid) lisamine või asendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Uued veremahutid on CE-märgisega	1	1	IA
(b) Uued veremahutid on CE-märgiseta, kuid mahutis hoitava vere kvaliteedikriteeriumidele mõju puudub		1, 2, 3, 4	IB
(c) Uued veremahutid on CE-märgiseta ja võib esineda mõju mahutis hoitava vere kvaliteedikriteeriumidele			II
Tingimused			
1. Mahutis hoitava vere kvaliteet ei muutu.			
Dokumentatsioon			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud jaotised ja lisad, sh mahuti nimetus, tootja, hüübimisvastase lahuse spetsifikatsioon, kinnitus CE-märgise kohta ja mahutit kasutava vereteenistusasutuse nimi.			

M.12 Veremahutite (nt kotid, pudelid) lisamine või asendamine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
2. Kinnitus ja andmed, mis näitavad vastavust CE-märgisega samaväärsele kvaliteedistandardile, nagu on nõutud suunistes, mis käsitlevad plasma põhitoimiku teaduslikele andmetele esitatavaid nõudeid.			
3. Kinnitus selle kohta, et hüübimisvastane lahus vastab Euroopa farmakopöa nõuetele.			
4. Põhjendus mahutis hoitava vere kvaliteedikriteeriumidele mõju puudumise kohta.			

M.13

M.13 Säilitamise/transportimise muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
(a) Säilitamis- ja/või transporditingimused	1	1	IA
(b) Plasma maksimaalne säilitamisaeg	1, 2	1	IA
Tingimused			
1. Muudatusega muudetakse tingimused rangemaks ja muudatus on kooskõlas vereplasmast komponentide eraldamist käsitlevate Euroopa farmakopöa nõuetega.			
2. Maksimaalne säilitamisaeg on varasemast lühem.			
Dokumentatsioon			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud jaotised ja lisad, sh uute tingimuste üksikasjalik kirjeldus, kinnitus säilitamis-/transporditingimuste valideerimise kohta ja vereteenistusasutus(t)e nimi (nimed), kus muudatust rakendatakse (asjakohasel juhul).			

M.14

M.14 Uur viirusmarkeri määramiseks analüüsi kasutuselevõtmine, mis mõjutab oluliselt viiruseohu hindamist	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II

M.15

M.15 Plasmasegude valmistamise (nt tootmismeetodi, segu suuruse ja seguproovide säilitamise) muutmine	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
		1	IB
Dokumentatsioon			
1. Asjaomased plasma põhitoimiku ajakohastatud jaotised.			

M.16

M.16 Nende meetmete muutmine, mida võetakse juhul, kui tagantjärele leitakse, et vereannetust (vereannetusi) ei oleks tohtinud töödelda (n-ö tagasivaatav menetlus)	Täidetavad tingimused	Esitatavad dokumendid	Menetluse liik
			II