II

(Meddelanden)

MEDDELANDEN FRÅN EUROPEISKA UNIONENS INSTITUTIONER, BYRÅER OCH ORGAN

EUROPEISKA KOMMISSIONEN

Riktlinjer för de olika kategorierna av ändringar, för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i kapitlen II, IIa, III och IV i kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt för den dokumentation som ska lämnas in i samband med dessa förfaranden

(2013/C 223/01)

Innehållsförteckning

Sida

1. INLEDNING . . . 3

2. HANDLEDNING FÖR BEHANDLING AV ÄNDRINGAR . . . 3

2.1 Mindre ändringar av typ IA . . . 4

2.1.1 Inlämning av anmälningar av typ IA . . . 4

2.1.2 Granskning av ändringar av typ IA för förfarandet för ömsesidigt erkännande . . . 5

2.1.3 Granskning av ändringar av typ IA för det rent nationella förfarandet . . . 5

2.1.4 Granskning av ändringar av typ IA för det centraliserade förfarandet . . . 6

2.2 Mindre ändringar av typ IB . . . 6

2.2.1 Inlämning av anmälningar av typ IB . . . 6

2.2.2 Granskning av ändringar av typ IB för förfarandet för ömsesidigt erkännande . . . 7

2.2.3 Granskning av ändringar av typ IB för det rent nationella förfarandet . . . 7

2.2.4 Granskning av ändringar av typ IB för det centraliserade förfarandet . . . 8

2.3 Större ändringar av typ II . . . 8

2.3.1 Inlämning av ansökningar av typ II . . . 9

2.3.2 Bedömning av ändringar av typ II för förfarandet för ömsesidigt erkännande . . . 9

2.3.3 Resultat av ändringar av typ II för förfarandet för ömsesidigt erkännande . . . 10

2.3.4 Bedömning av ändringar av typ II för det rent nationella förfarandet . . . 11

2.3.5 Resultat av ändringar av typ II för det rent nationella förfarandet . . . 11

2.3.6 Bedömning av ändringar av typ II för det centraliserade förfarandet . . . 11

Sida

2.3.7 Resultat av bedömningen av ändringar av typ II i det centraliserade förfarandet 12

2.4 Utvidgade godkännanden 12

2.4.1 Inlämning av ansökningar om utvidgade godkännanden 12

2.4.2 Bedömning av utvidgade godkännanden för det nationella förfarandet 13

2.4.3 Bedömning av utvidgade godkännanden för det centraliserade förfarandet 13

2.5 Humanvaccin mot influensa 13

2.5.1 Ansökan om ändringar i samband med årlig uppdatering av humanvaccin mot influensa . . . 13

2.5.2 Bedömning av ändringar för förfarandet för ömsesidigt erkännande 14

2.5.3 Bedömning av ändringar för det rent nationella förfarandet 14

2.5.4 Bedömning av ändringar i det centraliserade förfarandet 14

2.6 Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl 14

2.7 Uttalande om överensstämmelse enligt förordningen om pediatriska läkemedel 15

3. RIKTLINJER OM ARBETSDELNING 15

3.1 Inlämning av ansökningar om ändring med arbetsdelning 16

3.2 Bedömning av arbetsdelning som inte inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet 16

3.3 Resultat av bedömning av arbetsdelning som inte inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet 16

3.4 Bedömning av arbetsdelning som inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet 17

3.5 Resultat av bedömning av arbetsdelning som inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet 17

4. BILAGA 18

1. INLEDNING

Kommissionens förordning (EG) nr 1234/2008 av den 24 november 2008 om granskning av ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel [1] (nedan kallad *förordningen om ändringar*) styr förfarandet för ändringar av godkännande för försäljning. Den har ändrats genom kommissionens förordning (EU) nr 712/2012 [2].

Genom artikel 4.1 i förordningen om ändringar ges kommissionen i uppgift att utarbeta detaljerade riktlinjer för de olika kategorierna av ändringar samt riktlinjer för tillämpningen av de förfaranden som fastställs i kapitlen II, IIa, III och IV i förordningen och för den dokumentation som ska lämnas in i samband med dessa förfaranden.

Dessa riktlinjer gäller de ändringar av villkoren för godkännande för försäljning av humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel som beviljas i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 [3], Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG [4], Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG [5] och rådets direktiv 87/22/EEG [6]. De är avsedda att underlätta tolkningen och tillämpningen av förordningen om ändringar. Riktlinjerna ger närmare anvisningar om de relevanta förfarandena, däribland en beskrivning av alla steg från inlämning av en ansökan om ändring till ansökningsförfarandets slutresultat.

I bilagan till riktlinjerna finns också en närmare beskrivning av klassificeringen av ändringar i de kategorier som definieras i artikel 2 i förordningen om ändringar, dvs. mindre ändringar av typ IA, mindre ändringar av typ IB och större ändringar av typ II. Vid behov lämnas även ytterligare upplysningar om de vetenskapliga data som ska inlämnas för specifika ändringar och om hur dessa uppgifter ska dokumenteras. Bilagan till dessa riktlinjer kommer att uppdateras regelbundet med hänsyn till de rekommendationer som lämnas i enlighet med artikel 5 i förordningen om ändringar samt till den vetenskapliga och tekniska utvecklingen.

Definitioner som är relevanta för dessa riktlinjer finns i direktiv 2001/82/EG, direktiv 2001/83/EG, förordning (EG) nr 726/2004 samt i förordningen om ändringar. I dessa riktlinjer betraktas innehavare av godkännande för försäljning som tillhör samma moderbolag eller samma bolagsgrupp, och innehavare som har slutit avtal eller som förfar samordnat i anslutning till att det berörda läkemedlet släpps ut på marknaden, som en och samma innehavare av godkännandet för försäljning [7] (nedan kallat *innehavare*).

Hänvisningar i dessa riktlinjer till *det centraliserade förfarandet* gäller det förfarande för att bevilja ändringar av villkoren för godkännande för försäljning som fastställs i förordning (EG) nr 726/2004. Hänvisningar till *förfarande för ömsesidigt erkännande* gäller det förfarande för att bevilja godkännanden för försäljning som fastställs i direktiv 87/22/EEG, artiklarna 32 och 33 i direktiv 2001/82/EG samt artiklarna 28 och 29 i direktiv 2001/83/EG. Godkännanden för försäljning som beviljats efter ett hänskjutningsförfarande enligt artiklarna 36, 37 och 38 i direktiv 2001/82/EG eller artiklarna 32, 33 och 34 i direktiv 2001/83/EG som har lett till fullständig harmonisering, ska också betraktas som godkännande för försäljning som beviljats enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Hänvisning till *rent nationellt förfarande* gäller en medlemsstats förfarande för beviljande av godkännande för försäljning i enlighet med de bestämmelser som inte gäller förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Hänvisning i dessa riktlinjer till *berörd medlemsstat* i enlighet med artikel 2.6 i förordningen om ändringar avser varje medlemsstat vars behöriga myndighet har beviljat ett godkännande för försäljning för läkemedlet i fråga. Hänvisning till *berörda medlemsstater* avser alla berörda medlemsstater utom referensmedlemsstaten. Hänvisning till *nationell behörig myndighet* avser den myndighet som har beviljat ett godkännande för försäljning enligt ett rent nationellt förfarande.

Hänvisning till *läkemedelsmyndigheten* avser Europeiska läkemedelsmyndigheten.

2. HANDLEDNING FÖR BEHANDLING AV ÄNDRINGAR

I ett godkännande för försäljning fastställs under vilka villkor ett läkemedel får försäljas i EU. Ett godkännande för försäljning består av följande delar:

i) ett beslut som beviljar godkännande för försäljning och som utfärdas av den relevanta myndigheten, samt

ii) teknisk dokumentation med de uppgifter som sökanden ska lämna in enligt artikel 12.3 till artikel 14 i direktiv 2001/82/EG och bilaga I till det direktivet, artikel 8.3 till artikel 11 i direktiv 2001/83/EG och bilaga I till det direktivet, artiklarna 6.2 och 31.2 i förordning (EG) nr 726/2004, eller artikel 7 i förordning (EG) nr 1394/2007.

Förordningen om ändringar styr förfarandena för ändring av beslutet om att bevilja godkännande för försäljning och ändring av den tekniska dokumentationen.

När det gäller humanläkemedel omfattar dock förfarandena i förordningen om ändringar inte ändringar av märkningen eller bipacksedeln som inte sammanhänger med produktresumén. Enligt artikel 61.3 i direktiv 2001/83/EG ska dessa ändringar tillställas de relevanta behöriga myndigheterna och de får genomföras om den behöriga myndigheten inte har motsatt sig det inom 90 dagar.

[1] EUT L 334, 12.12.2008, s. 7.
[2] EUT L 209, 4.8.2012, s. 4.
[3] EUT L 136, 30.4.2004, s. 1.
[4] EGT L 311, 28.11.2001, s. 1.
[5] EGT L 311, 28.11.2001, s. 67.
[6] EGT L 15, 17.1.1987, s. 38.
[7] EGT C 229, 22.7.1998, s. 4.

Dessa riktlinjer omfattar följande kategorier av ändringar, som definieras i artikel 2 i förordningen om ändringar:

— Mindre ändringar av typ IA

— Mindre ändringar av typ IB

— Större ändringar av typ II

— Utvidgade godkännanden

— Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl

Referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten [1] finns tillgängliga för eventuella frågor som innehavarna kan ha angående någon kommande ansökan om ändring. Vid behov kan en diskussion anordnas före inlämningen med referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten för att få ytterligare rådgivning om lagstiftning och förfaranden.

Observera att när en grupp ändringar består av olika typer av ändringar måste gruppen lämnas in och behandlas enligt den ”högsta” ändringstyp som ingår i gruppen. Exempelvis ska en grupp som består av ett utvidgat godkännande och en större ändring av typ II behandlas som en ansökan om utvidgat godkännande, medan en grupp som består av mindre ändringar av typ IB och typ IA ska behandlas som en anmälan av typ IB.

När det i dessa riktlinjer hänvisas till inlämning av anmälningar eller ansökningar om ändringar, ska det antal exemplar som ska lämnas in offentliggöras för varje förfarandetyp av läkemedelsmyndigheten när det gäller det centraliserade förfarandet och av samordningsgrupperna enligt artikel 31 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel och artikel 27 i direktiv 2001/83/EG för humanläkemedel (nedan kallad *samordningsgrupp*), när det gäller förfarandet för ömsesidigt erkännande och av den nationella behöriga myndigheten när det gäller det rent nationella förfarandet.

Ansökningsformuläret för ändringar av ett godkännande för försäljning för läkemedel (human- och veterinärmedicinska) finns att ladda ned på internet: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm

All information som gäller genomförandet av någon viss ändring ska omedelbart tillhandahållas av innehavaren på den relevanta myndighetens begäran.

[1] När det i detta sammanhang hänvisas till *referensmedlemsstaten* gäller det produkter som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande, när det hänvisas till *nationell behörig myndighet* gäller det produkter som godkänts genom ett rent nationellt förfarande och när det hänvisas till *läkemedelsmyndigheten* gäller det produkter som godkänts genom det centraliserade förfarandet.

2.1 **Mindre ändringar av typ IA**

Här ges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 7, 8, 11, 13a, 13d, 13e, 14, 17, 23 och 24 i förordningen om ändringar för mindre ändringar av typ IA.

I förordningen om ändringar och bilagan till dessa riktlinjer finns en förteckning över ändringar som ska anses vara mindre ändringar av typ IA. Dessa mindre ändringar kräver inget förhandsgodkännande men måste anmälas av innehavaren inom tolv månader från genomförandet (*do and tell*-förfarande). Vissa mindre ändringar av typ IA kräver dock omedelbar anmälan efter genomförandet för att säkra fortlöpande kontroll av läkemedlet.

I bilagan till dessa riktlinjer förtydligas de villkor som måste uppfyllas för att en ändring ska följa ett anmälningsförfarande enligt typ IA, och där specificeras också vilka mindre ändringar av typ IA som måste anmälas omedelbart efter genomförandet.

2.1.1 *Inlämning av anmälningar av typ IA*

Mindre ändringar av typ IA kräver ingen förhandsutvärdering av myndigheter innan de genomförs av innehavaren. Dock ska innehavaren senast tolv månader efter dagen för genomförandet anmäla de aktuella ändringarna samtidigt till alla berörda medlemsstater, till den nationella behöriga myndigheten eller till läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna). En innehavare kan anmäla en mindre ändring av typ IA som inte anmäls omedelbart tillsammans med anmälan av en mindre ändring av typ IA som anmäls omedelbart eller tillsammans med vilken som helst annan ändring. De villkor som fastställs i artikel 7.2 a, 7.2 b, 7.2 c, 13d.2 a, 13d.2 b eller 13d.2 c i förordningen om ändringar (beroende på omständigheterna) ska uppfyllas.

Innehavaren kan slå ihop flera mindre ändringar av typ IA i en enda anmälan, såsom fastställs i artikel 7.2 och artikel 13d.2 i förordningen om ändringar. Närmare bestämt finns två möjligheter för sammanslagning av ändringar av typ IA:

1. Innehavaren kan slå ihop flera mindre ändringar av typ IA av villkoren för ett enda godkännande för försäljning förutsatt att dessa ändringar anmäls samtidigt till samma relevanta myndighet.

2. Innehavaren kan också slå ihop en eller flera mindre ändringar av typ IA av villkoren för flera godkännanden för försäljning i en enda anmälan förutsatt att dessa ändringar är desamma för alla godkännanden för försäljning och att de anmäls samtidigt till samma relevanta myndighet.

Tidsfristen på tolv månader för att anmäla mindre ändringar av typ IA innebär att innehavarna kan samla dessa ändringar för sina läkemedel under ett år. Anmälan av dessa ändringar i en gemensam inlämning är dock bara möjlig om villkoren för sammanslagning är uppfyllda (samma ändring för alla berörda läkemedel). Därför kan det hända att inlämningen av ändringar som genomförts under en tolvmånadersperiod (den så kallade *årsrapporten*) kräver flera anmälningar, t.ex. en som gäller

enstaka mindre ändringar av typ IA, en annan som gäller en grupp mindre ändringar av typ IA av villkoren för ett enda godkännande för försäljning och en tredje som gäller en grupp av mindre ändringar av typ IA av villkoren för flera olika godkännanden för försäljning.

Anmälan måste innehålla de delar som anges i bilaga IV till förordningen om ändringar, presenterade som följer med korrekt rubriksättning och numrering i format enligt Läkemedelsregler inom Europeiska unionen, vol. 2 B, Anvisning för sökande (*EU-CTD*) eller i format enligt Anvisning för sökande (*NTA*), vol. 6 B (veterinärmedicinska produkter när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

— Följebrev.

— Det ifyllda EU-ansökningsformuläret för ändringar (offentliggjort i NTA), inklusive upplysningar om de aktuella godkännandena för försäljning, samt en beskrivning av alla ändringar som lämnats in tillsammans med deras genomförandedatum, i tillämpliga fall. När en ändring är en följd av eller relaterar till en annan ändring ska en beskrivning av förhållandet mellan dessa ändringar ges på motsvarande plats i ansökningsformuläret.

— Hänvisning till ändringskoden enligt bilagan till dessa riktlinjer, med angivande av att alla villkor och dokumentationskrav är uppfyllda, eller, i tillämpliga fall, hänvisning till en rekommendation om klassificering i enlighet med artikel 5 i förordningen om ändringar som används för den aktuella ansökan.

— All dokumentation som specificeras i bilagan till dessa riktlinjer.

— Om ändringarna påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: reviderad produktinformation presenterad i lämpligt format samt översättningar. När den yttre och primära förpackningens eller bipacksedelns övergripande utformning och läslighet påverkas av en mindre ändring av typ IA ska modeller eller provexemplar lämnas till referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten.

För ändringar i förfarandet för ömsesidigt erkännande ska referensmedlemsstaten dessutom få en förteckning över expedieringsdatum. Denna ska innehålla uppgift om förfarandenumret för ändringen av typ IA, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de avgifter som fastställts av de behöriga myndigheterna har betalats.

För ändringar i det rent nationella förfarandet ska det lämnas en bekräftelse på att den avgift som fastställts av den nationella behöriga myndigheten har betalats.

För ändringar i det centraliserade förfarandet ska den avgift för mindre ändringar av typ IA som fastställs i rådets förordning (EG) nr 297/95 [1] betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

För sammanslagna mindre ändringar av typ IA som gäller flera godkännanden för försäljning från samma innehavare, enligt artikel 7 eller artikel 13d i förordningen om ändringar, ska ett gemensamt följebrev och ansökningsformulär lämnas in tillsammans med separat styrkande dokumentation och reviderad produktinformation (om tillämpligt) för varje läkemedel i fråga. Detta gör det möjligt för de relevanta myndigheterna att uppdatera dokumentationen för varje godkännande för försäljning som ingår i gruppen med den relevanta ändrade eller nya informationen.

2.1.2 *Granskning av ändringar av typ IA för förfarandet för ömsesidigt erkännande*

Referensmedlemsstaten ska granska anmälan av ändringar av typ IA inom 30 dagar från mottagandet.

Senast dag 30 ska referensmedlemsstaten informera innehavaren och de berörda medlemsstaterna om granskningens resultat. Om godkännandet för försäljning kräver ytterligare ändringar av beslutet om att bevilja godkännandet för försäljning, ska alla berörda medlemsstater uppdatera beslutet om att bevilja godkännandet för försäljning inom sex månader från mottagandet av resultatet av granskningen från referensmedlemsstaten, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till de berörda medlemsstaterna.

När en eller flera mindre ändringar av typ IA lämnas in som en del av en anmälan ska referensmedlemsstaten informera innehavaren om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits till följd av granskningen. Innehavaren av godkännandet för försäljning får inte genomföra de ändringar som avslagits.

Visserligen avslås inte ändringen automatiskt för att den sökande inte har lämnat all nödvändig dokumentation i ansökan om mindre ändringar av typ IA, om innehavaren på begäran av den behöriga myndigheten omedelbart lämnar den dokumentation som fattas. Men det bör framhållas att en mindre ändring av typ IA under särskilda omständigheter kan avslås, med den påföljden att innehavaren måste upphöra att tillämpa ändringar som redan har genomförts.

2.1.3 *Granskning av ändringar av typ IA för det rent nationella förfarandet*

Den nationella behöriga myndigheten ska granska anmälan av typ IA inom 30 dagar från mottagandet.

Senast dag 30 ska den nationella behöriga myndigheten informera innehavaren om granskningens resultat. Om godkännandet för försäljning kräver någon ändring av det beslut som beviljar godkännandet för försäljning, ska den nationella behöriga myndigheten uppdatera godkännandet för försäljning inom sex månader från den dag innehavaren informerades om resultatet av granskningen, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till den nationella behöriga myndigheten.

När en eller flera mindre ändringar av typ IA lämnas in som en del av en anmälan ska den nationella behöriga myndigheten informera innehavaren om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits till följd av granskningen.

[1] EGT L 35, 15.2.1995, s. 1.

Visserligen avslås inte ändringen automatiskt för att den sökande inte har lämnat all nödvändig dokumentation i ansökan om mindre ändringar av typ IA, om innehavaren på begäran av den behöriga myndigheten omedelbart lämnar den dokumentation som fattas. Men det bör framhållas att en mindre ändring av typ IA under särskilda omständigheter kan avslås, med den påföljden att innehavaren måste upphöra att tillämpa ändringar som redan har genomförts.

2.1.4 *Granskning av ändringar av typ IA för det centraliserade förfarandet*

Läkemedelsmyndigheten ska se över anmälan av typ IA inom 30 dagar från mottagandet, utan att den rapportör för produkten i fråga som utsetts av kommittén för humanläkemedel och kommittén för veterinärmedicinska läkemedel deltar. Läkemedelsmyndigheten ska dock lämna ett exemplar av anmälan av typ IA till rapportören för kännedom.

Senast dag 30 ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren om resultatet av granskningens resultat. Om resultatet av bedömningen är positivt och det krävs ändringar av kommissionens beslut om godkännande för försäljning, ska läkemedelsmyndigheten informera kommissionen och översända den reviderade dokumentationen. I sådana fall ska kommissionen uppdatera beslutet om godkännande för försäljning senast inom tolv månader.

När en eller flera mindre ändringar av typ IA lämnas in som en del av en anmälan ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits till följd av granskningen.

Visserligen avslås inte ändringen automatiskt för att den sökande inte har lämnat all nödvändig dokumentation i ansökan om mindre ändringar av typ IA, om innehavaren på begäran av läkemedelsmyndigheten omedelbart lämnar den dokumentation som fattas. Men det bör framhållas att en mindre ändring av typ IA under särskilda omständigheter kan avslås, med den påföljden att innehavaren måste upphöra att tillämpa ändringar som redan har genomförts.

2.2 **Mindre ändringar av typ IB**

Här anges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 7, 9, 11, 13b, 13d, 13e, 15, 17, 23 och 24 i förordningen om ändringar för mindre ändringar av typ IB.

I förordningen om ändringar och i bilagan till dessa riktlinjer finns en förteckning över ändringar som ska anses vara mindre ändringar av typ IB. Sådana mindre ändringar måste anmälas före genomförandet. Innehavaren måste vänta en period av 30 dagar för att försäkra sig om att anmälan betraktas som godtagbar av de relevanta myndigheterna innan ändringen genomförs (*tell, wait and do*-förfarande).

2.2.1 *Inlämning av anmälningar av typ IB*

Anmälan om mindre ändringar av typ IB ska inlämnas av innehavaren samtidigt till alla berörda medlemsstater, till den nationella behöriga myndigheten eller till läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna).

Innehavare kan i en gemensam inlämning slå ihop flera mindre ändringar av typ IB som gäller samma godkännande för försäljning, eller slå ihop inlämningen av en eller flera mindre ändringar av typ IB med andra mindre ändringar för samma godkännande för försäljning, förutsatt att detta motsvarar ett av de fall som anges i bilaga III till förordningen om ändringar eller när detta har gjorts upp på förhand med referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna).

För läkemedel som godkänts enligt rent nationella förfaranden får innehavaren också slå ihop flera mindre ändringar av typ IB som påverkar flera godkännanden för försäljning i en medlemsstat, eller en eller flera mindre ändringar av typ IB med andra mindre ändringar som påverkar flera godkännanden för försäljning i en medlemsstat förutsatt att i) ändringarna är desamma för alla berörda godkännanden för försäljning, ii) ändringarna lämnas in samtidigt till den nationella behöriga myndigheten, och iii) den nationella behöriga myndigheten på förhand har godkänt sammanslagningen.

När samma mindre ändring av typ IB eller samma grupp mindre ändringar (som förklaras ovan) påverkar flera godkännanden för försäljning som innehas av samma innehavare, kan innehavaren välja att lämna in dessa ändringar som en ansökan för ”arbetsdelning” (se avsnitt 3 om ”arbetsdelning”).

Anmälan måste innehålla de delar som anges i bilaga IV till förordningen om ändringar, presenterade som följer med rätt rubriksättning och numrering i EU-CTD-format eller format enligt NTA, vol. 6 B (veterinärmedicinska läkemedel när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

— Följebrev.

— Det ifyllda EU-ansökningsformuläret för ändringar (offentliggjort i NTA), inklusive upplysningar om godkännandena för försäljning i fråga. När en ändring är en följd av eller relaterar till en annan ändring ska en beskrivning av förhållandet mellan dessa ändringar ges på motsvarande plats i ansökningsformuläret. När en ändring anses vara oklassificerad måste en detaljerad motivering till varför den lämnas in som en anmälan av typ IB inkluderas.

— Hänvisning till ändringskoden enligt bilagan till dessa riktlinjer, med angivande av att alla villkor och dokumentationskrav är uppfyllda, eller, i tillämpliga fall, hänvisning till en rekommendation om klassificering i enlighet med artikel 5 i förordningen om ändringar som används för den aktuella ansökan.

— Relevant dokumentation till stöd för den föreslagna ändringen som inkluderar all dokumentation som anges i bilagan till dessa riktlinjer.

— För ändringar som begärts av den behöriga myndigheten på grund av nya uppgifter som lämnats in, t.ex. på grund av villkor som uppstått efter godkännandet eller inom ramen för skyldigheter inom säkerhetsövervakningen av läkemedel, ska ett exemplar av begäran bifogas följebrevet.

— Om ändringarna påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: reviderad produktinformation presenterad i lämpligt format samt översättningar. När den yttre och primära förpackningens eller bipacksedelns övergripande utformning och läslighet påverkas av den mindre ändringen av typ IB, ska modeller eller provexemplar lämnas till referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten.

För ändringar i förfarandet för ömsesidigt erkännande ska referensmedlemsstaten dessutom få en förteckning över expedieringsdatum. Denna ska innehålla uppgift om förfarandenumret för ändringen av typ IB, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de avgifter som fastställts av de behöriga myndigheterna har betalats.

För ändringar i det rent nationella förfarandet ska det lämnas en bekräftelse på att den avgift som fastställts av den nationella behöriga myndigheten har betalats.

För ändringar i det centraliserade förfarandet ska den avgift för mindre ändringar av typ IB som fastställs i rådets förordning (EG) nr 297/95 betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.2.2 *Granskning av ändringar av typ IB för förfarandet för ömsesidigt erkännande*

När en anmälan av typ IB har mottagits ska den behandlas enligt följande:

Referensmedlemsstaten ska inom sju kalenderdagar kontrollera om den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB och om anmälan är korrekt och fullständig (validering) innan utvärderingsförfarandet inleds.

När den föreslagna ändringen inte anses vara en mindre ändring av typ IB enligt bilagan till dessa riktlinjer eller inte har klassificerats som en mindre ändring av typ IB genom en rekommendation enligt artikel 5 i förordningen om ändringar och referensmedlemsstaten anser att den kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effektivitet, ska referensmedlemsstaten omedelbart informera den berörda medlemsstaten och innehavaren av godkännandet för försäljning.

Om de berörda medlemsstaterna inte framför en avvikande mening inom ytterligare sju kalenderdagar ska innehavaren uppmanas att revidera och komplettera sin ändringsansökan så att kraven för en ansökan om en större ändring av typ II uppfylls. Efter mottagandet av den validerade reviderade ändringsansökan ska ett bedömningsförfarande av typ II inledas (se avsnitt 2.3.2).

Om de berörda medlemsstaterna inte håller med referensmedlemsstaten måste referensmedlemsstaten fatta det slutliga beslutet om klassificering av den föreslagna ändringen efter att ha beaktat de mottagna kommentarerna.

Om referensmedlemsstaten anser att den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB ska innehavaren informeras om resultatet av valideringen och om startdatumet för förfarandet.

Inom 30 dagar efter bekräftelsen att en giltig anmälan mottagits ska referensmedlemsstaten meddela innehavaren om resultatet av förfarandet. Om referensmedlemsstaten inte har skickat sitt yttrande till innehavaren inom 30 dagar efter bekräftelsen på att en giltig anmälan mottagits, ska anmälan anses vara godtagbar.

I händelse av ett negativt resultat kan innehavaren ändra anmälan inom 30 dagar för att ta hänsyn till skälen till att ändringen inte godtagits. Om innehavaren inte ändrar anmälan inom 30 dagar såsom begärts ska ändringen anses ha avslagits av alla berörda medlemsstater.

Inom 30 dagar från mottagandet av den ändrade anmälan ska referensmedlemsstaten informera innehavaren om sitt slutliga godkännande eller avslag av ändringarna (inklusive skälen till det negativa resultatet). Berörda medlemsstater ska informeras.

Om en grupp mindre ändringar har lämnats in som en del av en anmälan ska referensmedlemsstaten informera innehavaren och de berörda medlemsstaterna om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits till följd av granskningen.

Vid behov ska de berörda myndigheterna uppdatera godkännandet för försäljning inom sex månader efter att referensmedlemsstaten avslutat förfarandet, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till den berörda medlemsstaten. De godkända mindre ändringarna av typ IB kan dock genomföras innan godkännandet för försäljning har uppdaterats.

2.2.3 *Granskning av ändringar av typ IB för det rent nationella förfarandet*

När en anmälan av typ IB har mottagits ska anmälan behandlas enligt följande:

Den nationella behöriga myndigheten ska kontrollera om den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB och om anmälan är korrekt och fullständig (validering) innan utvärderingsförfarandet inleds.

När den föreslagna ändringen inte anses vara en mindre ändring av typ IB enligt bilagan till dessa riktlinjer eller inte har klassificerats som en mindre ändring av typ IB genom en rekommendation enligt artikel 5 i förordningen om ändringar, och

den nationella behöriga myndigheten anser att ändringen kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effektivitet, ska innehavaren uppmanas att revidera och komplettera sin ansökan så att den uppfyller kraven för en ansökan om en större ändring av typ II. Efter mottagandet av den validerade reviderade ändringsansökan ska ett bedömningsförfarande av typ II inledas (se avsnitt 2.3.4).

Om den nationella behöriga myndigheten anser att den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB ska innehavaren informeras om resultatet av valideringen och om startdatumet för förfarandet.

Inom 30 dagar efter bekräftelsen att en giltig anmälan mottagits ska den nationella behöriga myndigheten meddela innehavaren om resultatet av förfarandet. Om den nationella behöriga myndigheten inte har skickat sitt yttrande till innehavaren inom 30 dagar efter bekräftelsen på att en giltig anmälan mottagits ska anmälan anses vara godtagbar.

I händelse av ett negativt resultat kan innehavaren ändra anmälan inom 30 dagar för att ta hänsyn till skälen till att ändringen inte godtagits. Om innehavaren inte ändrar anmälan inom 30 dagar såsom begärts ska ändringen anses ha avslagits av den nationella behöriga myndigheten.

Inom 30 dagar från mottagandet av den ändrade anmälan ska den nationella behöriga myndigheten informera innehavaren om sitt slutliga godkännande eller avslag av ändringarna (inklusive skälen till det negativa resultatet).

Om en grupp mindre ändringar lämnas in som en del av en anmälan ska den nationella behöriga myndigheten tydligt informera innehavaren om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits till följd av granskningen.

Vid behov ska den nationella behöriga myndigheten uppdatera godkännandet för försäljning inom sex månader efter avslutat förfarande, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till den nationella behöriga myndigheten. De godkända mindre ändringarna av typ IB kan dock genomföras innan godkännandet för försäljning har uppdaterats.

2.2.4 *Granskning av ändringar av typ IB för det centraliserade förfarandet*

När en anmälan av typ IB har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla anmälan enligt följande:

Läkemedelsmyndigheten ska inom sju kalenderdagar kontrollera om den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB och om anmälan är korrekt och fullständig (validering) innan utvärderingsförfarandet inleds.

När den föreslagna ändringen inte anses vara en mindre ändring av typ IB enligt bilagan till dessa riktlinjer och inte har klassificerats som en mindre ändring av typ IB genom en rekommendation enligt artikel 5 i förordningen om ändringar, och läkemedelsmyndigheten anser att ändringen kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller effektivitet, ska innehavaren uppmanas att revidera och komplettera sin ansökan så att kraven för en ansökan om en större ändring av typ II uppfylls. Efter mottagandet av den validerade reviderade ändringsansökan ska ett bedömningsförfarande av typ II inledas (se avsnitt 2.3.6).

När läkemedelsmyndigheten anser att den föreslagna ändringen kan anses vara en mindre ändring av typ IB ska innehavaren informeras om resultatet av valideringen och om förfarandets startdatum.

Rapportören ska delta i granskningen av ändringen av typ IB.

Inom 30 dagar från bekräftelsen på att en giltig anmälan har mottagits ska läkemedelsmyndigheten meddela innehavaren om resultatet av förfarandet. Om läkemedelsmyndigheten inte har skickat sitt yttrande till innehavaren inom 30 dagar från bekräftelsen på mottagandet av en giltig anmälan ska anmälan anses vara godtagbar.

I händelse av ett negativt resultat kan innehavaren ändra anmälan inom 30 dagar för att ta hänsyn till skälen till att ändringen inte godtagits. Om innehavaren av godkännandet inte ändrar anmälan inom 30 dagar såsom begärts kommer anmälan att avslås.

Inom 30 dagar från mottagandet av den ändrade anmälan ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren om sitt slutliga godkännande eller avslag av ändringarna (inklusive skälen till det negativa resultatet).

Om en grupp mindre ändringar lämnas in som en del av en anmälan ska läkemedelsmyndigheten tydligt informera innehavaren om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits till följd av granskningen.

Om läkemedelsmyndighetens yttrande är positivt och ändringarna påverkar villkoren i kommissionens beslut om godkännande för försäljning, ska läkemedelsmyndigheten informera kommissionen och översända den relevanta dokumentationen. Vid behov ska kommissionen uppdatera beslutet om godkännande för försäljning senast inom tolv månader. Godkända mindre ändringar av typ IB kan dock genomföras utan att invänta uppdateringen av kommissionens beslut om godkännandet för försäljning, och de överenskomna ändringarna ska inkluderas i bilagorna till eventuella kommande föreskrivande förfaranden.

2.3 **Större ändringar av typ II**

Här ges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 7, 10, 11, 13, 13c, 13d, 13e, 16, 17, 23 och 24 i förordningen om ändringar för större ändringar av typ II.

I förordningen om ändringar och i bilagan till dessa riktlinjer finns förteckning över ändringar som ska anses vara större ändringar av typ II. Sådana större ändringar kräver den relevanta behöriga myndighetens godkännande innan de genomförs.

2.3.1 *Inlämning av ansökningar av typ II*

Anmälan om större ändringar av typ II ska inlämnas av innehavaren samtidigt till alla berörda medlemsstater, till den nationella behöriga myndigheten eller till läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna).

Innehavare kan i en gemensam inlämning slå ihop flera större ändringar av typ II som gäller samma godkännande för försäljning, eller slå ihop inlämningen av en eller flera större ändringar av typ II med andra mindre ändringar för samma godkännande för försäljning, förutsatt att detta motsvarar ett av de fall som anges i bilaga III till förordningen om ändringar eller när detta har gjorts upp på förhand med referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna).

För läkemedel som godkänts enligt rent nationella förfaranden får innehavaren också slå ihop flera större ändringar av typ II som påverkar flera godkännanden för försäljning i en medlemsstat, eller en eller flera större ändringar av typ II med andra mindre ändringar som påverkar flera godkännanden för försäljning i en medlemsstat förutsatt att i) ändringarna är desamma för alla berörda godkännanden för försäljning, ii) ändringarna lämnas in samtidigt till den nationella behöriga myndigheten, och iii) den nationella behöriga myndigheten på förhand har godkänt sammanslagningen.

Om samma större ändring av typ II eller samma grupp av ändringar (som förklaras ovan) påverkar flera godkännanden för försäljning som innehas av samma innehavare, kan innehavaren välja att lämna in dessa ändringar som en ansökan för ”arbetsdelning” (se avsnitt 3 om ”arbetsdelning”).

Ansökan måste innehålla de delar som anges i bilaga IV till förordningen, presenterade som följer med rätt rubriksättning och numrering i EU-CTD-format eller format enligt NTA, vol. 6 B (veterinärmedicinska produkter när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

— Följebrev.

— Det ifyllda EU-ansökningsformuläret för ändringar (offentliggjort i NTA), inklusive upplysningar om godkännandena för försäljning i fråga. När en ändring är en följd av eller relaterar till en annan ändring ska en beskrivning av förhållandet mellan dessa ändringar ges på motsvarande plats i ansökningsformuläret.

— Hänvisning till ändringskoden enligt bilagan till dessa riktlinjer, med angivande av att alla villkor och dokumentationskrav är uppfyllda, eller, i tillämpliga fall, hänvisning till en rekommendation om klassificering i enlighet med artikel 5 i förordningen om ändringar som används för den aktuella ansökan.

— Styrkande uppgifter som gäller de föreslagna ändringarna.

— Uppdatering av eller tillägg till kvalitetssammandrag, icke-kliniska översikter och kliniska översikter (eller expertrapporter för veterinärmedicinska läkemedel) där det är relevant. När icke-kliniska eller kliniska undersökningsrapporter lämnas in, även om det bara är en, ska sammanfattningar av dem inkluderas i modul 2.

— För ändringar som begärts av den behöriga myndigheten på grund av nya uppgifter som lämnats in, t.ex. på grund av villkor som uppstått efter godkännandet eller inom ramen för skyldigheter inom säkerhetsövervakningen av läkemedel, ska ett exemplar av begäran bifogas följebrevet.

— Om ändringarna påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: reviderad produktinformation presenterad i lämpligt format samt översättningar. När den yttre och primära förpackningens eller bipacksedelns övergripande utformning och läslighet påverkas av den större ändringen av typ II, ska modeller eller provexemplar lämnas till referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten.

För ändringar i förfarandet för ömsesidigt erkännande ska referensmedlemsstaten dessutom få en förteckning över expedieringsdatum. Denna ska innehålla uppgift om förfarandenumret för ändringen av typ II, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de avgifter som fastställts av de behöriga myndigheterna har betalats.

För ändringar i det rent nationella förfarandet ska det lämnas en bekräftelse på att den avgift som fastställts av den nationella behöriga myndigheten har betalats.

För ändringar i det centraliserade förfarandet ska den avgift för ändringar av typ II som fastställs i rådets förordning (EG) nr 297/95 betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.3.2 *Bedömning av ändringar av typ II för förfarandet för ömsesidigt erkännande*

När en ansökan av typ II har mottagits ska referensmedlemsstaten behandla anmälan enligt följande:

Om ansökan har skickats samtidigt till alla berörda medlemsstater och innehåller de delar som anges i punkt 2.3.1, ska referensmedlemsstaten bekräfta mottagandet av en giltig ansökan för en större ändring av typ II. Förfarandet inleds från datumet för referensmedlemsstatens bekräftelse på mottagandet av en giltig ansökan. Innehavaren och de berörda medlemsstaterna ska informeras om tidsramen vid förfarandets inledning.

Som en allmän regel gäller en 60-dagarsperiod för utvärdering av större ändringar av typ II. Denna period kan förkortas av referensmedlemsstaten om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetsfrågor, eller förlängas av referensmedlemsstaten till 90 dagar för ändringar som förtecknas i del I av bilaga V till förordningen om ändringar, eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 7.2 c i förordningen om ändringar. För ändringar för veterinärmedicinska läkemedel som tas upp i del 2 i bilaga V till förordningen om ändringar gäller en tidsram på 90 dagar.

Referensmedlemsstaten ska utarbeta ett utkast till utredningsrapport och ett beslut om ansökan enligt den meddelade tidsramen och sprida denna till de berörda medlemsstaterna för kommentarer samt till innehavaren för kännedom. De berörda medlemsstaterna ska skicka sina kommentarer till referensmedlemsstaten inom den tidsram som anges i tidsplanen.

Inom utvärderingsperioden kan referensmedlemsstaten begära att innehavaren tillhandahåller kompletterande information. Begäran om kompletterande information ska skickas till innehavaren tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren senast ska lämna in de begärda upplysningarna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden. Generellt förlängs perioden med en månad. För att förfarandet ska skjutas upp ytterligare måste innehavaren lämna in en motiverad begäran till referensmedlemsstaten.

Förfarandet skjuts upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Utvärderingen av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som begärs av innehavaren och på hur komplexa dessa uppgifter är.

När innehavarens svar har inkommit ska referensmedlemsstaten färdigställa utkastet till utredningsrapporten och beslutet om ansökan och sprida dessa till de berörda medlemsstaterna för kommentarer samt till innehavaren för kännedom.

2.3.3 *Resultat av ändringar av typ II för förfarandet för ömsesidigt erkännande*

Vid utvärderingsperiodens slut ska referensmedlemsstaten färdigställa utredningsrapporten och sitt beslut om ansökan och skicka dessa till den berörda medlemsstaten.

Inom 30 dagar från mottagandet av utredningsrapporten och beslutet ska de berörda medlemsstaterna godkänna beslutet och informera referensmedlemsstaten om detta, om inte en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan, eller en allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön (i fråga om veterinärmedicinska läkemedel) har upptäckts, som hindrar att en medlemsstat godkänner referensmedlemsstatens beslut. En medlemsstat som inom 30 dagar från mottagandet av referensmedlemsstatens utredningsrapport och beslut upptäcker en sådan potentiellt allvarlig risk, ska informera referensmedlemsstaten och utförligt redovisa skälen till sin ståndpunkt.

Referensmedlemsstaten ska då hänskjuta ansökan till motsvarande samordningsgrupp för att artikel 33.3, 33.4 och 33.5 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 29.3, 29.4 och 29.5 i direktiv 2001/83/EG ska kunna tillämpas på den fråga som man inte kunnat enas om, och ska informera innehavaren och de berörda medlemsstaterna om detta. Innehavaren har inte rätt att initiera ett hänskjutningsförfarande.

Om en sammanslagen ändringsansökan som innefattar åtminstone en ändring av typ II hänskjuts till samordningsgruppen, ska beslutet om de ändringar som inte omfattas av hänskjutningsförfarandet skjutas upp till dess att ett beslut har fattats (detta gäller i tillämpliga fall även hänskjutande till kommittén för humanläkemedel enligt artiklarna 32–34 i direktiv 2001/83/EG, eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel enligt artiklarna 36–38 i direktiv 2001/82/EG). Det är dock bara de ändringar i samband med vilka en potentiellt allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön har upptäckts som ska diskuteras av samordningsgruppen och eventuellt av kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel, och inte hela gruppen av ändringar.

Referensmedlemsstaten ska informera de berörda medlemsstaterna och innehavaren om det slutliga godkännandet eller avslaget av ändringarna (inklusive skälen till det negativa resultatet). Om flera ändringar av typ II, eller en grupp av ändringar av typ II, har lämnats in tillsammans med andra mindre ändringar som en sammanslagen ansökan, ska referensmedlemsstaten informera innehavaren och de berörda medlemsstaterna om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits. Innehavaren kan dra tillbaka enstaka ändringar från den sammanslagna ansökan under förfarandets gång (innan referensmedlemsstaten slutfört bedömningen).

Efter att ett positivt beslut meddelats angående ändringar med ändring av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska innehavaren inom sju dagar lämna in översättningar av produktinformationstexterna till alla berörda medlemsstater.

Efter godkännande av ändringarna ska de berörda medlemsstaternas behöriga myndigheter vid behov ändra godkännandet för försäljning för att spegla ändringarna inom två månader, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till de berörda medlemsstaterna.

Godkända större ändringar av typ II kan genomföras 30 dagar efter att innehavaren har informerats om referensmedlemsstatens godkännande av ändringarna, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till den berörda medlemsstaten. I de fall ansökan har omfattats av hänskjutningsförfarandet får inga ändringar genomföras innan hänskjutningsförfarandet har lett till ett beslut om att ändringarna är godkända. De ändringar i en sammanslagen ansökan som inte omfattas av hänskjutningsförfarandet får dock genomföras om referensmedlemsstaten anger det.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som referensmedlemsstaten och innehavaren enas om.

2.3.4 *Bedömning av ändringar av typ II för det rent nationella förfarandet*

När en ansökan av typ II har mottagits ska den nationella behöriga myndigheten behandla anmälan enligt följande:

Om ansökan innehåller de delar som anges i punkt 2.3.1, ska den nationella behöriga myndigheten bekräfta att en giltig ansökan mottagits för en större ändring av typ II. Förfarandet inleds från datumet för bekräftelsen på mottagandet av en giltig ansökan. Innehavaren ska informeras om tidsplanen vid förfarandets inledning.

Som en allmän regel gäller en 60-dagarsperiod för utvärdering av större ändringar av typ II. Denna period kan förkortas av den nationella behöriga myndigheten om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetsfrågor, eller förlängas till 90 dagar för ändringar som förtecknas i del I av bilaga V till förordningen om ändringar, eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 13d.2 c i förordningen om ändringar. För ändringar för veterinärmedicinska läkemedel som tas upp i del 2 i bilaga V till förordningen om ändringar gäller en tidsram på 90 dagar.

Inom utvärderingsperioden kan den nationella behöriga myndigheten begära att innehavaren tillhandahåller kompletterande information. Begäran om kompletterande information ska skickas till innehavaren tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren senast ska lämna in de begärda upplysningarna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Förfarandet skjuts upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Som en allmän regel skjuts det upp i högst en månad. För att förfarandet ska skjutas upp ytterligare måste innehavaren lämna in en motiverad begäran till den nationella behöriga myndigheten.

Utvärderingen av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som begärs av innehavaren och på hur komplexa dessa uppgifter är.

2.3.5 *Resultat av ändringar av typ II för det rent nationella förfarandet*

Vid utvärderingsperiodens slut ska den nationella behöriga myndigheten färdigställa utredningen och sitt beslut om ansökan och informera innehavaren om det slutliga godkännandet eller avslaget av ändringarna (inklusive skälen till det negativa resultatet).

Om flera ändringar av typ II, eller en grupp av ändringar av typ II, har lämnats in tillsammans med andra mindre ändringar som en sammanslagen ansökan ska den nationella behöriga myndigheten informera innehavaren om vilka ändringar som har godkänts eller avslagits. Innehavaren kan dra tillbaka enstaka ändringar från den sammanslagna ansökan under förfarandets gång (innan den nationella behöriga myndigheten slutfört bedömningen).

Efter godkännande av ändringarna ska den nationella behöriga myndigheten vid behov ändra godkännandet för försäljning för att spegla ändringarna inom två månader, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in till den nationella behöriga myndigheten.

De godkända större ändringarna av typ II kan genomföras efter att innehavaren har informerats om den nationella behöriga myndighetens godkännande av ändringarna, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandet för försäljning har lämnats in.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som den behöriga nationella myndigheten och innehavaren enas om.

2.3.6 *Bedömning av ändringar av typ II för det centraliserade förfarandet*

När en ansökan av typ II har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan enligt följande:

Om den ansökan som lämnats in till läkemedelsmyndigheten innehåller de delar som anges i punkt 2.3.1, ska läkemedelsmyndigheten bekräfta att en giltig ansökan mottagits för en större ändring av typ II. Det datum då det bekräftas att en giltig ansökan mottagits ska läkemedelsmyndigheten inleda förfarandet. Innehavaren ska informeras om den antagna tidsplanen vid förfarandets inledning.

Som en allmän regel gäller en 60-dagarsperiod för utvärdering av större ändringar av typ II. Denna period kan förkortas av läkemedelsmyndigheten om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetsfrågor, eller förlängas av läkemedelsmyndigheten till 90 dagar för ändringar som förtecknas i del I av bilaga V till förordningen om ändringar, eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 7.2 c i förordningen om ändringar. För ändringar för veterinärmedicinska läkemedel som tas upp i del 2 i bilaga V till förordningen om ändringar gäller en tidsram på 90 dagar.

Under utvärderingsperioden kan kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel begära kompletterande information. Begäran om kompletterande information eller ytterligare begäran ska skickas till innehavaren tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren senast måste lämna in de begärda uppgifterna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Förfarandet skjuts upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Generellt förlängs perioden vanligtvis med upp till en månad. För att förfarandet ska skjutas upp mer än en månad måste innehavaren skicka en motiverad begäran till läkemedelsmyndigheten för samtycke från motsvarande kommitté. Vid en eventuell ytterligare begäran om kompletterande information skjuts förfarandet i allmänhet upp i ytterligare en månad, ibland upp till högst två månader om det är motiverat.

Kommitténs bedömning av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som ska begäras från innehavaren och på hur komplexa dessa uppgifter är.

Vid behov kan en muntlig förklaring till kommittén för humanläkemedel och kommittén för veterinärmedicinska läkemedel göras på begäran av kommittén eller innehavaren.

2.3.7 *Resultat av bedömningen av ändringar av typ II i det centraliserade förfarandet*

Efter antagandet av ett yttrande från kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel ska läkemedelsmyndigheten informera innehavaren av godkännandet för försäljning inom 15 dagar om huruvida yttrandet är positivt eller negativt (inklusive skälen till det negativa resultatet).

Om flera ändringar av typ II eller en grupp ändringar av typ II har lämnats in tillsammans med andra mindre ändringar som en enda ansökan, ska läkemedelsmyndigheten utfärda ett yttrande som speglar det slutliga resultatet av förfarandet. I detta yttrande ska man också ange eventuella ändringar som inte anses vara godtagbara. Innehavaren kan dra tillbaka enstaka ändringar från den sammanslagna ansökan under förfarandets gång (innan referensmedlemsstaten slutfört bedömningen).

Förfarandet med förnyad prövning som behandlas i artiklarna 9.2 och 34.2 i förordning (EG) nr 726/2004 gäller också de yttranden som antagits för ansökningar om större ändringar av typ II.

Om läkemedelsmyndigheten slutliga yttrande är positivt och ändringarna påverkar villkoren i kommissionens beslut om godkännande för försäljning, ska läkemedelsmyndigheten översända yttrandet till kommissionen tillsammans med skälen för yttrandet och de handlingar som är nödvändiga för att ändra godkännandet för försäljning.

Efter mottagandet av det slutliga yttrandet och den relevanta informationen ska kommissionen vid behov inom två månader ändra godkännandet för försäljning i följande fall:

i) Ändringar som rör tillägg av en ny terapeutisk indikation eller modifiering av en befintlig terapeutisk indikation.

ii) Ändringar som rör tillägg av nya kontraindikationer.

iii) Ändringar som rör dosering.

iv) Ändringar som rör tillägg eller modifiering av målarter som inte är livsmedelsproducerande när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.

v) Ändringar som rör utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin.

vi) Ändringar som rör förändring av den aktiva substansen i ett säsongsvaccin, pre-pandemiskt vaccin eller pandemivaccin mot influensa hos människor.

vii) Ändringar som rör ändringar av karenstiden för ett veterinärmedicinskt läkemedel.

viii) Andra typ II-ändringar som innebär förändringar av beslutet om godkännande för försäljning på grund av ett avsevärt hot mot folkhälsan, eller avsevärt hot mot djurhälsan eller miljöhot när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.

När det gäller andra ändringar ska kommissionen vid behov uppdatera beslutet om godkännande för försäljning senast inom tolv månader.

Godkända större ändringar av typ II som kräver att kommissionens beslut om godkännande för försäljningen ändras inom två månader får genomföras först när kommissionen har informerat innehavaren av godkännandet för försäljning om detta. Om ändringen av beslutet om godkännande för försäljning inte krävs inom två månader, eller om de godkända ändringarna inte påverkar villkoren i kommissionens beslut om godkännande för försäljningen, får ändringarna genomföras så snart läkemedelsmyndigheten har informerat innehavaren om det positiva yttrandet.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som kommissionen och innehavaren har enats om.

2.4 **Utvidgade godkännanden**

I bilaga I till förordningen om ändringar finns en förteckning över ändringar som ska anses vara utvidgade godkännanden. Såsom anges i artikel 19 i förordningen om ändringar ska sådana ansökningar utvärderas i enlighet med samma förfarande som vid det ursprungliga godkännandet för försäljning som det hänför sig till. Utvidgningen kan beviljas antingen i form av ett nytt godkännande för försäljning eller inbegripas i det befintliga godkännandet för försäljning.

2.4.1 *Inlämning av ansökningar om utvidgade godkännanden*

Ansökningar om utvidgade godkännanden ska lämnas in till alla berörda medlemsstater, till den nationella behöriga myndigheten eller till läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna).

Innehavare kan i en gemensam inlämning slå ihop flera ansökningar om utvidgade godkännanden eller slå ihop en eller flera ansökningar om utvidgade godkännanden med en eller flera ändringar som gäller samma godkännande för försäljning, förutsatt att detta motsvarar ett av de fall som anges i bilaga III till förordningen om ändringar eller när detta har gjorts upp på förhand med referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna). Förordningen om ändringar innehåller dock inte några bestämmelser om arbetsdelning för ansökningar om utvidgade godkännanden.

Ansökan måste presenteras enligt följande, med rätt rubriksättning och numrering med EU-CTD-format eller format enligt NTA, vol. 6 B (veterinärmedicinska produkter när EU-CTD-formatet inte finns tillgängligt):

— Följebrev.

— Det ifyllda EU-ansökningsformuläret (offentliggjort i NTA).

— Styrkande uppgifter som gäller det föreslagna utvidgade godkännandet. Viss vägledning om de relevanta ytterligare undersökningar som krävs för ansökningar om utvidgat godkännande finns i bilaga IV till kapitel 1 i volymerna 2A eller 6A i NTA.

— En fullständig modul 1 (del 1 för veterinärmedicinska läkemedel) ska lämnas in, med motiveringar till saknade uppgifter eller handlingar inkluderade i relevanta sektioner i modul 1 eller del 1.

— Uppdatering av eller tillägg till kvalitetssammandrag, icke-kliniska översikter och kliniska översikter (eller expertrapporter för veterinärmedicinska läkemedel) där det är relevant. När icke-kliniska eller kliniska undersökningsrapporter lämnas in, även om det bara är en, ska sammanfattningar av dem inkluderas i modul 2.

— Om utvidgningen påverkar produktresumén, märkningen eller bipacksedeln: reviderad produktinformation presenterad i lämpligt format samt översättningar.

För ansökningar om utvidgat godkännande i förfarandet för ömsesidigt erkännande ska referensmedlemsstaten dessutom få en förteckning över expedieringsdatum. Denna ska innehålla uppgift om förfarandenumret, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de avgifter som fastställts av de behöriga myndigheterna har betalats.

För ansökningar om utvidgat godkännande i det rent nationella förfarandet ska det lämnas en bekräftelse på att den avgift som fastställts av den nationella behöriga myndigheten har betalats.

För ansökningar om utvidgade godkännanden i det centraliserade förfarandet ska de avgifter för utvidgningarna som fastställs i rådets förordning (EG) nr 297/95 betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.4.2 *Bedömning av utvidgade godkännanden för det nationella förfarandet*

Vid mottagandet av en ansökan om utvidgat godkännande enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande eller det rent nationella förfarandet, ska denna behandlas som en ursprunglig ansökan om godkännande för försäljning enligt direktiv 2001/82/EG eller direktiv 2001/83/EG.

2.4.3 *Bedömning av utvidgade godkännanden för det centraliserade förfarandet*

Vid mottagandet av en ansökan om utvidgat godkännande ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan som en ursprunglig ansökan om godkännande för försäljning enligt förordning (EG) nr 726/2004.

2.5 **Humanvaccin mot influensa**

Här ges riktlinjer om tillämpningen av artiklarna 12, 13f och 18 i förordningen om ändringar i samband med den årliga uppdateringen av humanvaccin mot influensa.

På grund av de specifika förhållandena i tillverkningen av humanvaccin mot influensa tillämpas ett särskilt påskyndat ändringsförfarande för den årliga ändringen av aktiva substanser vid den årliga uppdateringen av humanvaccin mot influensa för att följa EU:s rekommendation om sammansättningen av humanvaccin mot influensavirusstammar för den kommande säsongen. Dessutom föreskrivs ett särskilt brådskande förfarande i artikel 21 i förordningen om ändringar vid en pandemisk situation.

Alla andra ändringar som gäller humanvaccin mot influensa ska följa de ändringsförfaranden som beskrivs i andra avsnitt av dessa riktlinjer.

Det påskyndade förfarandet består av två steg. Det första steget gäller bedömningen av de administrativa och kvalitativa uppgifterna (produktresumén, märkningen och bipacksedeln, samt kemisk, farmaceutisk och biologisk dokumentation). Det andra steget gäller bedömningen av ytterligare uppgifter vid behov.

Innehavare av godkännanden för försäljning uppmanas att diskutera inlämningen av årliga uppdateringar på förhand med referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten.

2.5.1 *Ansökan om ändringar i samband med årlig uppdatering av humanvaccin mot influensa*

Ansökningar om ändringar som avser förändring av de aktiva substanserna i samband med den årliga uppdateringen av humanvaccin mot influensa måste lämnas in till referensmedlemsstaten och till alla berörda medlemsstater, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna).

Ansökan måste presenteras i enlighet med de tillämpliga rubrikerna och numreringen i EU-CTD-formatet:

— Följebrev.

— Det ifyllda EU-ansökningsformuläret (offentliggjort i NTA).

— Uppdatering av eller tillägg till kvalitetssammandrag, icke-kliniska översikter och kliniska översikter där det är relevant. När icke-kliniska eller kliniska undersökningsrapporter lämnas in, även om det bara är en, ska sammanfattningar av dem inkluderas i modul 2.

— Styrkande uppgifter som gäller de föreslagna ändringarna.

— Den reviderade produktinformationen, presenterad i rätt format.

Vid ansökningar inför den årliga uppdateringen av humanvaccin mot influensa i förfarandet för ömsesidigt erkännande ska referensmedlemsstaten dessutom få en förteckning över expedieringsdatum. Denna ska innehålla uppgift om förfarandenumret, de datum då ansökningarna har skickats till varje berörd medlemsstat och bekräftelse på att de avgifter som fastställts av de behöriga myndigheterna har betalats.

Vid ansökningar inför den årliga uppdateringen av humanvaccin mot influensa i det rent nationella förfarandet ska det lämnas en bekräftelse på att den avgift som fastställts av den nationella behöriga myndigheten har betalats.

Vid ansökningar inför den årliga uppdateringen av humanvaccin mot influensa i det centraliserade förfarandet ska den avgift för ändringen som fastställs i rådets förordning (EG) nr 297/95 betalas enligt läkemedelsmyndighetens finansiella förfaranden.

2.5.2 *Bedömning av ändringar för förfarandet för ömsesidigt erkännande*

När en ansökan om årlig ändring har mottagits ska referensmedlemsstaten behandla anmälan enligt följande:

Referensmedlemsstaten ska inom sju dagar bekräfta att en giltig ansökan mottagits och informera innehavaren och berörda medlemsstater om att förfarandet inletts.

Referensmedlemsstaten ska utarbeta en utredningsrapport och ett beslut om ansökan. För att göra detta ska referensmedlemsstaten i första hand beakta administrativa och kvalitativa uppgifter. Eftersom referensmedlemsstaten måste skicka utredningsrapporten och utkastet till beslutet inom den tidsfrist på 45 dagar som anges i förordningen, förväntas att referensmedlemsstaten i normalfallet, för att ge tillräcklig tid till bedömningen av ytterligare uppgifter (bl.a. kliniska uppgifter och stabilitetsuppgifter), slutför sin bedömning av de administrativa och kvalitativa uppgifterna inom 30 dagar från mottagandet av en giltig ansökan.

Referensmedlemsstaten kan begära att innehavaren lämnar ytterligare information (bl.a. kliniska uppgifter och stabilitetsuppgifter) – i sådana fall ska referensmedlemsstaten informera de berörda medlemsstaterna om detta. Om en begäran om ytterligare information skickas till innehavaren, stoppas tidsfristen på 45 dagar fram till dess att den begärda informationen har lämnats av innehavaren.

Referensmedlemsstaten ska sända sin utredningsrapport och ett utkast till beslut till de berörda medlemsstaterna. Inom 12 dagar från mottagandet ska de berörda medlemsstaterna anta beslutet och informera innehavaren och referensmedlemsstaten om detta.

2.5.3 *Bedömning av ändringar för det rent nationella förfarandet*

När en ansökan om årlig ändring av humanvaccin mot influensa har mottagits ska den nationella behöriga myndigheten behandla anmälan enligt följande:

Den nationella behöriga myndigheten ska bekräfta att den mottagit en giltig ansökan om årlig ändring av humanvaccin mot influensa och informera innehavaren om detta.

Inom utvärderingsperioden kan den nationella behöriga myndigheten begära att innehavaren lämnar kompletterande information (bl.a. kliniska uppgifter eller stabilitetsuppgifter) – i sådana fall toppas tidsfristen på 45 dagar fram till dess att den begärda informationen har lämnats av innehavaren.

Inom 45 dagar från mottagandet av en giltig ansökan ska den nationella behöriga myndigheten färdigställa utredningen och sitt beslut om ansökan och informera innehavaren om det slutliga godkännandet eller avslaget av ändringen eller ändringarna (inklusive skälen till det negativa resultatet).

2.5.4 *Bedömning av ändringar i det centraliserade förfarandet*

När en ansökan om årlig ändring av humanvaccin mot influensa har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan enligt följande:

Läkemedelsmyndigheten ska inom sju dagar bekräfta att en giltig ansökan mottagits om en årlig ändring av humanvaccin mot influensa och informera innehavaren om att förfarandet inletts.

Kommittén för humanläkemedel har maximalt 55 dagar på sig från inledningen av förfarandet att bedöma ansökan. Kommittén kan begära att innehavaren lämnar ytterligare information (bl.a. kliniska uppgifter eller stabilitetsuppgifter) – i sådana fall toppas tidsfristen på 55 dagar fram till dess att den begärda informationen har lämnats av innehavaren.

När det är nödvändigt och grundat på kommitténs slutliga yttrande ska kommissionen ändra beslutet som beviljar godkännandet för försäljning och uppdatera gemenskapens läkemedelsregister.

2.6 **Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl**

I artikel 22 i förordningen om ändringar anges att vid risk för folkhälsan när det gäller humanläkemedel, eller vid risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön när det gäller veterinärmedicinska läkemedel, kan innehavaren av godkännandet för försäljning vidta provisoriska ”brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl”.

Brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl innebär en eller flera tillfälliga ändringar av villkoren för ett godkännande för försäljning till följd av att nya uppgifter framkommit om säkerheten vid användningen av läkemedlet. Dessa brådskande ändringar måste sedan föras in genom motsvarande ändring i godkännandet för försäljning.

Innehavaren måste omedelbart underrätta alla berörda medlemsstater, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna) om de begränsningsåtgärder som ska införas.

Om inga invändningar har framförts av den relevanta myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (för centralt godkända läkemedel) inom 24 timmar efter mottagandet av denna information anses de brådskande begränsningsåtgärderna vara godkända. Åtgärderna måste genomföras inom den tidsram som överenskommits mellan innehavaren och referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna).

Brådskande begränsningsåtgärder av säkerhetsskäl kan också åläggas av kommissionen (för centralt godkända läkemedel) eller av de nationella behöriga myndigheterna (för nationellt godkända läkemedel) vid risk för folkhälsan när det gäller humanläkemedel eller vid risk för människors eller djurs hälsa när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.

En ändringsansökan som speglar den brådskande begränsningsåtgärden (oavsett om den begärts av innehavaren eller ålagts av kommissionen eller de nationella behöriga myndigheterna) ska lämnas in av innehavaren snarast möjligt och inom 15 dagar.

2.7 Uttalande om överensstämmelse enligt förordningen om pediatriska läkemedel

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning och om ändring av förordning (EEG) nr 1768/92, direktiv 2001/20/EG, direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 [1] (nedan kallad *förordningen om pediatriska läkemedel*) föreskriver belöningar:

— Enligt artikel 36.1 i förordningen om pediatriska läkemedel har innehavaren av ett patent eller ett tilläggsskydd rätt till en förlängning med sex månader av den period som avses artikel 13.1 och 13.2 i förordning (EEG) nr 1768/92 [2] (nu: förordning (EG) nr 469/2009) under vissa förhållanden, bl.a. om det uttalande som avses i artikel 28.3 i förordningen om pediatriska läkemedel ingår i godkännandet för försäljning (*uttalande om överensstämmelse*).

— Enligt artikel 37 i förordningen om pediatriska läkemedel har innehavaren av ett godkännande för försäljning av ett särläkemedel rätt att få den period på tio år som avses i artikel 8.1 i förordning (EG) nr 141/2000 förlängd till tolv år under vissa förhållanden, bl.a. ska uttalandet om överensstämmelse ingå i godkännandet för försäljning.

Därav följer att innehavaren kan vilja ändra godkännandet för försäljning för att införa ett uttalande om överensstämmelse, så att detta kan omfattas av de belöningar och incitament som följer av artiklarna 36 och 37 i förordningen om pediatriska läkemedel.

I artikel 23a i förordningen om ändringar förenklas förfarandet för att införa uttalandet om överensstämmelse så att de belöningar och incitament som anges i förordning (EG) 1901/2006 kan sökas så snart som möjligt när väl villkoren som anges i förordningen om pediatriska läkemedel har uppfyllts. Specifikt ska innehavaren, för att kunna införa uttalandet om överensstämmelse, lämna en ansökan om ändring till den relevanta myndigheten. Efter kontroll av att alla relevanta villkor är uppfyllda ska den relevanta myndigheten inkludera uttalandet om överensstämmelse i den tekniska dokumentationen för godkännandet för försäljning.

Av rättssäkerhetsskäl ska den relevanta myndigheten lämna en bekräftelse till innehavaren på att uttalandet ingår i den tekniska dokumentationen, senast 30 dagar efter det att den berörda bedömningen har slutförts. När det gäller godkännande för försäljning som beviljats enligt det centraliserade förfarandet ska bekräftelsen på att uttalandet ingår i godkännandet för försäljning utfärdas av Europeiska läkemedelsmyndigheten.

3. RIKTLINJER OM ARBETSDELNING

Enligt artikel 20 i förordningen om ändringar får innehavare i en ansökan lämna in ändringar av samma typ IB, samma typ II eller samma grupp av ändringar som motsvarar ett av de fall som tas upp i bilaga III till förordningen eller som avtalats med referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten (beroende på omständigheterna), som inte innehåller något utvidgat godkännande som rör

i) mer än ett rent nationellt godkännande för försäljning med samma innehavare i mer än en medlemsstat, eller

ii) mer än ett ömsesidigt erkänt godkännande för försäljning med samma innehavare, eller

iii) mer än ett centraliserat godkännande för försäljning med samma innehavare, eller

iv) ett eller flera rent nationella godkännanden för försäljning och ett eller flera centraliserade godkännanden för försäljning med samma innehavare, eller

v) ett eller flera rent nationella godkännanden för försäljning och ett eller flera ömsesidigt erkända godkännanden för försäljning med samma innehavare, eller

vi) ett eller flera rent ömsesidigt erkända godkännanden för försäljning och ett eller flera centraliserade godkännanden för försäljning med samma innehavare, eller

vii) ett eller flera rent nationella godkännanden för försäljning, ett eller flera ömsesidigt erkända godkännanden för försäljning och ett eller flera centraliserade godkännande för försäljning med samma innehavare.

För att undvika dubbelarbete vid utvärderingen av sådana ändringar har det inrättats ett förfarande för arbetsdelning där en myndighet (nedan kallad *referensmyndigheten*), som väljs ut bland medlemsstaternas behöriga myndigheter och läkemedelsmyndigheten, granskar ändringen för de övriga berörda myndigheternas räkning.

Om minst ett av de berörda godkännandena för försäljning har godkänts genom det centraliserade förfarandet ska läkemedelsmyndigheten vara referensmyndighet (avsnitt 3.4). I alla andra fall ska en nationell behörig myndighet som väljs av samordningsgruppen, med beaktande av innehavarens rekommendation, agera som referensmyndighet (avsnitt 3.2).

För att underlätta planeringen av förfarandet uppmanas innehavarna att informera läkemedelsmyndigheten eller samordningsgruppen och den föreslagna referensmyndigheten innan en ansökan om att en ändring eller en grupp ändringar ska behandlas enligt förfarandet för arbetsdelning.

[1] EUT L 378, 27.12.2006, s. 1.
[2] Denna förordning ersätts från och med den 6 juli 2009 med förordning (EG) nr 469/2009.

För att förfarandet för arbetsdelning ska kunna användas måste samma ändring eller ändringar gälla för de olika läkemedlen i fråga, utan (eller med begränsat) behov av utvärdering av en potentiell produktspecifik effekt. När "samma" ändring eller ändringar av olika godkännanden för försäljning kräver inlämning av individuella styrkande uppgifter för de specifika läkemedel det gäller, eller separata produktspecifika bedömningar, är det därför inte möjligt att tillämpa arbetsdelning.

3.1 Inlämning av ansökningar om ändring med arbetsdelning

En ändring eller en grupp ändringar som presenteras för arbetsdelning ska lämnas in såsom förklaras i avsnitten 2.2–2.3 ovan och ska översändas som ett enhetligt paket som omfattar alla ändringar för alla läkemedel. Paketet ska inkludera ett gemensamt följebrev och ansökningsformulär, tillsammans med separat styrkande dokumentation för varje läkemedel i fråga och reviderad produktinformation (om tillämpligt) för varje läkemedel i fråga. Detta gör det möjligt för läkemedelsmyndigheten och de nationella behöriga myndigheterna att uppdatera akten för varje godkännande för försäljning som ingår i förfarandet för arbetsdelning med den relevanta ändrade eller nya informationen.

Ansökan om arbetsdelning ska lämnas in till alla relevanta myndigheter, dvs. alla medlemsstater där de berörda produkterna är godkända och läkemedelsmyndigheten (för det centraliserade förfarandet).

3.2 Bedömning av arbetsdelning som inte inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet

När innehavaren informerar samordningsgruppen om ett kommande förfarande för arbetsdelning som inte påverkar ett centraliserat godkännande för försäljning, ska samordningsgruppen vid sitt följande möte besluta om referensmyndigheten, med beaktande av innehavarens förslag och, om det är tillämpligt enligt tredje stycket i artikel 20.3 i förordningen om ändringar, en annan relevant myndighet som ska bistå referensmyndigheten. Innehavaren ska informeras av samordningsgruppen om beslutet om vilken nationell behörig myndighet som ska vara referensmyndighet.

När en ansökan för arbetsdelning har mottagits ska referensmyndigheten behandla anmälan enligt följande:

Referensmyndigheten ska bekräfta att den mottagit en giltig ansökan för arbetsdelning. Omedelbart efter att ha bekräftat mottagandet av en giltig ansökan ska referensmyndigheten inleda förfarandet. Innehavaren och de berörda medlemsstaterna ska informeras om tidsplanen vid förfarandets inledning.

I regel ska förfaranden för arbetsdelning följa en 60-dagars eller 90-dagars tidsplan för utvärdering för ändringar som anges i del 2 av bilaga V till förordningen om ändringar. Denna period kan förkortas av referensmyndigheten om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetsfrågor, eller förlängas till 90 dagar för ändringar som förtecknas i del 1 av bilaga V till förordningen om ändringar, eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 7.2 c eller 13d.2 c i förordningen om ändringar.

Referensmyndigheten ska utarbeta ett yttrande enligt den meddelade tidsramen och sprida denna till de berörda medlemsstaterna för kommentarer samt till innehavaren för kännedom. De berörda medlemsstaterna ska lämna sina kommentarer inom den tidsram som anges i tidsplanen.

Inom utvärderingsperioden kan referensmedlemsstaten begära att innehavaren tillhandahåller kompletterande information. Begäran om kompletterande information ska skickas till innehavaren tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren ska lämna in de begärda upplysningarna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden. Generellt förlängs perioden med en månad. För att förfarandet ska skjutas upp ytterligare måste innehavaren lämna in en motiverad begäran till referensmedlemsstaten.

Förfarandet skjuts upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Bedömningen av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som begärs av innehavaren och på hur komplexa dessa uppgifter är.

När innehavarens svar har inkommit ska referensmedlemsstaten utarbeta ett utkast till yttrande och sprida detta till de berörda medlemsstaterna för kommentarer samt till innehavaren för kännedom.

3.3 Resultat av bedömning av arbetsdelning som inte inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet

Vid utvärderingsperiodens slut ska referensmedlemsstaten utfärda sitt yttrande om ansökan och informera den berörda medlemsstaten och innehavaren om detta.

Om yttrandet är positivt ska en förteckning över de ändringar som inte anses godtagbara bifogas yttrandet (i tillämpliga fall). I vissa fall kan ändringarna anses godtagbara för bara en del av de berörda produkterna. Om yttrandet är negativt ska skälen till detta förklaras.

Inom 30 dagar från mottagandet av yttrandet ska de berörda medlemsstaterna godkänna yttrandet och informera referensmedlemsstaten om detta, om inte en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan, eller en allvarlig risk för människors eller djurs hälsa eller för miljön (i fråga om veterinärmedicinska läkemedel) har upptäckts, som hindrar att en medlemsstat godkänner referensmedlemsstatens yttrande. En medlemsstat som inom 30 dagar från mottagandet av referensmedlemsstatens yttrande upptäcker en sådan potentiellt allvarlig risk, ska informera referensmedlemsstaten och utförligt redovisa skälen till sin ståndpunkt.

Referensmyndigheten ska då hänskjuta ansökan till samordningsgruppen för att artikel 33.3, 33.4 och 33.5 i direktiv 2001/82/EG eller artikel 29.3, 29.4 och 29.5 i direktiv 2001/83/EG ska kunna tillämpas på den fråga som man inte kunnat enas om och ska informera innehavaren och de berörda medlemsstaterna om detta. Innehavaren har inte rätt att initiera ett hänskjutningsförfarande.

När en ansökan hänskjuts till samordningsgruppen ska förfarandet som gäller beslutet om ansökan om arbetsdelning skjutas upp till dess att ett beslut har fattats om hänskjutningsförfarandet (detta gäller i tillämpliga fall även hänskjutande till kommittén för humanläkemedel enligt artiklarna 32–34 i direktiv 2001/83/EG, eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel enligt artiklarna 36–38 i direktiv 2001/82/EG).

Efter att ett positivt yttrande meddelats angående ändringar med förändring av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, ska den sökande inom sju dagar lämna in översättningar av produktinformationstexterna till alla berörda medlemsstater.

Inom 30 dagar efter godkännandet av yttrandet eller, i det fall ett hänskjutningsförfarande har inletts, inom 30 dagar efter samordningsgruppens anmälan om godkännande eller kommissionens beslut (beroende på vad som är tillämpligt), ska de berörda medlemsstaterna ändra godkännandet för försäljning enligt detta, förutsatt att de dokument som krävs för ändring av godkännandet för försäljning har lämnats in till de berörda medlemsstaterna.

Mindre ändringar av typ IB som godkänns genom förfarandet för arbetsdelning kan genomföras direkt efter mottagandet av referensmyndighetens positiva yttrande.

Större ändringar av typ II (inklusive de ändringar som innehåller sammanslagna mindre ändringar av typ IB) som godkänts genom ett förfarande för arbetsdelning får genomföras 30 dagar efter mottagandet av referensmyndighetens positiva yttrande, förutsatt att de dokument som krävs för ändring av godkännande för försäljning har lämnats in till de berörda medlemsstaterna. I de fall ansökan har omfattats av hänskjutningsförfarandet får inga ändringar genomföras innan hänskjutningsförfarandet har lett till ett beslut om att ändringarna är godkända.

Ändringar som gäller säkerhetsfrågor måste genomföras inom en tidsfrist som innehavaren av godkännandet för försäljning och referensmyndigheten har enats om.

3.4 Bedömning av arbetsdelning som inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet

När en ansökan för arbetsdelning som påverkar åtminstone ett centraliserat godkännande för försäljning har mottagits ska läkemedelsmyndigheten behandla ansökan enligt följande:

Läkemedelsmyndigheten ska bekräfta att den mottagit en giltig ansökan för arbetsdelning. Omedelbart efter bekräftandet av mottagandet av en giltig ansökan ska läkemedelsmyndigheten inleda förfarandet. Innehavaren ska informeras om den antagna tidsplanen vid förfarandets inledning.

Läkemedelsmyndigheten ska utse en rapportör (och i vissa fall även en medrapportör) som ska leda bedömningsförfarandet.

I allmänhet ska förfaranden för arbetsdelning följa en 60-dagars tidsplan för utvärdering eller en 90-dagars tidsplan för utvärdering för ändringar som anges i del 2 av bilaga V till förordningen om ändringar. Denna period kan förkortas av referensmyndigheten om det gäller ett brådskande ärende, särskilt om det rör säkerhetsfrågor, eller förlängas till 90 dagar för ändringar som förtecknas i del 1 av bilaga V till förordningen om ändringar, eller för sammanslagningar av ändringar i enlighet med artikel 7.2 c eller 13d.2 c i förordningen.

Under utvärderingsperioden kan kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel begära kompletterande information. Begäran om kompletterande information eller ytterligare begäran ska skickas till innehavaren tillsammans med en tidsplan som anger det datum då innehavaren senast måste lämna in de begärda uppgifterna och i förekommande fall den förlängda utvärderingsperioden.

Förfarandet skjuts upp till dess att den kompletterande informationen har inkommit. Generellt förlängs perioden vanligtvis med upp till en månad. För att förfarandet ska skjutas upp mer än en månad måste innehavaren skicka en motiverad begäran till läkemedelsmyndigheten för godkännande från kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel.

Vid en eventuell ytterligare begäran om kompletterande information skjuts förfarandet i allmänhet upp i ytterligare en månad, ibland i upp till två månader om det är motiverat.

Kommitténs bedömning av svaren kan ta upp till 30 eller 60 dagar beroende på den mängd uppgifter som tillhandahålls av innehavaren av godkännandet för försäljning och på hur komplexa dessa uppgifter är.

Vid behov kan en muntlig förklaring till kommittén för humanläkemedel eller kommittén för veterinärmedicinska läkemedel göras på begäran av den berörda kommittén eller av innehavaren av godkännandet för försäljning.

3.5 Resultat av bedömning av arbetsdelning som inbegriper läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet

Vid utvärderingsperiodens slut ska läkemedelsmyndigheten anta ett yttrande om ansökan som inkluderar utredningsrapporten. Läkemedelsmyndigheten ska informera innehavaren och de berörda medlemsstaterna (i tillämpliga fall). Vid meningsskiljaktigheter om yttrandet får innehavare begära en förnyad prövning i enlighet med det förfarande som anges i artikel 9.2 och 34.2 i förordning (EG) nr 726/2004.

Om läkemedelsmyndighetens yttrande är positivt och ändringarna påverkar villkoren i kommissionens beslut om godkännande för försäljning, ska läkemedelsmyndigheten översända yttrandet till kommissionen tillsammans med skälen för yttrandet och de handlingar som är nödvändiga för att ändra godkännandet för försäljning.

Om läkemedelsmyndigheten anser att vissa ändringar inte är godtagbara ska en förteckning över dessa bifogas yttrandet. I vissa fall kan ändringarna anses godtagbara för bara en del av de berörda produkterna.

Efter mottagandet av ett positivt yttrande från de berörda medlemsstaterna eller kommissionen ska följande steg vidtas:

— För läkemedel som godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande eller rent nationella förfaranden, ska de berörda medlemsstaterna godkänna yttrandet, informera läkemedelsmyndigheten om detta och vid behov ändra de nationella godkännandena för försäljning inom 60 dagar, förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandena har lämnats in.

Mindre ändringar av typ IB (med undantag för de som sammanslagits med större ändringar av typ II) får genomföras direkt efter mottagandet av det positiva yttrandet från läkemedelsmyndigheten.

Större ändringar av typ II (och de mindre ändringar av typ IB som sammanslagits med större ändringar av typ II) får genomföras 30 dagar efter mottagandet av det positiva yttrandet från läkemedelsmyndigheten förutsatt att i) de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandena för försäljning har lämnats in till de berörda medlemsstaterna, och ii) ansökan inte har omfattats av hänskjutningsförfarandet.

— För centralt godkända produkter ska kommissionen, när så är nödvändigt och under förutsättning att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandena för försäljning har lämnats in, ändra de relevanta godkännandena inom två månader i följande fall:

i) Ändringar som rör tillägg av en ny terapeutisk indikation eller modifiering av en befintlig terapeutisk indikation.

ii) Ändringar som rör tillägg av nya kontraindikationer.

iii) Ändringar som rör dosering.

iv) Ändringar som rör tillägg eller modifiering av målarter som inte är livsmedelsproducerande när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.

v) Ändringar som rör utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin.

vi) Ändringar som rör förändring av den aktiva substansen i ett säsongsvaccin, pre-pandemiskt vaccin eller pandemivaccin mot influensa hos människor.

vii) Ändringar som rör ändringar av karenstiden för ett veterinärmedicinskt läkemedel.

viii) Andra typ II-ändringar som innebär förändringar av beslutet om godkännande för försäljning på grund av ett avsevärt hot mot folkhälsan, eller avsevärt hot mot djurhälsan eller miljöhot när det gäller veterinärmedicinska läkemedel.

När det gäller andra ändringar ska kommissionen uppdatera beslutet om godkännande för försäljning senast inom tolv månader.

Mindre ändringar av typ IB (med undantag för de som sammanslagits med större ändringar av typ II) får genomföras direkt efter mottagandet av det positiva yttrandet från läkemedelsmyndigheten.

Större ändringar av typ II (och de mindre ändringar av typ IB som sammanslagits med större ändringar av typ II), med undantag för de ändringar som kräver att kommissionen antar ett beslut inom två månader, får genomföras 30 dagar efter mottagandet av det positiva yttrandet från läkemedelsmyndigheten förutsatt att de nödvändiga handlingarna för att ändra godkännandena för försäljning har lämnats in.

4. **BILAGA**

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

När det krävs en hänvisning till specifika ändringar i denna bilaga ska ändringen i fråga anges enligt följande mönster: X.N.x.n (ändringskod).

— X avser versalen för det kapitel i denna bilaga där ändringen anges (t.ex. A, B, C eller D).

— N avser den romerska siffran för det avsnitt i kapitlet där ändringen anges (t.ex. I, II, III …).

— x avser bokstaven för underavsnittet i det kapitel där ändringen anges (a, b, c osv.).

— n avser numret för en specifik ändring i denna bilaga (1, 2, 3 osv.).

För varje kapitel innehåller denna bilaga följande:

— En förteckning över ändringar som ska klassificeras som mindre ändringar av typ IA eller större ändringar av typ II i enlighet med definitionerna i artikel 2 i förordningen om ändringar och de klassificeringar som anges i bilaga II till förordningen om ändringar. Det anges även vilka mindre ändringar av typ IA som måste anmälas omedelbart i enlighet med artikel 8.1 i förordningen om ändringar.

— En förteckning över ändringar som ska anses utgöra mindre ändringar av typ IB. Observera att denna kategori enligt artikel 3 i förordningen om ändringar är tillämplig om inget annat anges. Bilagans förteckningar över denna kategori ändringar kan därför inte anses vara uttömmande.

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

Om ett eller flera av de villkor som fastställs i denna bilaga för en mindre ändring av typ IA inte uppfylls, kan den berörda ändringen inlämnas som en ändring av typ IB (*typ IB som standard*) utom i de fall den uttryckligen klassificeras som en större ändring av typ II i denna bilaga eller i en rekommendation i enlighet med artikel 5 i förordningen om ändringar eller i de fall den ansökande anser att ändringarna kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller verkan.

Om den behöriga myndigheten anser att en ändring som lämnats in som en ändring av typ IB som standard kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller verkan, kan den begära att ansökan uppgraderas och behandlas som en ansökan om en ändring av typ II.

I denna text har uttrycket *testförfarande* samma betydelse som *analysmetod*, och *gränsvärden* avser detsamma som *godkännandekriterier*. Med *specifikationsparameter* avses det kvalitetsattribut som fastställs för testförfaranden och gränsvärden, t.ex. analys, identitet eller vattenhalt. Tillägg eller borttagande av en specifikationsparameter omfattar därför den motsvarande testmetoden och gränsvärdena.

När flera mindre ändringar (t.ex. av samma metod eller process eller material) görs samtidigt, eller vid en större uppdatering av kvalitetsinformationen om den aktiva substansen eller slutprodukten, ska den sökande ta hänsyn till ändringarnas övergripande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet eller verkan vid övervägandet av lämplig klassificering, och lämna in ansökan i enlighet med detta.

De särskilda uppgifter som ska inlämnas för att bestyrka ändringar av typ IB och typ II beror på den berörda ändringens karaktär.

Om en ändring leder till en revidering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln (gemensamt benämnda *produktinformation*) ska revideringen anses utgöra en del av den ändringen. I sådana fall måste uppdaterad produktinformation inlämnas som en del av ansökan tillsammans med översättningar. Modeller eller prover ska lämnas till referensmedlemsstaten, den nationella behöriga myndigheten eller läkemedelsmyndigheten. Behöriga myndigheter behöver inte meddelas när det gäller en reviderad monografi i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé, under förutsättning att det i dokumentationen till ett godkänt läkemedel hänvisas till ”den aktuella utgåvan” av farmakopén. Observera att uppdaterade monografier bör börja tillämpas inom sex månader.

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

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

När det i denna bilaga hänvisas till ändringar av dokumentationen för godkännanden för försäljning avses tillägg, utbyte eller borttagande, om inget annat anges. Om ändringarna av dokumentationen endast rör redaktionella ändringar ska dessa ändringar i regel inte inlämnas som en separat ändring. De kan i stället ingå i den ändring som rör den aktuella delen av dokumentationen. I sådana fall bör ändringarna tydligt identifieras som redaktionella ändringar i ansökan, och en förklaring lämnas om att innehållet i den berörda delen av dokumentationen inte ändras till följd av den redaktionella ändringen, utöver omfattningen av den inlämnade ansökan om ändring. Observera att redaktionella ändringar innefattar borttagande av föråldrad eller överflödig text, men inte borttagande av specifikationsparametrar eller beskrivning av tillverkningen.

BILAGA

Typ av ändring/Ändringens tillämpningsområde	*Ändring*	*Sidan*
A. **ADMINISTRATIVA ÄNDRINGAR**	1–8	21
B. **ÄNDRINGAR AV KVALITET**		23
I. **Aktiv substans**		23
a) Tillverkning	1–5	23
b) Kontroll av aktiv substans	1–2	28
c) Förslutningssystem för behållare	1–3	30
d) Stabilitet	1	33
e) Kvalitetssäkrat område (*design space*) och protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet	1–5	34
II. **Slutprodukt**		35
a) Beskrivning och sammansättning	1–6	35
b) Tillverkning	1–5	40
c) Kontroll av hjälpämnen	1–4	47
d) Kontroll av slutprodukten	1–3	50
e) Förslutningssystem för behållare	1–7	52
f) Stabilitet	1	57
g) Kvalitetssäkrat område (*design space*) och protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet	1–5	59
h) Säkerhetsbedömning rörande främmande agens	1	60
III. **CEP-/TSE-monografier**	1–2	61
IV. **Medicintekniska produkter**	1–3	64
V. **Ändringar av ett godkännande för försäljning till följd av andra föreskrivande förfaranden**		66
a) PMF/VAMF	1–2	66
b) Hänskjutande	1	67
C. **SÄKERHET, EFFEKTIVITET, ÄNDRINGAR AV SÄKERHETSÖVERVAKNING AV LÄKEMEDEL**		68
I. **Humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel**	1–13	68
II. **Veterinärmedicinska läkemedel – särskilda ändringar**	1–8	73
D. **PMF/VAMF**	1–23	74

A. **ADMINISTRATIVA ÄNDRINGAR**

A.1 Ändring av namn och/eller adress för innehavaren av godkännandet för försäljning	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Villkor

1. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska fortfarande vara samma juridiska person.

Dokumentation

1. Ett formellt dokument från ett relevant officiellt organ (t.ex. en handelskammare), där det nya namnet eller den nya adressen framgår.
2. Reviderad produktinformation.

A.2 Ändring av läkemedlets namn (fantasinamn)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) för produkter med centraliserade godkännanden	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) för produkter med nationella godkännanden		**2**	**IB**

Villkor

1. EMA måste kontrollera det nya namnet och godkänna det.

Dokumentation

1. Kopia av EMA:s meddelande om godkännande av det nya namnet (fantasinamn).
2. Reviderad produktinformation.

A.3 Ändring av namnet på den aktiva substansen eller ett hjälpmedel	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
	1, 2	**1, 2**	**IA_{IN}**

Villkor

1. Den aktiva substansen/hjälpmedlet ska fortfarande vara densamma.
2. För veterinärmedicinska läkemedel för livsmedelsproducerande målarter ska det nya namnet ha offentliggjorts i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 470/2009 av den 6 maj 2009 om gemenskapsförfaranden för att fastställa gränsvärden för farmakologiskt verksamma ämnen i animaliska livsmedel samt om upphävande av rådets förordning (EEG) nr 2377/90 och ändring av Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/82/EG och Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 innan ändringen verkställs.

Dokumentation

1. Bevis på godkännande från WHO eller kopia av INN-förteckningen (Internationellt generiskt namn). I tillämpliga fall, bevis på att ändringen överensstämmer med Europeiska farmakopén. För växtbaserade läkemedel krävs en förklaring om att namnet överensstämmer med vägledningen om kvalitet på växtbaserade läkemedel (*Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products*) och med vägledningen om angivelser av växtbaserade material och växtbaserade beredningar i (traditionella) växtbaserade läkemedel (*Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in (traditional) herbal medicinal products*).
2. Reviderad produktinformation.

A.4 Ändring av namn och/eller adress för antingen en tillverkare (i förekommande fall även anläggningar för kvalitetskontroll) eller för en innehavare av en Active Substance Master File (nedan kallad *ASMF-innehavare*), eller för en leverantör av den aktiva substans, det utgångsmaterial, den reagens eller intermediärer som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen (där detta anges i den tekniska dokumentationen), och när inget certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet ingår i den godkända dokumentationen, eller en tillverkare av ett nytt hjälpmedel (där detta anges i den tekniska dokumentationen)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
	1	**1, 2, 3**	**IA**

Villkor

1. Tillverkningsstället och alla tillverkningsprocesser ska fortfarande vara desamma.

Dokumentation

1. Ett formellt dokument från ett berört officiellt organ (t.ex. en handelskammare), där det nya namnet och/eller den nya adressen framgår.
2. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
3. Om ändringen rör namnet på en innehavare av en *Active Substance Master File* (ASMF-innehavare), en uppdaterad fullmakt.

A.5 Ändring av namn och/eller adress för tillverkaren/importören av slutprodukten (inbegripet anläggningar för frisläppnings- eller kvalitetskontroll)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) De verksamheter som tillverkaren/importören ansvarar för omfattar frisläppande av tillverkningssatser	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) De verksamheter som tillverkaren/importören ansvarar för omfattar inte frisläppande av tillverkningssatser	**1**	**1, 2**	**IA**

Villkor

1. Tillverkningsstället som byter namn och/eller adress ska fortfarande vara detsamma, liksom alla tillverkningsprocesser

Dokumentation

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

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

Villkor

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

Dokumentation

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

A.7 Borttagande av tillverkningsställe för en aktiv substans, intermediär eller slutprodukt, förpackningsställe, tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssats, anläggning för frisläppningskontroll av tillverkningssatser eller leverantör av utgångsmaterial, reagenser eller hjälpmedel (när dessa anges i dokumentationen) (*)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
	1, 2	**1, 2**	**IA**

Villkor

1. Minst ett tillverkningsställe/en tillverkare med tidigare godkännande måste finnas kvar och måste utföra samma funktion som de tillverkningsställen eller tillverkare som berörs av borttagandet. I tillämpliga fall ska minst en tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssatser och som kan certifiera testning av produkter för frisläppande av tillverkningssatser inom EU/EES finnas kvar i EU/EES.
2. Borttagandet får inte bero på allvarliga brister i tillverkningen.

Dokumentation

1. I ansökan om ändring ska ”godkända” och ”föreslagna” tillverkare tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 i formuläret för ansökan om godkännande för försäljning.
2. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), samt reviderad produktinformation vid behov.

(*) *Anmärkning:* Om myndigheterna har anmält att de har för avsikt att göra en inspektion ska borttagandet av den relevanta anläggningen anmälas omedelbart.

A.8 Ändringar av datum för revision för kontroll av att tillverkaren av den aktiva substansen tillämpar god tillverkningssed (GMP) (*)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			IA

Dokumentation

1. Skriftligt intyg från tillverkaren av slutprodukten med bekräftelse av att tillverkaren av den aktiva substansen tillämpar principer och riktlinjer för god tillverkningssed.

(*) *Anmärkning:* Denna ändring gäller inte när information har lämnats till myndigheten på annat sätt (t.ex. genom så kallade QP-förklaringar).

B. **ÄNDRINGAR AV KVALITET**

B.I AKTIV SUBSTANS

B.I.a *Tillverkning*

B.I.a.1 Ändring av tillverkaren av utgångsmaterial/reagens/intermediär som används i tillverkningen av den aktiva substansen eller ändring av tillverkaren (i tillämpliga fall även anläggningar för kvalitetskontroll) av den aktiva substansen, när inte något certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet ingår i den godkända dokumentationen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Den föreslagna tillverkaren ingår i samma läkemedelskoncern som den godkända tillverkaren	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**IA_{IN}**
b) Införande av en tillverkare av den aktiva substansen som stöds av en ASMF			**II**
c) Den föreslagna tillverkaren tillämpar en väsentligt annorlunda syntesväg eller tillverkningsvillkor, som kan leda till betydande ändringar av kvalitetsegenskaperna hos den aktiva substansen, t.ex. kvalitativ och/eller kvantitativ föroreningsprofil som kräver kvalifikation, eller fysikalisk-kemiska egenskaper som påverkar biotillgängligheten			**II**
d) Ny leverantör av material för vilken utredning krävs angående virussäkerhet och/eller TSE-risk			**II**

e) Ändringen rör en biologiskt aktiv substans eller utgångsmaterial/reagens/intermediär som används i tillverkningen av ett biologiskt/immunologiskt läkemedel			**II**
f) Ändringar av förfaranden för kvalitetskontroll för utbyte eller tillägg av en aktiv substans eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningssatser	**2, 4**	**1, 5**	**IA**
g) Införande av en ny tillverkare av den aktiva substansen som inte stöds av en ASMF och som kräver betydande uppdatering av dokumentationens avsnitt om den relevanta aktiva substansen			**II**
h) Tillägg av en alternativ anläggning för sterilisering av den aktiva substansen enligt någon av metoderna i Europeiska farmakopén		**1, 2, 4, 5, 8**	**IB**
i) Införande av en ny anläggning för mikronisering	**2, 5**	**1, 4, 5, 6**	**IA**
j) Ändringar av förfaranden för kvalitetskontroll för en biologisk aktiv substans: byte eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningssatser som omfattar en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod			**II**
k) Ny lagringsanläggning för mastercellbank och/eller workingcellbanker		**1, 5**	**IB**

Villkor

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

Dokumentation

1. I förekommande fall, ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).
2. En förklaring från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall om att syntesvägen (när det gäller växtbaserade läkemedel ska framställningsmetod, geografiskt ursprung, produktion av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocess anges) samt förfarandena och specifikationerna för kvalitetskontroll av aktiva substanser och utgångsmaterial/reagenser/intermediärer i tillverkningsprocessen av den aktiva substansen (i förekommande fall) är desamma som de som redan är godkända.
3. Antingen ett TSE-certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet för nya materialkällor eller (i förekommande fall) dokumenterade bevis för att den specifika källan till TSE-riskmaterialet har genomgått en tidigare bedömning av den behöriga myndigheten och befunnits uppfylla aktuell utgåva av *Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur*. Följande uppgifter ska lämnas: namn på tillverkaren, de djurslag och vävnader som materialet är ett derivat av, ursprungsland för de djur som använts, deras användning samt tidigare godkännande. Vid det centraliserade förfarandet ska denna information föras in i en uppdaterad TSE-tabell A (och B i förekommande fall).

4. Analysuppgifter från tillverkningssatser (i jämförande tabellformat) av minst två tillverkningssatser (minsta pilotstorlek) av den aktiva substansen från redan godkända och föreslagna tillverkare/tillverkningsställen.

5. I ansökan om ändring ska ”godkända” och ”föreslagna” tillverkare tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 i ansökan om godkännande för försäljning.

6. En försäkran som utfärdas av en kvalificerad person (Qualified Person, QP) för varje innehavare av tillverkningstillstånd som anges i ansökan när den aktiva substansen används som utgångsmaterial, och en försäkran som utfärdas av en kvalificerad person för varje innehavare av tillverkningstillstånd som anges som ansvarig för frisläppande av tillverkningssatser i ansökan. I försäkran ska det anges att den aktiva substans som tillverkare hänvisar till i ansökan behandlas i enlighet med de detaljerade riktlinjerna om god tillverkningssed för utgångsmaterial. En enda försäkran kan godtas under vissa omständigheter – se anmärkningen under ändring nr B.II.b.1.

7. I förekommande fall, ett åtagande från tillverkaren av den aktiva substansen om att informera innehavaren om eventuella ändringar av tillverkningsprocessen, specifikationerna och testförfarandena för den aktiva substansen.

8. Bevis för att den föreslagna anläggningen har vederbörligt tillstånd för den läkemedelsform eller den produkt eller den tillverkningsprocess som avses, dvs. följande:

   För ett tillverkningsställe inom EU/EES: en kopia på det gällande tillverkningstillståndet. En hänvisning till EudraGMP-databasen är tillräcklig.

   För ett tillverkningsställe i ett land utanför EU/EES som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU – ett GMP-certifikat som utfärdats inom de tre senaste åren av den berörda behöriga myndigheten.

   För ett tillverkningsställe i ett land utanför EU/EES som inte har något sådant avtal med EU: ett GMP-certifikat som utfärdats inom de tre senaste åren av en tillsynsmyndighet i någon av EU/EES-medlemsstaterna. En hänvisning till EudraGMP-databasen är tillräcklig.

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

Villkor

1. Den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen och de fysikalisk-kemiska egenskaperna påverkas inte negativt.

2. Syntesvägen är oförändrad, dvs. intermediärerna är desamma, och inga nya reagenser, katalysatorer eller lösningsmedel används i processen. När det gäller växtbaserade läkemedel är det geografiska ursprunget, produktionen av den växtbaserade substansen och tillverkningsprocessen oförändrade.

3. Specifikationerna för den aktiva substansen eller intermediärerna är desamma.

4. Ändringen beskrivs utförligt i den öppna delen ("sökandens del") av en Active Substance Master File i förekommande fall.

5. Den aktiva substansen är inte en biologisk/immunologisk substans.

6. Ändringen avser inte den geografiska källan, tillverkningsvägen eller produktionen av ett växtbaserat läkemedel.

7. Ändringen rör inte den "stängda" delen av en Active Substance Master File.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel) och godkänd Active Substance Master File (i förekommande fall), som ska innehålla en direkt jämförelse av den redan godkända och den nya processen.

2. Analysuppgifter från tillverkningssatser (i jämförande tabellformat) av minst två tillverkningssatser (minsta pilotstorlek) som tillverkats enligt den redan godkända och den föreslagna processen.

3. Kopia av godkända specifikationer för den aktiva substansen.

4. En försäkran från innehavaren av godkännandet för försäljning, eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, om att den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen eller de fysikalisk-kemiska egenskaperna inte har ändrats, att syntesvägen är oförändrad och att specifikationerna för den aktiva substansen och intermediärerna är desamma.

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

B.I.a.3 Ändring i satsstorlek (inbegripet storleksintervall för satser) för en aktiv substans eller intermediär som används i processen för tillverkning av den aktiva substansen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Upp till ett tiofaldigande av den ursprungligen godkända satsstorleken	**1, 2, 3, 4, 6, 7, 8**	**1, 2, 5**	**IA**
b) Minskning till en storlek som är upp till tio gånger mindre	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
c) Ändringen kräver en bedömning av jämförbarheten hos en biologisk/immunologisk aktiv substans			**II**
d) Mer än ett tiofaldigande av den ursprungligen godkända satsstorleken		**1, 2, 3, 4**	**IB**
e) Skalan för en biologisk/immunologisk aktiv substans ökas/minskas utan att processen ändras (t.ex. duplicering av linje)		**1, 2, 3, 4**	**IB**

Villkor

1. Eventuella ändringar av tillverkningsmetoder är enbart sådana som är nödvändiga på grund av den ökade eller minskade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek.

2. Det ska finnas testresultat från minst två tillverkningssatser som följer specifikationerna för den föreslagna satsstorleken.

3. Den berörda produkten är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.

4. Ändringen påverkar inte processens reproducerbarhet negativt.

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

6. Specifikationerna för den aktiva substansen/intermediärerna är desamma.

7. Den aktiva substansen är inte steril.

8. Satsstorleken ligger inom gränsen för en tiofaldig ökning av den storlek som förutsetts vid godkännandet för försäljning eller vid en efterföljande ändring som inte var en ändring av typ IA.

Dokumentation

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

2. Satsnumren för de testade satserna med den föreslagna satsstorleken.

3. Analysuppgifter (i jämförande tabellformat) från minst en tillverkningssats av den aktiva substansen eller intermediärerna i förekommande fall, som tillverkats i både de redan godkända och i de föreslagna storlekarna. Analysuppgifter från tillverkningssatser för nästföljande två fullständiga tillverkningssatser ska finnas tillgängliga på begäran och rapporteras av innehavaren av godkännandet för försäljning om de ligger utanför specifikationerna (med förslag till åtgärder).

4. Kopia av godkända specifikationer för den aktiva substansen (och intermediärer i förekommande fall).

5. En försäkran från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren (beroende på vad som är tillämpligt) om att ändringarna av tillverkningsmetoder enbart är sådana som är nödvändiga på grund av den ökade eller minskade satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av en annan storlek, att ändringen inte påverkar processens reproducerbarhet negativt, att ändringen inte är en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen eller beror på stabilitetsproblem och att specifikationerna för den aktiva substansen/intermediärerna är desamma.

B.I.a.4 Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av den aktiva substansen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Skärpning av de gränsvärden som gäller för processkontroller	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Tillägg av nya processkontroller och gränsvärden	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**
c) Borttagande av processkontroller utan betydelse	**1, 2, 7**	**1, 2, 5**	**IA**
d) Utvidgande av godkända gränsvärden för processkontroller som kan ha en betydande inverkan på den aktiva substansens övergripande kvalitet			**II**
e) Borttagande av en processkontroll som kan ha en betydande inverkan på den aktiva substansens övergripande kvalitet			**II**
f) Tillägg eller utbyte av en processkontroll till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		**1, 2, 3, 4, 6**	**IB**

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, som gjorts i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).

2. Ändringen är inte en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

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

6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta gäller inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

7. Specifikationsparametern rör inte en kritisk parameter som exempelvis någon av följande: analys, föroreningar (utom när ett specifikt lösningsmedel definitivt inte används vid tillverkningen av den aktiva substansen), kritiska fysiska kännetecken som partikelstorlek, skrymdensitet, identitetstest, vatten, begäran om att ändra testningsfrekvensen.

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna processkontroller.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder som inte nämns i farmakopén och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av den aktiva substansen för alla specifikationsparametrar.

5. Motivering/riskbedömning från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren, i förekommande fall, som visar att processkontrollerna är utan betydelse eller föråldrade.

6. Motivering från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren, i förekommande fall, beträffande den nya processkontrollen och de nya gränsvärdena.

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

B.I.b *Kontroll av aktiv substans*

B.I.b.1 Ändring av specifikationsparametrar och/eller gränsvärden för en aktiv substans eller utgångsmaterial/intermediär/reagens som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer för läkemedel som är underställda tillsynsmyndighetens officiella frisläppande av tillverkningssatser	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen och motsvarande testmetod	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
d) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter)	**1, 2, 8**	**1, 2, 6**	**IA**
e) Borttagande av en specifikationsparameter som kan ha en betydande inverkan på den aktiva substansens och/eller slutproduktens övergripande kvalitet			**II**
f) Ändring utanför de godkända gränsvärdena för specifikationen för den aktiva substansen			**II**

g) Utvidgande av de godkända gränsvärdena för specifikationen för utgångsmaterial/intermediärer, som kan ha en betydande inverkan på den aktiva substansens och/eller slutproduktens övergripande kvalitet			**II**
h) Tillägg eller utbyte (förutom biologiska eller immunologiska substanser) av en specifikationsparameter och motsvarande testmetod till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
i) Om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats nationella farmakopé för den aktiva substansen, en ändring av specifikationen från en intern till en inofficiell farmakopé eller ett tredjelands farmakopé		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, som gjorts i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).

2. Ändringen är inte en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

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

6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta gäller inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

7. För alla material gäller att ändringen inte berör en genotoxisk förorening. Om den rör den slutliga aktiva substansen, ska varje ny föroreningskontroll stämma överens med Europeiska farmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé, utom kontroller som gäller lösningsmedelsrester, vilka ska stämma överens med ICH/VICH-gränserna.

8. Specifikationsparametern rör inte en kritisk parameter som exempelvis någon av följande: analys, föroreningar (utom när ett specifikt lösningsmedel definitivt inte används vid tillverkningen av den aktiva substansen), kritiska fysiska kännetecken som partikelstorlek, skrymdensitet, identitetstest, vatten, begäran om att ändra testningsfrekvensen.

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av den aktiva substansen för alla specifikationsparametrar.

5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om slutproduktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningssats av pilotstorlek som innehåller den aktiva substansen och uppfyller den redan godkända och den föreslagna specifikationen. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

6. Motivering/riskbedömning från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren, i förekommande fall, som visar att parametern i processen är utan betydelse eller föråldrad.

7. Motivering från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, beträffande den nya specifikationsparametern och gränsvärdena.

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

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.

2. Inga ändringar har gjorts av de totala gränsvärdena för föroreningar, och inga okvalificerade föroreningar upptäcks.

3. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).

4. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta gäller inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

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

6. Den aktiva substansen är inte en biologisk/immunologisk substans.

7. Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte lagts till genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden, en sammanfattning av valideringsuppgifterna samt reviderade specifikationer för föroreningar (om detta är tillämpligt) ska ingå.

2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.I.c *Förslutningssystem för behållare*

B.I.c.1 Ändring av den aktiva substansens primärförpackning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Kvalitativ och/eller kvantitativ sammansättning	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

b) Kvalitativ och/eller kvantitativ sammansättning av sterila och/eller icke-frusna biologiska/immunologiska aktiva substanser			**II**
c) Flytande aktiva substanser (icke-sterila)		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**

Villkor

1. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste vara minst likvärdigt med det godkända materialet med avseende på relevanta egenskaper.

2. Relevanta stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats, och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande ska ha minst tre månaders tillfredsställande stabilitetsuppgifter vid tidpunkten för genomförandet. Om det föreslagna förpackningsmaterialet är mer resistent än den befintliga förpackningen behöver sökanden emellertid inte förfoga över tre månaders tillfredsställande stabilitetsuppgifter ännu. Dessa undersökningar måste ha slutförts, och uppgifterna ska omedelbart lämnas till den behöriga myndigheten om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens/reanalystidens utgång (med förslag till åtgärder).

3. Sterila, flytande och biologiska/immunologiska aktiva substanser är undantagna.

Dokumentation

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

2. Lämpliga uppgifter om den nya förpackningen (t.ex. jämförande uppgifter om permeabilitet för syrgas, koldioxid, fukt) med en bekräftelse av att materialet uppfyller tillämpliga farmakopékrav eller krav i unionslagstiftningen om material och produkter av plast avsedda att komma i kontakt med livsmedel.

3. I förekommande fall måste bevis lämnas för att det inte förekommer någon ömsesidig påverkan mellan innehållet och förpackningsmaterialet (t.ex. att det inte förekommer migration av beståndsdelar i det föreslagna materialet till innehållet och att inga beståndsdelar i produkten kommer in i förpackningen), med en bekräftelse av att materialet uppfyller tillämpliga farmakopékrav eller krav i unionslagstiftningen om material och produkter av plast avsedda att komma i kontakt med livsmedel.

4. En försäkran från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren i förekommande fall, om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer), samt, i förekommande fall, att sökanden vid tidpunkten för verkställandet förfogade över tillfredsställande stabilitetsuppgifter och att de tillgängliga uppgifterna inte visade på några problem. Garantier ska också finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

5. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH/VICH-riktlinjerna, angående relevanta stabilitetsparametrar i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid utgången av den godkända reanalystiden (med förslag till åtgärder).

6. I förekommande fall, en jämförelse av alla godkända och föreslagna specifikationer för primärförpackningen.

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

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring), om detta inte har bedömts tidigare och beslutats som en del av en uppföljningsåtgärd.

2. Ändringen är inte en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen av förpackningsmaterialet eller under lagringen av den aktiva substansen.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

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

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser av primärförpackningen för alla specifikationsparametrar.

5. Motivering/riskbedömning från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren, i förekommande fall, om att parametern i processen är utan betydelse eller föråldrad.

6. Motivering från innehavaren av godkännandet för försäljning eller ASMF-innehavaren, i förekommande fall, beträffande den nya specifikationsparametern och de nya gränsvärdena.

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

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.

2. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).

3. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik som används på ett nytt sätt.

4. Den aktiva substansen/slutprodukten är inte biologisk/immunologisk.

5. Det finns fortfarande ett testförfarande registrerat för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte tillagts genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden och en sammanfattning av valideringsuppgifterna ska ingå.

2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

B.I.d *Stabilitet*

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

Villkor

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

2. Ändringen rör inte ett utvidgande av acceptanskriterierna i de testade parametrarna, ett borttagande av stabilitetsangivande parametrar eller en minskning av testningsfrekvensen.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). Följande ska också ingå: resultat av lämpliga stabilitetsundersökningar i realtid som har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer om stabilitet på minst två tillverkningssatser

(tre tillverkningssatser för biologiska substanser) av pilotstorlek eller industriell storlek av den aktiva substansen i det godkända förpackningsmaterialet, och som omfattar tillämplig reanalystid eller tillämpliga lagringsföreskrifter.

2. Bekräftelse av att stabilitetsundersökningar har gjorts i enlighet med tidigare godkänt protokoll. Undersökningarna ska visa att godkända tillämpliga specifikationer fortfarande uppfylls.

3. Kopia av godkända specifikationer för den aktiva substansen.

4. Motivering av de föreslagna förändringarna.

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

B.I.e) *Kvalitetssäkrat område (design space) och protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet*

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

Dokumentation

1. Det kvalitetssäkrade området har utvecklats i enlighet med tillämpliga vetenskapliga riktlinjer i EU och internationellt. Resultat från undersökningar om produkt-, process- och analysutveckling (t.ex. måste den ömsesidiga påverkan mellan de olika parametrar som bildar det kvalitetssäkrade området undersökas, inbegripet riskbedömning och multivariata analyser i förekommande fall). Undersökningarna ska i tillämpliga fall visa att en systematisk mekanistisk förståelse av materialattributen och processparametrarna när det gäller den aktiva substansens centrala kvalitetsattribut har nåtts.

2. Beskrivning av det kvalitetssäkrade området i tabellform, inbegripet variabler (materialattribut och processparametrar i förekommande fall) samt föreslagna intervaller.

3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.I.e.2 Införande av ett protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet beträffande den aktiva substansen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
		1, 2, 3	**II**

Dokumentation

1. Detaljerad beskrivning av den föreslagna ändringen.

2. Protokoll för hantering av ändringar beträffande den aktiva substansen.

3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.I.e.3 Borttagande av ett protokoll för hantering av godkända ändringar beträffande den aktiva substansen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Villkor

1. Borttagandet av protokollet för hantering av godkända ändringar som rör den aktiva substansen får inte vara en följd av oförutsedda händelser eller specifikationsresultat under genomförandet av de ändringar som beskrivs i protokollet och får inte påverka den redan godkända informationen i dokumentationen.

Dokumentation

1. Motivering av det föreslagna borttagandet.
2. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.I.e.4 Ändringar av ett protokoll för hantering av godkända ändringar	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Större ändringar av ett protokoll för hantering av godkända ändringar			**II**
b) Mindre ändringar av ett protokoll för hantering av godkända ändringar som inte ändrar den strategi som fastställs i protokollet		**1**	**IB**

Dokumentation

1. Förklaring om att eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden. Dessutom ska en förklaring om att det inte krävs en utvärdering av jämförbarhet för biologiska/immunologiska läkemedel bifogas.

B.I.e.5 Genomförandet av ändringar som beskrivs i ett protokoll för hantering av godkända ändringar	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Inga ytterligare bestyrkande uppgifter krävs för genomförandet av ändringen	**1**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
b) Ytterligare bestyrkande uppgifter krävs för genomförandet av ändringen		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Genomförande av en ändring av ett biologiskt/immunologiskt läkemedel		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Villkor

1. Den föreslagna ändringen har genomförts helt enligt protokollet för hantering av godkända ändringar.

Dokumentation

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

B.II SLUTPRODUKT

B.II.a *Beskrivning och sammansättning*

B.II.a.1 Ändring eller tillägg av prägling som avtryck, relief eller annan märkning, inbegripet utbyte eller tillsats av bläck för produktmärkning	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Ändring av prägling som avtryck, relief eller annan märkning	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA_{IN}**

b) Ändring av tablett med skåra som är avsedd att delas i lika stora doser		**1, 2, 3**	**IB**

Villkor

1. Specifikationer vid frisläppande och under hållbarhetstiden för slutprodukten har inte ändrats (förutom utseendet).

2. Nya bläcksorter för märkning måste följa tillämplig läkemedelslagstiftning.

3. Skårorna är inte ämnade för uppdelning i lika stora doser.

4. Produktmärkning som används för att skilja mellan olika styrkor bör inte tas bort helt.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), med en detaljerad ritning eller skriftlig beskrivning av det redan godkända och det nya utseendet, inbegripet reviderad produktinformation i förekommande fall.

2. Prover på slutprodukten i tillämpliga fall (se NTA, krav på produktprover i medlemsstaterna).

3. Resultat av lämpliga tester inom ramen för Europeiska farmakopén som visar att egenskaper/korrekt dosering är likvärdiga.

B.II.a.2 Ändring av behållarens utseende eller dimensioner eller av läkemedelsformen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Tabletter, kapslar, suppositorier och vagitorier med omedelbar frisättning	**1, 2, 3, 4**	**1, 4**	**IA_{IN}**
b) Magsaftresistenta läkemedel, läkemedel med modifierad eller förlängd frisättning samt tabletter med skåra som är avsedda att delas i lika stora doser		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**
c) Tillägg av ett nytt kit för ett radioaktivt preparat med en annan fyllnadsvolym			**II**

Villkor

1. I förekommande fall ska frisättningsprofilen för den ändrade produkten vara jämförbar med den tidigare profilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är sönderfallstiden för den nya produkten jämförbar med den för den tidigare produkten.

2. Specifikationerna vid frisläppandet och under hållbarhetstiden för produkten har inte ändrats (förutom dimensionerna).

3. Den kvalitativa eller kvantitativa sammansättningen och den genomsnittliga vikten är desamma.

4. Ändringen rör inte en tablett med skåra som är avsedd att delas i lika stora doser.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet en detaljerad ritning av den godkända och den föreslagna situationen, samt reviderad produktinformation vid behov.

2. Jämförande uppgifter om det färdiga läkemedlets frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningssats av pilotstorlek med det godkända och föreslagna utseendet (inga betydande skillnader beträffande jämförbarheten, se relevanta riktlinjer för humanläkemedel eller veterinärmedicinska läkemedel, för biotillgänglighet). Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

3. Motivering för att inte inlämna en ny bioekvivalensundersökning enligt relevanta riktlinjer (humanläkemedel eller veterinärmedicinska läkemedel) för biotillgänglighet.

4. Prover på slutprodukten i tillämpliga fall (se NTA, krav på produktprover i medlemsstaterna).

5. Resultat av lämpliga tester inom ramen för Europeiska farmakopén som visar att egenskaper/korrekt dosering är likvärdiga.

Anmärkning: För B.II.a.2.c påminns sökande om att en ansökan om förlängning måste inlämnas för eventuella ändringar av läkemedlets "styrka".

B.II.a.3 Ändringar av sammansättningen (hjälpämne) i slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Ändring av systemet för färg- eller smakämnen			
1. Tillägg, borttagande eller utbyte	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11**	**1, 2, 4, 5, 6**	**IA_{IN}**
2. Ökning eller minskning	**1, 2, 3, 4, 11**	**1, 2, 4**	**IA**
3. Biologiska veterinärmedicinska läkemedel för oral användning, för vilka färg- eller smakämnet är av betydelse för upptaget hos den djurart som medlet är avsett för			**II**
b) Övriga hjälpämnen			
1. Eventuella mindre justeringar av slutproduktens kvantitativa sammansättning med avseende på hjälpämnen	**1, 2, 4, 8, 9, 10**	**1, 2, 7**	**IA**
2. Kvalitativa eller kvantitativa ändringar av ett eller flera hjälpämnen som kan ha en betydande inverkan på läkemedlets säkerhet, kvalitet eller verkan			**II**
3. Ändring som berör ett biologiskt/immunologiskt läkemedel			**II**
4. Eventuella nya hjälpämnen som innebär användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet eller TSE-risk			**II**
5. Ändring som stöds av en bioekvivalensundersökning			**II**
6. Utbyte av ett enda hjälpämne mot ett jämförbart hjälpämne med samma funktionsegenskaper och på en liknande nivå		**1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10**	**IB**

Villkor

1. Ingen ändring av läkemedelsformens funktionella egenskaper, t.ex. sönderfallstid eller frisättningsprofil.

2. Eventuella mindre justeringar av sammansättningen för att den totala vikten ska förbli oförändrad ska göras med användning av ett hjälpämne som redan utgör en huvudkomponent i sammansättningen av slutprodukten.

3. Specifikationerna för slutprodukten har endast uppdaterats beträffande utseende/lukt/smak, och då detta är tillämpligt, genom borttagande eller tillägg av ett identifikationstest.

4. Stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer) och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek. Sökande har minst tre månaders tillfredsställande stabilitetsuppgifter (vid tiden för genomförandet för ändringar av typ IA och vid tidpunkten för anmälan för ändringar av typ IB) och stabilitetsprofilen liknar den redan godkända

situationen. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). I tillämpliga fall ska även ett fotostabilitetstest göras.

5. Eventuella nya komponenter ska följa tillämpliga direktiv (t.ex. Europaparlamentets och rådets direktiv 94/36/EG ([1]) och kommissionens direktiv 2008/128/EG ([2]) för färgämnen som används i livsmedel och rådets direktiv 88/388/EEG ([3]) för smakämnen).

6. Eventuella nya komponenter innehåller inte material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning angående virussäkerhet eller uppfyllande av aktuell utgåva av *Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur*.

7. Ändringen påverkar inte differentieringen mellan läkemedlens olika styrkor och har inte en negativ inverkan på acceptansen av smaken hos läkemedel avsedda för små barn (i förekommande fall).

8. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare profilen (inga betydande skillnader beträffande jämförbarheten, se relevanta riktlinjer för humanläkemedel eller veterinärmedicinska läkemedel, för biotillgänglighet). Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är den nya produktens sönderfallstid jämförbar med den tidigare produktens.

9. Ändringen beror inte på stabilitetsproblem och/eller får inte leda till eventuella säkerhetsproblem, dvs. differentiering mellan olika styrkor.

10. Den berörda produkten är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.

11. För veterinärmedicinska läkemedel för oral användning: ändringen påverkar inte upptaget hos den djurart som medlet är avsett för.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet identifieringsmetod för eventuella nya färgämnen i förekommande fall, samt reviderad produktinformation vid behov.

2. En försäkran om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer) och om att sökanden, i förekommande fall, vid tidpunkten för genomförandet förfogade över minsta tillämpliga tillfredsställande stabilitetsuppgifter och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska också finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

3. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH/VICH-riktlinjerna angående relevanta stabilitetsparametrar i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

4. Prov på den nya produkten i tillämpliga fall (se NTA, krav på produktprover i medlemsstaterna).

5. Antingen ett certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet för eventuella nya komponenter av animaliskt ursprung som är mottagliga för TSE, eller i förekommande fall, dokumenterade bevis för att den specifika källan till TSE-riskmaterialet har genomgått en tidigare bedömning av den behöriga myndigheten och befunnits uppfylla aktuell utgåva av *Vägledning om minimering av risken för överföring via medicinska produkter av agens för spongiform encefalopati hos djur*. Följande uppgifter ska lämnas för varje sådant material: Namn på tillverkaren, de djurslag och vävnader som materialet är ett derivat av, ursprungsland för de djur som använts och deras användning.

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

6. I förekommande fall, uppgifter som visar att det nya hjälpämnet inte inverkar på testmetoderna i specifikationerna för slutprodukten.

7. En motivering av ändringen/valet av hjälpämnen osv. ska ges, som stöds av lämpligt farmaceutiskt utvecklingsarbete (inklusive stabilitetsaspekter och antimikrobiellt konserverande i förekommande fall).

8. För fasta dosformer ska jämförande uppgifter om frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningssatser av pilotstorlek av slutprodukten i den nya och gamla sammansättningen, lämnas. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

9. Motivering för att inte inlämna en ny bioekvivalensundersökning enligt aktuell utgåva av vägledningen om forskning om biotillgänglighet och bioekvivalens (*Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*).

10. För veterinärmedicinska läkemedel avsedda för användning hos livsmedelsproducerande djur ska bevis inlämnas för att hjälpämnet har klassificerats i enlighet med artikel 14.2 c i förordning (EG) nr 470/2009. Om inga sådana bevis inlämnas ska sökanden lämna en förklaring om att hjälpämnet inte har farmakologisk aktivitet vid den dos som administreras till det djurslag som medlet är avsett för.

([1]) EGT L 237, 10.9.1994, s. 13.
([2]) EUT L 6, 10.1.2009, s. 20.
([3]) EGT L 184, 15.7.1988, s. 61.

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

Villkor

1. Den nya produktens frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningssatser av pilotstorlek, är jämförbar med den tidigare produktprofilen. Beträffande växtbaserade läkemedel för vilka testning av frisättningsmönster inte är genomförbar är den nya produktens sönderfallstid jämförbar med den tidigare produktens.

2. Drageringen är inte en avgörande faktor för frisättningsmekanismen.

3. Specifikationerna för slutprodukten har endast uppdaterats beträffande vikt och dimensioner, i förekommande fall.

4. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek, och den sökande har minst tre månaders tillfredsställande stabilitetsuppgifter vid tiden för genomförandet. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras. Uppgifterna kommer omedelbart att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

Dokumentation

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

2. En försäkran om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer) och om att sökanden, i förekommande fall, vid tidpunkten för genomförandet förfogade över minsta tillfredsställande stabilitetsuppgifter och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska också finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). I tillämpliga fall ska även ett fotostabilitetstest göras.

B.II.a.5 Ändring av koncentrationen hos ett parenteralt läkemedel med engångsdos (engångsanvändning), där mängden aktiv substans per enhetsdos (dvs. styrkan) är densamma	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II

B.II.a.6 Borttagande av den lösliga/förtunnande behållaren från förpackningen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1, 2	IB

Dokumentation

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

2. Reviderad produktinformation.

B.II.b *Tillverkning*

B.II.b.1 Utbyte eller tillägg av tillverkningsställe för en del av eller hela tillverkningsprocessen för slutprodukten	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Sekundärt förpackningsställe	**1, 2**	**1, 3, 8**	**IA_{IN}**
b) Primärt förpackningsställe	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 8, 9**	**IA_{IN}**
c) Anläggning där tillverkningsprocesser sker, förutom frisläppande av tillverkningssatser, kontroll av tillverkningssatser samt sekundär förpackning, för biologiska/immunologiska läkemedel eller för läkemedelsformer som tillverkas med komplexa tillverkningsprocesser			**II**
d) Anläggning som kräver en inledande eller en produktspecifik inspektion			**II**
e) Anläggning där tillverkningsprocesser sker, förutom frisläppande av tillverkningssatser, kontroll av tillverkningssatser samt primär och sekundär förpackning, för icke-sterila läkemedel		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9**	**IB**
f) Anläggning där tillverkningsprocesser sker, förutom frisläppande av tillverkningssatser, kontroll av tillverkningssatser samt sekundära förpackningar för sterila läkemedel (även de som tillverkas aseptiskt), förutom biologiska/immunologiska läkemedel		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IB**

Villkor

1. En tillfredsställande kontroll ska ha utförts under de senaste tre åren av ett kontrollorgan i en av EU/EES-medlemsstaterna eller i ett land som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU.

2. Tillverkningsstället har vederbörligt tillstånd (att tillverka den läkemedelsform eller det läkemedel som berörs).

3. Läkemedlet är inte en steril produkt.

4. Vid behov, t.ex. för suspensioner och emulsioner, ska det finnas en valideringsplan, eller en validering ska ha utförts enligt gällande protokoll av tillverkningen vid det nya tillverkningsstället omfattande minst tre tillverkningssatser av produktionsstorlek.

5. Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.

Dokumentation

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

   För ett tillverkningsställe inom EU/EES: en kopia på det gällande tillverkningstillståndet. En hänvisning till EudraGMP-databasen är tillräcklig.

För ett tillverkningsställe i ett land utanför EU/EES som har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU: ett GMP-certifikat som utfärdats inom de tre senaste åren av den berörda behöriga myndigheten.

För ett tillverkningsställe i ett land utanför EU/EES som inte har något sådant avtal med EU: ett GMP-certifikat som utfärdats inom de tre senaste åren av en tillsynsmyndighet i någon av EU/EES-medlemsstaterna. En hänvisning till EudraGMP-databasen är tillräcklig.

2. I förekommande fall ska satsnummer, motsvarande satsstorlek och tillverkningsdatum för de satser (≥ 3) som används i valideringen samt valideringsuppgifter anges eller valideringsprotokoll (system) inlämnas.

3. I ansökan om ändring ska ”godkända” och ”föreslagna” tillverkare av slutprodukten tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 i ansökan.

4. Kopia av godkända specifikationer vid frisläppandet av det färdiga läkemedlet och under hållbarhetstiden.

5. Analysuppgifter från en tillverkningssats och två satser av pilotstorlek som simulerar tillverkningsprocessen (eller två tillverkningssatser) samt jämförande uppgifter om de tre senaste satserna från det tidigare tillverkningsstället. Analysuppgifter från nästföljande två tillverkningssatser ska finnas tillgängliga på begäran eller rapporteras om de ligger utanför specifikationerna (med förslag till åtgärder).

6. För halvfasta och flytande sammansättningar där den aktiva substansen förekommer i en icke-upplöst form krävs lämpliga valideringsuppgifter, inbegripet mikroskopbilder av partikelstorleksprofiler och morfologi, eller annan lämplig bildteknik.

7. i) Om det nya tillverkningsstället använder den aktiva substansen som utgångsmaterial krävs en förklaring från en kvalificerad person (Qualified Person, QP) vid tillverkningsstället som ansvarar för frisläppandet av satser, om att den aktiva substansen har tillverkats i enlighet med unionens detaljerade riktlinjer om god tillverkningssed för utgångsmaterial.

   ii) Om det nya tillverkningsstället är beläget inom EU/EES och använder den aktiva substansen som utgångsmaterial krävs också en förklaring från en kvalificerad person (QP) vid det nya tillverkningsstället om att den aktiva substansen har tillverkats i enlighet med unionens detaljerade riktlinjer om god tillverkningssed för utgångsmaterial.

8. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

9. Om tillverkningsstället och det primära förpackningsstället inte är desamma ska förhållandena vid transport och bulklagring anges och valideras.

Anmärkningar:

Vid ändringar av tillverkningsställen eller nya tillverkningsställen i ett land utanför EU/EES som inte har ett avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU, tillråds innehavare av godkännande för försäljning att rådfråga de berörda behöriga myndigheterna innan anmälan inges och lämna uppgifter om eventuella tidigare EU/EES-inspektioner under de senaste 2–3 åren och/eller eventuella planerade EU/EES-inspektioner, inbegripet inspektionsdatum, inspekterad produktkategori, tillsynsmyndighet och annan relevant information. Detta gör det lättare att vid behov anordna en GMP-inspektion utförd av någon av medlemsstaternas tillsynsmyndigheter.

QP-förklaringar om aktiva substanser

Innehavare av tillverkningstillstånd får endast använda aktiva substanser som har tillverkats i enlighet med GMP-avtalet. Samtliga innehavare som använder den berörda aktiva substansen som utgångsmaterial förväntas därför inlämna en förklaring. Eftersom den kvalificerade person (QP) som ansvarar för certifieringen av tillverkningssatserna har det övergripande ansvaret för varje sats krävs dessutom en ytterligare förklaring från denna person när anläggningen för frisläppande av tillverkningssatser är en annan plats än ovannämnda tillverkningsställe.

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

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

Parterna måste ingå ett tekniskt avtal enligt kapitel 7 i GMP-vägledningen, och den kvalificerade person som lämnar förklaringen måste vara den person som anges som särskilt ansvarar för att se till att tillverkarna av den aktiva substansen uppfyller GMP-kraven. Anmärkning: Sådana arrangemang är underställda inspektion av behöriga myndigheter.

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

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

När det gäller blod eller blodkomponenter krävs ingen förklaring eftersom dessa är underställda kraven i Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG ([1]).

([1]) EUT L 33, 8.2.2003, s. 30.

B.II.b.2 Ändring av importör, förfarande för frisläppande av tillverkningssatser och kvalitetskontroll av slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Byte eller tillägg av anläggning för kontroll/testning av tillverkningssatser	**2, 3, 4, 5**	**1, 2, 5**	**IA**
b) Byte eller tillägg av anläggning där kontroll/testning av tillverkningssatser utförs för en biologiskt/immunologisk produkt och någon av de testmetoder som tillämpas vid anläggningen är en biologiskt/immunologisk metod			**II**
c) Byte eller tillägg av en tillverkare som ansvarar för import eller för frisläppande av tillverkningssatser			
1. Exklusive kontroll/testning av tillverkningssatser	**1, 2, 5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
2. Inklusive kontroll/testning av tillverkningssatser	**1, 2, 3, 4, 5**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
3. Inklusive kontroll/testning av tillverkningssatser för ett biologiskt/immunologiskt läkemedel, när någon av de testmetoder som utförs vid den anläggningen är en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod			**II**

Villkor

1. Den tillverkare som är ansvarig för frisläppande av tillverkningssatser ska ha sitt säte inom EU/EES. Minst en anläggning för frisläppande av tillverkningssatser ska vara kvar inom EU/EES och kunna certifiera testning av produkter för frisläppande av tillverkningssatser inom EU/EES.

2. Tillverkningsstället är vederbörligen godkänt.

3. Läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.

4. Metodöverföring från det gamla till det nya tillverkningsstället eller testlaboratoriet har slutförts.

5. Minst en anläggning för kontroll/testning av tillverkningssatser ska vara kvar inom EU/EES eller i ett land som har ett relevant avtal om ömsesidigt erkännande av god tillverkningssed (GMP) med EU. Anläggningen ska kunna utföra produkttester för frisläppande av tillverkningssatser inom EU/EES.

Dokumentation

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

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

2. I ansökan om ändring ska "godkända" och "föreslagna" tillverkare, importörer samt anläggningar för kontroll/testning och frisläppande av tillverkningssatser av slutprodukten tydligt anges enligt förteckningen i avsnitt 2.5 i ansökan om godkännande för försäljning.

3. Uteslutande för centraliserade produkter: kontaktuppgifter för ny kontaktperson inom EU/EES för defekter och återkallande av produkter, i förekommande fall.

4. En förklaring från en kvalificerad person (QP) som ansvarar för godkännandet av satser om att de tillverkare av den aktiva substansen som avses i godkännandet för försäljning följer de detaljerade riktlinjerna om god tillverkningssed för utgångsmaterial. En enda försäkran kan godtas under vissa omständigheter – se anmärkningen under ändring nr B.II.b.1.

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

B.II.b.3 Ändring av tillverkningsprocessen för slutprodukten, inbegripet en intermediär som används vid tillverkningen av slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Mindre ändringar av tillverkningsprocessen	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8**	**IA**
b) Större ändringar av en tillverkningsprocess som kan ha en betydande inverkan på läkemedlets kvalitet, säkerhet och verkan			**II**
c) Produkten är ett biologiskt/immunologiskt läkemedel, och ändringen kräver en bedömning av jämförbarhet			**II**
d) Införande av en slutsteriliseringsmetod som inte är en standardmetod			**II**
e) Införande av översatsning eller ökande av den översatsning som används för den aktiva substansen			**II**
f) Mindre ändring av tillverkningsprocessen för en vattenbaserad oral suspension		**1, 2, 4, 6, 7, 8**	**IB**

Villkor

1. Ingen ändring av den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen och ingen ändring av de fysikalisk-kemiska egenskaperna.

2. *Antingen* gäller ändringen en oral läkemedelsform med omedelbar frisättning/oral lösning och det berörda läkemedlet är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel eller växtbaserat läkemedel.

   eller gäller ändringen processparametrar som vid en tidigare bedömning har bedömts inte påverka slutproduktens kvalitet (oavsett typ av produkt eller dosform).

3. Tillverkningsprincipen, inbegripet de enskilda tillverkningsstegen, är desamma, t.ex. processintermediärer. Inga ändringar av de lösningsmedel som används i tillverkningsprocessen.

4. Den registrerade processen måste kontrolleras genom relevanta processkontroller. Inga ändringar (utvidgande eller borttagande av gränsvärden) krävs för dessa kontroller.

5. Specifikationerna för slutprodukten eller intermediärerna är desamma.

6. Den nya processen ska ge en produkt som beträffande kvalitet, säkerhet och verkan i alla avseenden är identisk med den tidigare.

7. Stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer har påbörjats på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek, och den sökande har minst tre månaders stabilitetsuppgifter. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

Dokumentation

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

2. Halvfasta eller flytande läkemedelsformer där den aktiva substansen förekommer i icke-upplöst form: lämplig validering av ändringen, inbegripet mikroskopiska bilder av partiklar för att kontrollera synliga förändringar i morfologi, samt jämförbara uppgifter om storleksfördelning som tagits fram genom en lämplig metod.

3. För läkemedel i fast dosform: uppgifter om frisättningsprofil för en representativ tillverkningssats och jämförande uppgifter från de tre senaste tillverkningssatserna i den tidigare processen. Uppgifter om nästföljande två fullständiga tillverkningssatser ska finnas tillgängliga på begäran eller rapporteras om de ligger utanför specifikationerna (med förslag till åtgärder). Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

4. Motivering för att inte inlämna en ny bioekvivalensundersökning enligt relevanta riktlinjer (humanläkemedel eller veterinärmedicinska läkemedel) för biotillgänglighet.

5. För ändring av processparametrar som inte anses ha någon inverkan på slutproduktens kvalitet, ska en förklaring om att detta framkommit vid den tidigare godkända riskbedömningen lämnas.

6. Kopia av godkända specifikationer vid frisläppandet och under hållbarhetstiden.

7. Analysuppgifter (i jämförande tabellformat) från minst en tillverkningssats (minsta pilotstorlek) som tillverkats enligt den redan godkända och den föreslagna processen. Analysuppgifter från tillverkningssatser för nästföljande två fullständiga tillverkningssatser ska finnas tillgängliga på begäran och rapporteras av innehavaren av godkännandet för försäljning om de ligger utanför specifikationerna (med förslag till åtgärder).

8. Förklaring om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer) och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts på minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek. Den sökande ska ha minst tre månaders tillfredsställande stabilitetsuppgifter vid tidpunkten för anmälan, och stabilitetsprofilen ska likna den redan godkända situationen. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

B.II.b.4 Ändring av satsstorlek (inklusive storleksintervall) för slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Upp till ett tiofaldigande jämfört med ursprungligen godkänd satsstorlek	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**1, 4**	**IA**
b) Minskning till en storlek som är upp till tio gånger mindre	**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**1, 4**	**IA**
c) Ändringen kräver en bedömning av jämförbarheten hos ett biologiskt/immunologiskt läkemedel eller ändringen av satsstorleken kräver en ny bioekvivalensundersökning			**II**
d) Ändringen rör alla andra läkemedelsformer som tillverkas med komplexa tillverkningsprocesser			**II**

e) Mer än ett tiofaldigande av satsstorleken jämfört med den ursprungligen godkända satsstorleken för (orala) läkemedelsformer med omedelbar frisättning		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
f) Skalan för ett biologiskt/immunologiskt läkemedel ökas/minskas utan att processen ändras (t.ex. duplicering av linje)		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**

Villkor

1. Ändringen påverkar inte produktens reproducerbarhet eller enhetlighet.

2. Ändringen avser konventionella läkemedelsformer för oralt intag med omedelbar frisättning eller icke-sterila flytande läkemedelsformer.

3. Eventuella ändringar av tillverkningsmetod eller processkontroller är enbart sådana som varit nödvändiga på grund av förändringar av satsstorleken, t.ex. användning av utrustning av annan storlek.

4. Det finns en valideringsplan eller det har gjorts en validering av tillverkningen, enligt gällande protokoll, omfattande minst tre tillverkningssatser av den föreslagna nya storleken i enlighet med tillämpliga riktlinjer.

5. Den berörda produkten är inte ett biologiskt/immunologiskt läkemedel.

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

7. Satsstorleken ligger inom gränsen för en tiofaldig ökning av den storlek som förutsetts vid godkännandet för försäljning eller vid en efterföljande ändring som inte var en ändring av typ IA.

Dokumentation

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

2. Analysuppgifter (i jämförande tabellformat) från minst en tillverkningssats som tillverkats i både de redan godkända och de föreslagna storlekarna. Analysuppgifter från tillverkningssatser för nästföljande två fullständiga tillverkningssatser ska finnas tillgängliga på begäran och rapporteras av innehavaren av godkännandet för försäljning om de ligger utanför specifikationerna (med förslag till åtgärder).

3. Kopia av godkända specifikationer vid frisläppandet och under hållbarhetstiden.

4. I tillämpliga fall ska satsnummer, motsvarande satsstorlek och tillverkningsdatum för de satser (≥ 3) som används i valideringen anges eller valideringsprotokoll (system) inlämnas.

5. Valideringsuppgifter ska lämnas.

6. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH/VICH-riktlinjerna angående relevanta stabilitetsparametrar i minst en tillverkningssats av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder). För biologiska/immunologiska läkemedel: en förklaring om att en bedömning av jämförbarheten inte krävs.

B.II.b.5 Ändring av de processkontroller eller gränsvärden som tillämpas under tillverkningen av slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Skärpning av de gränsvärden som gäller för processkontroller	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Tillägg av nya tester och gränsvärden	**1, 2, 5, 6**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
c) Borttagande av processkontroller utan betydelse	**1, 2, 7**	**1, 2, 6**	**IA**

d) Borttagande av ett processtest som kan ha en betydande inverkan på slutproduktens övergripande kvalitet			**II**
e) Utökande av de godkända IPC-gränsvärdena, som kan ha en betydande inverkan på slutproduktens övergripande kvalitet			**II**
f) Tillägg eller utbyte av en processkontroll till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, som gjorts i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).

2. Ändringen är inte en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

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

6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans (detta gäller inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

7. Processkontrollen rör inte kontroll av en kritisk parameter som exempelvis någon av följande:

   analys,

   föroreningar (utom när ett specifikt lösningsmedel definitivt inte används vid tillverkningen),

   kritiska fysiska kännetecken (partikelstorlek, skrymdensitet),

   identitetstest (om det inte redan finns en passande alternativ kontrollmetod),

   mikrobiologisk kontroll (förutom om detta inte krävs för den specifika dosformen).

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna processtester och gränsvärden.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av slutprodukten för alla specifikationsparametrar.

5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om slutproduktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningssats av pilotstorlek som tillverkats genom användning av de godkända och nya processtesterna. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

6. Motivering/riskbedömning som visar att processtestet är utan betydelse eller föråldrat.

7. Motivering för det nya processtestet samt gränsvärden.

B.II.c *Kontroll av hjälpämnen*

B.II.c.1 Ändring av specifikationsparametrarna och/eller gränsvärdena för ett hjälpämne	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen och motsvarande testmetod	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 6, 8**	**IA**
c) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter)	**1, 2, 8**	**1, 2, 7**	**IA**
d) Ändring utanför de godkända specifikationsgränserna			**II**
e) Borttagande av en specifikationsparameter som kan ha en betydande inverkan på slutproduktens övergripande kvalitet			**II**
f) Tillägg eller utbyte (förutom biologiska eller immunologiska produkter) av en specifikationsparameter och motsvarande testmetod, till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**
g) Om det inte finns någon monografi i Europeiska farmakopén eller i en medlemsstats nationella farmakopé för hjälpämnet, en ändring av specifikationen från en intern till en inofficiell farmakopé eller ett tredjelands farmakopé		**1, 2, 3, 4, 5, 6, 8**	**IB**

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, som gjorts i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).

2. Ändringen är inte en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

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

6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

7. Ändringen berör inte en genotoxisk förorening.

8. Specifikationsparametern rör inte kontroll av en kritisk parameter som exempelvis någon av följande:

   föroreningar (utom när ett specifikt lösningsmedel definitivt inte används vid tillverkningen av hjälpämnet),

   kritiska fysiska kännetecken (partikelstorlek, skrymdensitet),

   identitetstest (om det inte redan finns en passande alternativ kontrollmetod),

   mikrobiologisk kontroll (förutom om detta inte krävs för den specifika dosformen).

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska hjälpämnen) av hjälpämnet för alla specifikationsparametrar.

5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om slutproduktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningssats av pilotstorlek som innehåller hjälpämnet och uppfyller den godkända och den föreslagna specifikationen. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

6. Motivering för att inte inlämna en ny bioekvivalensundersökning enligt relevanta riktlinjer (humanläkemedel eller veterinärprodukter) för biotillgänglighet om detta är tillämpligt.

7. Motivering/riskbedömning som visar att parametern är utan betydelse eller föråldrad.

8. Motivering beträffande den nya specifikationsparametern samt gränsvärdena.

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

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående testförfarandet.

2. Inga ändringar har gjorts av de totala gränsvärdena för föroreningar, och inga okvalificerade föroreningar upptäcks.

3. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).

4. Testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

5. Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte lagts till genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden, en sammanfattning av valideringsuppgifterna och reviderade specifikationer för föroreningar (om detta är tillämpligt) ska ingå.

2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

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

Villkor

1. Specifikationerna rörande frisläppandet av hjälpämnet och slutprodukten samt under hållbarhetstiden är oförändrade.

Dokumentation

1. Förklaring från tillverkaren eller innehavaren av godkännandet för försäljning om att materialet endast är av vegetabiliskt eller syntetiskt ursprung.

2. Ekvivalensundersökning av materialen och inverkan på tillverkningen av slutmaterialet samt på slutproduktens reaktioner (t.ex. frisättningsegenskaper).

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

Villkor

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

2. Adjuvanser är undantagna.

Dokumentation

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

2. Analysuppgifter (i jämförande tabellformat) från minst två tillverkningssatser (av pilotstorlek) av hjälpämnet som tillverkats enligt både den gamla och den nya processen.

3. I förekommande fall ska jämförande uppgifter om frisättningsprofil, fastställd utifrån minst två tillverkningssatser (av pilotstorlek) av slutprodukten i den nya och gamla sammansättningen lämnas. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

4. Kopia av godkända och nya (i förekommande fall) specifikationer för hjälpämnet.

B.II.d *Kontroll av slutprodukten*

B.II.d.1 Ändring av specifikationsparametrar och/eller gränsvärden för slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Skärpning av gränsvärden för specifikationer	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
b) Skärpning av gränsvärden för specifikationer för läkemedel som är underställda tillsynsmyndighetens officiella frisläppande av tillverkningssatser	**1, 2, 3, 4**	**1, 2**	**IA_{IN}**
c) Tillägg av en ny specifikationsparameter till specifikationen och motsvarande testmetod	**1, 2, 5, 6, 7**	**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IA**
d) Borttagande av en specifikationsparameter utan betydelse (t.ex. borttagande av en föråldrad parameter som gäller lukt och smak eller identifieringstest för ett färgämne eller smakämne)	**1, 2, 9**	**1, 2, 6**	**IA**
e) Ändring utanför de godkända specifikationsgränserna			**II**
f) Borttagande av en specifikationsparameter som kan ha en betydande inverkan på slutproduktens övergripande kvalitet			**II**
g) Tillägg eller utbyte (förutom biologiska eller immunologiska läkemedel) av en specifikationsparameter och motsvarande testmetod till följd av ett säkerhets- eller kvalitetsproblem		**1, 2, 3, 4, 5, 7**	**IB**
h) Uppdatering av dokumentationen för att följa en uppdatering av en allmän monografi från Europeiska farmakopén för slutprodukten (*)	**1, 2, 3, 4, 7, 8**	**1, 2**	**IA_{IN}**
i) Europeiska farmakopén 2.9.40 (Uniformity of dosage units) införs för att ersätta den nuvarande registrerade metoden, antingen Europeiska farmakopén 2.9.5 (Uniformity of mass) eller Europeiska farmakopén 2.9.6 (Uniformity of content)	**1, 2, 10**	**1, 2, 4**	**IA**

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska specifikationsgränser, gjort i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring), om inte den styrkande dokumentationen redan har bedömts och godkänts inom ett annat förfarande.

2. Ändringen är inte en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen, t.ex. ny okvalificerad förorening eller ändring av de totala gränsvärdena för föroreningar.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

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

6. Den nya testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används för en biologisk aktiv substans.

7. Ändringen berör inte någon förorening (inbegriper genotoxiska föroreningar) eller frisättning.

8. Ändringen rör uppdatering av mikrobiella kontrollgränser i enlighet med den aktuella farmakopén, och de aktuella registrerade mikrobiella kontrollgränserna (nuvarande situation) överensstämmer med situationen före januari 2008 (inte harmoniserad) och omfattar inte ytterligare specificerade kontroller utöver farmakopéns krav för den specifika dosformen, och de föreslagna kontrollerna överensstämmer med den harmoniserade monografin.

9. Specifikationsparametern eller förslaget om specifik dosform rör inte en kritisk parameter som exempelvis någon av följande:

   analys,

   föroreningar (utom när ett specifikt lösningsmedel definitivt inte används vid tillverkningen av slutprodukten),

   kritiska fysiska kännetecken (hårdhet eller krossbarhet för odragerade tabletter, dimensioner osv.),

   ett test som krävs för den specifika dosformen enligt Europeiska farmakopéns allmänna regler,

   begäran om att ändra testningsfrekvensen.

10. Den föreslagna kontrollen stämmer helt överens med tabell 2.9.40.-1 i monografin i Europeiska farmakopén 2.9.40 och omfattar inte det alternativa förslaget för test av enhetligheten i dosering genom massavariation i stället för enhetlighet i innehåll när den sistnämnda metoden specificeras i tabell 2.9.40.-1.

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser (tre tillverkningssatser för biologiska substanser om detta inte motiveras på annat sätt) av slutprodukten för alla specifikationsparametrar.

5. I förekommande fall, jämförande uppgifter om slutproduktens frisättningsprofil, fastställd på grundval av minst en tillverkningssats av pilotstorlek som uppfyller den godkända och den föreslagna specifikationen. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

6. Motivering/riskbedömning som visar att parametern är utan betydelse eller föråldrad.

7. Motivering av den nya specifikationsparametern samt gränsvärdena.

(*) *Anmärkning:* Behöriga myndigheter behöver inte meddelas när det gäller en reviderad monografi i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé, under förutsättning att det i dokumentationen till ett godkänt läkemedel hänvisas till ”den aktuella utgåvan” av farmakopén. Denna ändring gäller därför de fall då ingen hänvisning till en uppdaterad monografi i farmakopén finns med i den tekniska dokumentationen och ändringen görs för att hänvisa till den uppdaterade versionen.

B.II.d.2 Ändring av testförfarandet för slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Mindre ändringar av ett godkänt testförfarande	**1, 2, 3, 4,**	**1, 2**	**IA**
b) Borttagande av ett testförfarande om en alternativ testmetod redan är godkänd	**4**	**1**	**IA**

c) Betydande ändring eller utbyte av en biologisk/immunologisk/immunokemisk testmetod eller en metod där en biologisk reagens används eller utbyte av ett biologiskt referenspreparat som inte omfattas av ett godkänt protokoll			**II**
d) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg)		**1, 2**	**IB**
e) Uppdatering av testförfarandet för att följa en uppdatering av en allmän monografi i Europeiska farmakopén	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**
f) För att återspegla överensstämmelse med Europeiska farmakopén och ta bort hänvisningar till föråldrade interna testmetoder och testmetodnummer (*)	**2, 3, 4, 5**	**1**	**IA**

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.

2. Inga ändringar har gjorts av de totala gränsvärdena för föroreningar, och inga okvalificerade föroreningar har upptäckts.

3. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).

4. Testmetoden är inte en biologisk/immunologisk/immunokemisk metod eller en metod där en biologisk reagens används (detta omfattar inte de mikrobiologiska standardmetoderna i farmakopén).

5. Den registrerade testmetoden hänvisar redan till den allmänna monografin i Europeiska farmakopén och eventuella ändringar är av mindre art och kräver uppdatering av den tekniska dokumentationen.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden, en sammanfattning av valideringsuppgifterna och reviderade specifikationer för föroreningar (om detta är tillämpligt) ska ingå.

2. Jämförande valideringsresultat, eller om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

(*) *Anmärkning:* Behöriga myndigheter behöver inte meddelas när det gäller en reviderad monografi i Europeiska farmakopén, under förutsättning att det i dokumentationen till ett godkänt läkemedel hänvisas till ”den aktuella utgåvan” av farmakopén.

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

B.II.e *Förslutningssystem för behållare*

B.II.e.1 Ändring av slutproduktens primärförpackning	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Kvalitativ och kvantitativ sammansättning			
1. Fasta läkemedelsformer	**1, 2, 3**	**1, 2, 3, 4, 6**	**IA**

2. Halvfasta och icke-sterila flytande läkemedelsformer		**1, 2, 3, 5, 6**	**IB**
3. Sterila läkemedel och biologiska/immunologiska läkemedel			**II**
4. Ändringen rör en mindre skyddande förpackning och har samband med ändringar av lagringsförhållanden och/eller minskad hållbarhet			**II**
b) Ändring av typ av behållare eller tillägg av ny behållare			
1. Fasta, halvfasta och icke-sterila läkemedelsformer		**1, 2, 3, 5, 6, 7**	**IB**
2. Sterila läkemedelsformer och biologiska/immunologiska läkemedel			**II**
3. Borttagande av en primärförpackning som inte innebär fullständigt borttagande av en viss styrka eller läkemedelsform	**4**	**1, 8**	**IA**

Villkor

1. Ändringen avser endast samma typ av förpackning/typ av behållare (t.ex. byte från en blisterförpackning till en annan).

2. Det föreslagna förpackningsmaterialet måste vara minst likvärdigt med det godkända materialet med avseende på relevanta egenskaper.

3. Relevanta stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats, och relevanta stabilitetsparametrar har bedömts i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek och den sökande ska ha minst tre månaders tillfredsställande stabilitetsuppgifter vid tidpunkten för genomförandet. Om det föreslagna förpackningsmaterialet är mer resistent än den befintliga förpackningen, t.ex. en tjockare blisterförpackning, behöver sökanden emellertid inte förfoga över tre månaders tillfredsställande stabilitetsuppgifter ännu. Dessa undersökningar måste ha slutförts, och uppgifterna ska omedelbart lämnas till den behöriga myndigheten om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

4. Återstående produktpresentationer måste överensstämma med de anvisningar om dosering och behandlingstid som anges i produktresumén.

Dokumentation

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

2. Lämpliga uppgifter om den nya förpackningen (t.ex. jämförande uppgifter om permeabilitet för syrgas, koldioxid, fukt).

3. I förekommande fall måste bevis lämnas för att det inte förekommer någon ömsesidig påverkan mellan innehållet och förpackningsmaterialet (t.ex. att det inte förekommer migration av beståndsdelar i det föreslagna materialet till innehållet och att inga beståndsdelar i produkten kommer in i förpackningen), med en bekräftelse av att materialet uppfyller tillämpliga farmakopékrav eller krav i unionslagstiftningen om material och produkter av plast avsedda att komma i kontakt med livsmedel.

4. En försäkran om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer) och om att sökanden, i förekommande fall, vid tidpunkten för genomförandet förfogade över minsta tillämpliga tillfredsställande stabilitetsuppgifter och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska också finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

5. Resultaten från de stabilitetsundersökningar som har genomförts enligt ICH/VICH-riktlinjerna angående relevanta stabilitetsparametrar i minst två tillverkningssatser av pilotstorlek eller industriell storlek under minst tre månader. Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

6. I förekommande fall, en jämförande tabell över alla godkända och föreslagna specifikationer för primärförpackningen.

7. Prover på den nya behållaren/förslutningen i tillämpliga fall (se NTA, krav på produktprover i medlemsstaterna/EMA).

8. En förklaring om att återstående förpackningsstorlekar överensstämmer med anvisningar om dosering och behandlingstid och är adekvat för doseringsanvisningar som godkänts i produktresumén.

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

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

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett åtagande att granska gränsvärden för specifikationer, som gjorts i samband med någon tidigare bedömning (t.ex. vid ansökan om godkännande för försäljning eller typ II-ändring).

2. Ändringen är inte en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma, eller ändringarna av testförfarandet är mindre.

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

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata i förekommande fall.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser av primärförpackningen för alla specifikationsparametrar.

5. Motivering/riskbedömning som visar att parametern är utan betydelse eller föråldrad.

6. Motivering beträffande den nya specifikationsparametern samt gränsvärdena.

B.II.e.3 Ändring av testförfarandet för slutproduktens primärförpackning	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Mindre ändringar av ett godkänt testförfarande	**1, 2, 3**	**1, 2**	**IA**

b) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg)	**1, 3, 4**	**1, 2**	**IA**
c) Borttagande av ett testförfarande om ett alternativt testförfarande redan har godkänts	**5**	**1**	**IA**

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.

2. Analysmetoden ska vara densamma (t.ex. kan kolonnlängd eller temperatur ändras men inte kolonntyp eller metod).

3. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik som används på ett nytt sätt.

4. Den aktiva substansen/slutprodukten är inte biologisk/immunologisk.

5. Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte lagts till genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden och en sammanfattning av valideringsuppgifterna ska ingå.

2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

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

Villkor

1. Ingen ändring av behållarens kvalitativa eller kvantitativa materialsammansättning.

2. Ändringen avser inte en väsentlig del av förpackningsmaterialet som påverkar slutproduktens administrering, användning, säkerhet eller stabilitet.

3. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym ska stabilitetsundersökningar enligt tillämpliga riktlinjer ha påbörjats och tillämpliga stabilitetsparametrar ha bedömts på minst två tillverkningssatser av pilotstorlek (tre för biologiska/immunologiska läkemedel) eller industriell storlek. Den sökande ska ha minst tre månaders stabilitetsuppgifter (sex månader för biologiska/immunologiska läkemedel). Garantier ska finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel), inbegripet en beskrivning, en detaljerad ritning och materialsammansättning för behållaren eller förslutningen, samt reviderad produktinformation vid behov.

2. Prover på den nya behållaren/förslutningen i tillämpliga fall (se NTA, krav på produktprover i medlemsstaterna).

3. Revalideringsundersökningar har gjorts för sterila produkter som slutsteriliserats. Numren på de satser som används i revalideringsundersökningarna ska anges i förekommande fall.

4. Beträffande ändring av det fria utrymmet i behållaren eller proportionen mellan yta och volym ska en förklaring lämnas om att tillämpliga stabilitetsundersökningar enligt ICH/VICH-riktlinjerna har påbörjats (med angivelse av satsnummer), och i förekommande fall, om att den sökande förfogade över minsta tillämpliga tillfredsställande stabilitetsuppgifter vid tidpunkten för genomförandet för ändringar av typ IA och vid tidpunkten för anmälan för ändringar av typ IB, och att de tillgängliga uppgifterna inte visar på några problem. Garantier ska också finnas för att dessa undersökningar kommer att slutföras och för att uppgifterna omedelbart kommer att lämnas till de behöriga myndigheterna om de ligger utanför, eller potentiellt utanför, specifikationerna vid den godkända hållbarhetstidens utgång (med förslag till åtgärder).

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

Villkor

1. Nya förpackningsstorlekar ska följa de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén.

2. Materialet i primärförpackningen är oförändrat.

3. Återstående produktpresentationer måste överensstämma med de anvisningar om dosering och behandlingstid som anges i produktresumén.

Dokumentation

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

2. Motivering för den nya/återstående förpackningsstorleken, som visar att den nya/återstående storleken överensstämmer med de anvisningar om dosering och behandlingstid som godkänts i produktresumén.

3. Förklaring om att stabilitetsundersökningar kommer att utföras enligt tillämpliga riktlinjer för produkter där stabilitetsparametrarna kan påverkas. Uppgifterna ska endast rapporteras om de ligger utanför specifikationerna (med förslag till åtgärder).

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

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

Villkor

1. Ändringen avser inte någon del av förpackningsmaterialet som påverkar slutproduktens administrering, användning, säkerhet eller stabilitet.

Dokumentation

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

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

Villkor

1. Inga förpackningskomponenter eller hjälpmedel tas bort.

2. Förpackningskomponenternas/hjälpmedlens kvalitativa och kvantitativa sammansättning är densamma, och specifikationerna för utformning är desamma.

3. Specifikationerna och kvalitetskontrollmetoden är minst likvärdiga med de tidigare.

4. I förekommande fall är steriliseringsmetod och steriliseringsförhållanden oförändrade.

Dokumentation

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

2. För hjälpmedel för humanläkemedel krävs bevis på CE-märkning.

3. I förekommande fall, en jämförande tabell över godkända och föreslagna specifikationer.

B.II.f *Stabilitet*

B.II.f.1 Ändring av hållbarhetstid eller lagringsförhållanden för slutprodukten	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Förkortning av slutproduktens hållbarhetstid			
1. I obruten förpackning	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**

2. Efter öppnande	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
3. Efter spädning eller blandning	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
b) Förlängning av slutproduktens hållbarhetstid			
1. I obruten förpackning (styrkt av realtidsuppgifter)		**1, 2, 3**	**IB**
2. Efter öppnande (styrkt av realtidsuppgifter)		**1, 2, 3**	**IB**
3. Efter spädning eller blandning (styrkt av realtidsuppgifter)		**1, 2, 3**	**IB**
4. Förlängning av hållbarhetstiden grundad på extrapolering av stabilitetsuppgifter som inte överensstämmer med ICH/VICH-riktlinjerna (*)			**II**
5. Förlängning av hållbarhetstiden för ett biologiskt/immunologiskt läkemedel enligt ett godkänt stabilitetsprotokoll		**1, 2, 3**	**IB**
c) Ändring av lagringsförhållandena för biologiska läkemedel när stabilitetsundersökningar inte har utförts enligt ett godkänt stabilitetsprotokoll			**II**
d) Ändring av lagringsförhållandena för slutprodukten eller den spädda/blandade produkten		**1, 2, 3**	**IB**
e) Ändring av ett godkänt stabilitetsprotokoll	**1, 2**	**1, 4**	**IA**

Villkor

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

2. Ändringen rör inte ett utvidgande av acceptanskriterierna i de testade parametrarna, ett borttagande av stabilitetsangivande parametrar eller en minskning av testningsfrekvensen.

Dokumentation

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

2. Reviderad produktinformation.

3. Kopia av godkända specifikationer för hållbarhetstidens utgång för slutprodukten. I förekommande fall, specifikationer efter spädning/blandning eller första öppnande.

4. Motivering av de föreslagna förändringarna.

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

([1]) Tillverkningssatser av pilotstorlek kan godtas med ett åtagande att kontrollera hållbarhetstiden för tillverkningssatser av produktionsstorlek.

B.II.g *Kvalitetssäkrat område (design space) och protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet*

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

Dokumentation

1. Resultat från undersökningar om produkt- och processutveckling (inbegripet riskbedömning och multivariata analyser i förekommande fall), som visar att en systematisk mekanistisk förståelse av materialattributen och processparametrarna när det gäller slutproduktens centrala kvalitetsattribut har nåtts.

2. Beskrivning av det kvalitetssäkrade området i tabellform, inbegripet variabler (materialattribut och processparametrar i förekommande fall) samt föreslagna intervall.

3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.II.g.2 Införande av ett protokoll för hantering av ändringar efter godkännandet beträffande slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
		1, 2, 3	**II**

Dokumentation

1. Detaljerad beskrivning av den föreslagna ändringen.

2. Protokoll för hantering av ändringar beträffande slutprodukten.

3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.II.g.3 Borttagande av ett protokoll för hantering av godkända ändringar beträffande slutprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
	1	**1, 2**	**IA_{IN}**

Villkor

1. Borttagandet av protokollet för hantering av godkända ändringar som rör slutprodukten får inte vara en följd av oförutsedda händelser eller specifikationsresultat under genomförandet av de ändringar som beskrivs i protokollet och får inte påverka den redan godkända informationen i dokumentationen.

Dokumentation

1. Motivering av det föreslagna borttagandet.

2. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

B.II.g.4 Ändringar av ett protokoll för hantering av godkända ändringar	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Större ändringar av ett protokoll för hantering av godkända ändringar			**II**

b) Mindre ändringar av ett protokoll för hantering av godkända ändringar som inte ändrar den strategi som fastställs i protokollet		**1**	**IB**

Dokumentation

1. Förklaring om att eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden. Dessutom ska en förklaring om att det inte krävs en utvärdering av jämförbarhet för biologiska/immunologiska läkemedel bifogas.

B.II.g.5 Genomförandet av ändringar som beskrivs i ett protokoll för hantering av godkända ändringar	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Inga ytterligare bestyrkande uppgifter krävs för genomförandet av ändringen	**1**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
b) Ytterligare bestyrkande uppgifter krävs för genomförandet av ändringen		**1, 2, 3, 4**	**IB**
c) Genomförande av en ändring av ett biologiskt/immunologiskt läkemedel		**1, 2, 3, 4, 5**	**IB**

Villkor

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

Dokumentation

1. Hänvisning till protokollet för hantering av godkända ändringar.

2. Förklaring om att ändringen överensstämmer med protokollet för hantering av godkända ändringar och att undersökningsresultaten uppfyller de kriterier för godtagande som anges i protokollet. Dessutom ska en förklaring om att det inte krävs en utvärdering av jämförbarhet för biologiska/immunologiska läkemedel bifogas.

3. Resultat av de undersökningar som gjorts enligt protokollet för hantering av godkända ändringar.

4. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel).

5. Kopia av godkända specifikationer för slutprodukten.

B.II.h *Säkerhetsbedömning rörande främmande agens*

B.II.h.1 Uppdatering av informationen om ”Säkerhetsbedömning rörande främmande agens” (avsnitt 3.2.A.2)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Studier rörande tillverkningssteg som undersöks för första gången för en eller flera främmande agenser			**II**
b) Ersättning av föråldrade studier rörande tillverkningssteg och främmande agenser som redan rapporterats i dokumentationen			
1. med ändring av riskbedömningen			**II**
2. utan ändring av riskbedömningen		**1, 2, 3**	**IB**

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen inbegripet införande av nya studier för att undersöka om tillverkningsstegen medger inaktivering/minskning av främmande agenser.

2. Motivering som visar att studierna inte ändrar riskbedömningen.

3. Ändring av produktinformation (i tillämpliga fall).

B.III CEP/TSE-MONOGRAFIER

B.III.1 Inlämnande av nytt eller uppdaterat certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet eller borttagande av ett certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet för	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
en aktiv substans, **ett utgångsmaterial/en reagens/en intermediär som används i tillverkningsprocessen för den aktiva substansen**, **ett hjälpämne**.			
a) Certifikat över tillämplighet för relevanta monografier i Europeiska farmakopén			
1. Nytt certifikat från en redan godkänd tillverkare	**1, 2, 3, 4, 5, 8, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
2. Uppdaterat certifikat från en redan godkänd tillverkare	**1, 2, 3, 4, 8**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Nytt certifikat från en ny tillverkare (utbyte eller tillägg)	**1, 2, 3, 4, 5, 8, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
4. Borttagande av certifikat (om det finns flera certifikat per material)	**10**	**3**	**IA**
5. Nytt certifikat för en icke-steril aktiv substans som ska användas i ett sterilt läkemedel, om vatten används i de sista stegen i syntesen och materialet inte förklaras vara fritt från endotoxiner		**1, 2, 3, 4, 5, 6**	**IB**
b) TSE-certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet för aktiv substans/utgångsmaterial/reagens/intermediär eller hjälpämne			
1. Nytt certifikat för en aktiv substans från en ny eller redan godkänd tillverkare	**3, 5, 6, 11**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA_{IN}**
2. Nytt certifikat för utgångsmaterial/reagens/intermediär eller hjälpämne från en ny eller redan godkänd tillverkare	**3, 6, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
3. Uppdaterat certifikat från en redan godkänd tillverkare	**7, 9**	**1, 2, 3, 4, 5**	**IA**
4. Borttagande av certifikat (om det finns flera certifikat per material)	**10**	**3**	**IA**
5. Nytt/uppdaterat certifikat från en redan godkänd/ny tillverkare som använder material av humant eller animaliskt ursprung för vilka det krävs en riskbedömning med avseende på potentiell kontaminering med främmande agens			**II**

Villkor

1. Specifikationerna vid frisläppande av slutprodukten och under hållbarhetstiden är oförändrade.

2. Oförändrade (förutom skärpning) tilläggsspecifikationer (till Europeiska farmakopén) avseende föroreningar (förutom lösningsmedelsrester, förutsatt att de överensstämmer med ICH/VICH) och produktspecifika krav (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form), om detta är tillämpligt.

3. Tillverkningsprocessen för den aktiva substansen eller utgångsmaterial/reagens/intermediär innebär inte användning av material av humant eller animaliskt ursprung som kräver utredning om virussäkerhet.

4. Om det enbart gäller aktiv substans ska den analyseras omedelbart innan den tas i bruk om inte någon reanalystid har angetts i certifikatet om Europeiska farmakopéns tillämplighet eller informationsunderlag som stöder en viss tidpunkt för reanalys har lämnats

5. Aktiva substanser/utgångsmaterial/reagenser/intermediärer/hjälpämnen är inte sterila.

6. Substansen ingår inte i en veterinärmedicinsk produkt avsedd för djurslag som är mottagliga för TSE.

7. För veterinärmedicinska produkter: ingen ändring har gjorts av utgångsmaterialet.

8. För växtbaserade aktiva substanser: tillverkningsväg, fysisk form, extraktionsmedel och spädningsgrad bör vara oförändrade.

9. Om gelatin som tillverkas av ben ska användas i ett läkemedel för parenteralt bruk får det **enbart** tillverkas i överensstämmelse med de relevanta nationella kraven.

10. Minst en tillverkare för samma substans ska finnas kvar i dokumentationen.

11. Om den aktiva substansen inte är en steril substans, men ska användas i ett sterilt läkemedel får man enligt CEP inte använda vatten under de sista stegen i syntesen, om inte den aktiva substansen också kan förklaras vara fri från bakteriella endotoxiner.

Dokumentation

1. Kopia av godkänt (uppdaterat) certifikat om Europeiska farmakopéns tillämplighet.

2. Vid tillägg av ett tillverkningsställe ska sökanden i ansökan om ändring tydligt ange ”godkända” och ”föreslagna” tillverkare enligt förteckningen i avsnitt 2.5 i ansökningsformuläret.

3. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format).

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

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

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

6. Lämpliga bevis för att bekräfta att det vatten som används i de sista stegen i syntesen av den aktiva substansen uppfyller motsvarande krav på vattenkvalitet för läkemedel.

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

Villkor

1. Ändringen görs uteslutande för att till fullo följa farmakopén. Alla tester i specifikationen måste motsvara farmakopéns standard efter ändringen, med undantag för tillagda kompletterande tester.

2. Tilläggsspecifikationer till farmakopén för produktspecifika egenskaper ska vara oförändrade (t.ex. partikelstorleksprofiler, polymorf form eller biologiskt test eller aggregat).

3. Inga betydande ändringar av den kvalitativa och kvantitativa föroreningsprofilen, om inte specifikationerna skärps.

4. Ytterligare validering av en ny eller ändrad farmaceutisk metod krävs inte.

5. För växtbaserade aktiva substanser: tillverkningsväg, fysisk form, extraktionsmedel och spädningsgrad bör vara oförändrade.

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.

3. Analysuppgifter (i jämförande tabellformat) från två tillverkningssatser av den relevanta substansen, för alla tester i den nya specifikationen, samt, i tillämpliga fall, jämförande uppgifter om frisättningsprofilen för slutprodukten på minst en tillverkningssats av pilotstorlek. Beträffande växtbaserade läkemedel kan jämförande uppgifter om sönderfallstiden godtas.

4. Uppgifter som visar att monografin är lämplig för att kontrollera substansen, t.ex. en jämförelse av de potentiella föroreningarna med uppgifterna om transparens i monografin.

Anmärkning: Behöriga myndigheter behöver inte meddelas när det gäller en reviderad monografi i Europeiska farmakopén eller en medlemsstats nationella farmakopé, under förutsättning att det i dokumentationen till ett godkänt läkemedel hänvisas till ”den aktuella utgåvan” av farmakopén.

B.IV MEDICINTEKNISKA PRODUKTER

B.IV.1 Ändring av doserings- eller administreringshjälpmedel	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Tillsats eller utbyte av hjälpmedel som inte utgör en del av primärförpackningen			
1. Hjälpmedel med CE-märkning	**1, 2, 3, 6, 7**	**1, 2, 4**	**IA_{IN}**
2. Hjälpmedel utan CE-märkning som endast är avsett för veterinärmedicinska läkemedel		**1, 3, 4**	**IB**
3. Spacerhjälpmedel för inhalation via dosaerosol eller andra hjälpmedel som kan ha en betydande inverkan på administreringen av produktens aktiva substans (t.ex. nebulisator)			**II**
b) Borttagande av ett hjälpmedel	**4, 5**	**1, 5**	**IA_{IN}**
c) Tillsats eller utbyte av hjälpmedel som utgör en del av primärförpackningen			**II**

Villkor

1. Det föreslagna doserings- eller administreringshjälpmedlet ska ge erforderlig dos av läkemedlet med korrekt noggrannhet, i enlighet med godkänd doseringsanvisning, och uppgifter som styrker detta ska finnas tillgängliga.

2. Det nya hjälpmedlet fungerar tillsammans med läkemedlet.

3. Ändringen får inte leda till väsentliga ändringar av produktinformationen.

4. Läkemedlet kan fortfarande administreras med precision.

5. För veterinärmedicinska läkemedel: hjälpmedlet är inte avgörande för säkerheten för den person som administrerar produkten.

6. Den medicintekniska produkten används inte som ett lösningsmedel för läkemedel.

7. Om en mätfunktion har avsetts ska CE-märkningen omfatta mätfunktionen.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning, en detaljerad ritning, uppgifter om sammansättningen av materialet i hjälpmedlet samt information om leverantör i förekommande fall ska ingå.

2. Bevis på CE-märkning och om en mätfunktion har avsetts ska beviset på CE-märkningen också omfatta det anmälda organets fyrsiffriga kod.

3. Bevis på CE-märkning. Uppgifter som visar hjälpmedlets noggrannhet, exakthet och kompatibilitet.

4. Prover på det nya hjälpmedlet i förekommande fall (se NTA, krav på produktprover i medlemsstaterna).

5. Motivering av borttagande av hjälpmedlet.

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

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

Villkor

1. Ändringen är inte en följd av ett tidigare åtagande att granska specifikationsgränser (t.ex. i samband med ansökan om godkännande för försäljning eller en ändring av typ II), om inte den styrkande dokumentationen har bedömts tidigare och godkänts inom detta andra förfarande.

2. Ändringen får inte vara en följd av oförutsedda händelser under tillverkningen.

3. Eventuella ändringar ska ligga inom godkända gränsvärden.

4. Testförfarandet är detsamma.

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

Dokumentation

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

2. Jämförande tabell över redan godkända och föreslagna specifikationer.

3. Uppgifter om eventuella nya analysmetoder och valideringsdata.

4. Analysuppgifter från två tillverkningssatser för alla tester i den nya specifikationen.

5. Motivering/riskbedömning som visar att parametern är utan betydelse eller föråldrad.

6. Motivering för den nya specifikationsparametern och gränsvärdena.

B.IV.3 Ändring av ett testförfarande för doserings- eller administreringshjälpmedel för veterinärmedicinska läkemedel	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Mindre ändring av ett godkänt testförfarande	**1, 2**	**1, 2**	**IA**

b) Övriga ändringar av ett testförfarande (inbegripet utbyte eller tillägg)	**1, 3**	**1, 2**	**IA**
c) Borttagande av ett testförfarande om ett alternativt testförfarande redan har godkänts	**4**	**1**	**IA**

Villkor

1. Lämpliga valideringsundersökningar har gjorts i enlighet med tillämpliga riktlinjer och visar att det uppdaterade testförfarandet är minst likvärdigt med det föregående.

2. Analysmetoden ska vara densamma.

3. Eventuella nya testmetoder avser inte ny icke-standardiserad teknik eller standardiserad teknik som används på ett nytt sätt.

4. Ett alternativt testförfarande har redan godkänts för specifikationsparametern, och detta förfarande har inte lagts till genom en IA/IA(IN)-anmälan.

Dokumentation

1. Ändring av relevanta avsnitt av dokumentationen (ska inlämnas i EU-CTD-format eller i det format som anges i NTA, volym 6B om veterinärmedicinska läkemedel). En beskrivning av analysmetoden och en sammanfattning av valideringsuppgifterna ska ingå.

2. Jämförande valideringsresultat eller, om det är motiverat, jämförande analysresultat som visar att det godkända och det föreslagna testet är likvärdiga. Detta krav gäller inte vid tillägg av ett nytt testförfarande.

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

B.V.a *PMF/VAMF*

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

Villkor

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

Dokumentation

1. Förklaring om att PMF-intyget och utvärderingsrapporten är fullständigt tillämpliga på det godkända läkemedlet. PMF-innehavaren ska lämna PMF-intyg, utvärderingsrapport och PMF-dokumentation till innehavaren av godkännandet för försäljning (när innehavaren är en annan person än PMF-innehavaren). PMF-intyget och utvärderingsrapporten ersätter den tidigare PMF-dokumentationen för detta godkännande för försäljning.

2. PMF-intyg och utvärderingsrapport.

3. Ett expertutlåtande där alla ändringar som införts i och med den certifierade PMF:en anges samt en bedömning av ändringarnas eventuella inverkan på slutprodukten, inbegripet produktspecifika utvärderingar.

4. I ansökan om ändring ska det ”godkända” och det ”föreslagna” EMA-intyget för PMF:en tydligt anges (kodnummer) i dokumentationen för godkännande för försäljning. I förekommande fall ska även alla andra PMF som läkemedlet avser tydligt anges, även om de inte är föremål för ansökan.

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

Villkor

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

Dokumentation

1. Förklaring om att VAMF-intyget och utvärderingsrapporten är fullständigt tillämpliga på det godkända läkemedlet. VAMF-innehavaren ska lämna VAMF-intyg, utvärderingsrapport och VAMF-dokumentation till innehavaren av godkännandet för försäljning (när innehavaren är en annan person än VAMF-innehavaren). VAMF-intyget och utvärderingsrapporten ersätter den tidigare VAMF-dokumentationen för detta godkännande för försäljning.

2. VAMF-intyg och utvärderingsrapport.

3. Ett expertutlåtande där alla ändringar som införts i och med den certifierade VAMF:en anges samt en bedömning av ändringarnas eventuella inverkan på slutprodukten, inbegripet produktspecifika utvärderingar.

4. I ansökan om ändring ska det ”godkända” och det ”föreslagna” EMA-intyget för VAMF:en tydligt anges (kodnummer) i dokumentationen för godkännande för försäljning. I förekommande fall ska även alla andra VAMF:er som läkemedlet avser tydligt anges, även om de inte är föremål för ansökan.

B.V.b *Hänskjutande*

B.V.b.1 Uppdatering av kvalitetsdokumentation avsedd att genomföra resultatet av ett hänskjutningsförfarande i unionen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Ändringen innebär att resultatet av hänskjutandet genomförs	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Harmoniseringen av kvalitetsdokumentationen ingick inte i hänskjutandet, och syftet med uppdateringen är att harmonisera det			**II**

Villkor

1. Resultatet kräver ingen ytterligare bedömning.

Dokumentation

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

2. De ändringar som införts under hänskjutningsförfarandet ska tydligt framhävas i ansökan.

C. **SÄKERHET, EFFEKTIVITET, ÄNDRINGAR AV SÄKERHETSÖVERVAKNING AV LÄKEMEDEL**

C.I HUMANLÄKEMEDEL OCH VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL

C.I.1 Ändringar av produktresumé, märkning eller bipacksedel avsedda att genomföra resultatet av ett hänskjutningsförfarande i unionen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Läkemedlet omfattas av det fastställda tillämpningsområdet för förfarandet	**1**	**1, 2, 3**	**IA_{IN}**
b) Läkemedlet omfattas inte av det fastställda tillämpningsområdet för förfarandet, men syftet med ändringarna är att genomföra resultatet av förfarandet och inga ytterligare uppgifter krävs av innehavaren av godkännandet för försäljning		**1, 2, 3**	**IB**
c) Läkemedlet omfattas inte av det fastställda tillämpningsområdet för förfarandet, men syftet med ändringarna är att genomföra resultatet av förfarandet och ytterligare uppgifter ska inlämnas av innehavaren av godkännandet för försäljning		**1, 3**	**II**

Villkor

1. Ändringen genomför den ordalydelse som myndigheten förordat och det krävs ingen ytterligare information eller bedömning.

Dokumentation

1. Till ändringsansökans följebrev ska följande bifogas: en hänvisning till det berörda kommissionsbeslutet eller den överenskommelse som nåtts av samordningsgruppen (beroende på vad som är tillämpligt) med bifogad produktresumé, märkning eller bipacksedel.

2. En förklaring om att de berörda avsnitten i den föreslagna produktresumén, märkningen och bipacksedeln exakt motsvarar texten i bilagan till kommissionens beslut eller den överenskommelse som nåtts av samordningsgruppen (beroende på vad som är tillämpligt).

3. Reviderad produktinformation.

C.I.2 Ändringar av produktresumé, märkning eller bipacksedel för ett generiskt läkemedel/hybridläkemedel/liknande biologiskt läkemedel efter utvärdering av samma ändring för referensprodukten	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Genomförande av ändringar för vilka inga ytterligare uppgifter krävs från innehavaren av godkännandet för försäljning		**1, 2**	**IB**
b) Genomförande av ändringar som måste bestyrkas ytterligare genom nya kompletterande uppgifter från innehavaren av godkännandet för försäljning (t.ex. jämförbarhet)			**II**

Dokumentation

1. Till följebrevet till ansökan om ändring ska följande bifogas: Begäran från EMA/en nationell behörig myndighet, i tillämpliga fall.

2. Reviderad produktinformation.

C.I.3 Ändringar av produktresumé, märkning eller bipacksedel för ett humanläkemedel för att följa resultatet av ett förfarande som gäller PSUR eller PASS, eller resultatet av den bedömning som görs av den behöriga myndigheten enligt artikel 45 eller 46 i förordning (EG) nr 1901/2006	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Genomförande av en ordalydelse som godkänts av den behöriga myndigheten	**1**	**1, 2**	**IA_{IN}**
b) Genomförande av ändringar som måste bestyrkas ytterligare genom nya kompletterande uppgifter från innehavaren av godkännandet för försäljning		**2**	**II**

Villkor

1. Ändringen genomför den ordalydelse som den behöriga myndigheten förordat och det krävs ingen ytterligare information eller bedömning.

Dokumentation

1. Till ändringsansökans följebrev ska följande bifogas: en hänvisning till den behöriga myndighetens godkännande/bedömning.

2. Reviderad produktinformation.

C.I.4 Ändringar av produktresumé, märkning eller bipacksedel till följd av uppgifter om ny kvalitet, prekliniska och kliniska uppgifter eller uppgifter om säkerhetsövervakning	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II

Anmärkning: Denna ändring gäller inte om de nya uppgifterna har lämnats in enligt ändring C.I.13. I sådana fall omfattas ändringarna av produktresumé, märkning och bipacksedel av tillämpningsområdet för ändring C.I.13.

C.I.5 Ändring av ett läkemedels juridiska status för centralt godkända produkter	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) För generiska läkemedel/hybridläkemedel/liknande biologiska läkemedel till följd av en godkänd ändring av det ursprungliga läkemedlets juridiska status		**1, 2**	**IB**
b) Alla övriga ändringar av juridisk status			**II**

Dokumentation

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

2. Reviderad produktinformation.

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

C.I.6 Ändringar av terapeutiska indikationer	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Tillägg av en ny terapeutisk indikation eller ändring av en godkänd terapeutisk indikation			**II**
b) Borttagande av en terapeutisk indikation			**IB**

Anmärkning: Om ändringen görs i samband med genomförandet av resultaten från hänskjutningsförfarandet eller – för ett generiskt läkemedel/hybridläkemedel/liknande biologiskt läkemedel – om samma ändring gjorts för referensprodukten, gäller ändringarna C.I.1 respektive C.I.2.

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

Dokumentation

1. Förklaring om att återstående produktspecifikationer är lämpliga för de doseringsinstruktioner och den behandlingslängd som anges i produktresumén.

2. Reviderad produktinformation.

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

C.I.8 Införande eller ändring av en sammanfattning av ett system för säkerhetsövervakning för humanläkemedel (*)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Införande av en sammanfattning av ett system för säkerhetsövervakning, ändring av kvalificerad person för säkerhetsövervakning (QPPV) (inkluderat kontaktuppgifter och/eller ändringar av lokaliseringen av masterfilen för systemet för säkerhetsövervakning (PSMF)		**1, 2**	**IA_{IN}**

Dokumentation

1. Sammanfattning av ett system för säkerhetsövervakning, eller uppdatering av relevanta element (beroende på vad som är tillämpligt):

   — Bevis på att sökanden förfogar över en kvalificerad person som ansvarar för säkerhetsövervakning (QPPV) och en förklaring undertecknad av sökanden om att sökanden har de medel som krävs för att uppfylla de uppgifter och ansvarsområden som förtecknas i avdelning IX i direktiv 2001/83/EG

   — Kontaktuppgifter för QPPV, medlemsstat där QPPV bor och utför sina uppgifter

   — Lokaliseringen av masterfilen för systemet för säkerhetsövervakning (PSMF)

2. PSMF-nummer (om det är tillgängligt)

Anmärkning: Denna ändring omfattar införandet av en PSMF oavsett om den tekniska dokumentationen för godkännandet för försäljning innehåller en DDPS eller inte.

När artikel 57-databasen väl är i drift kan ändringar av QPPV:en, inbegripet kontaktuppgifter (telefon- och faxnummer, postadress och e-postadress) och ändringar av lokaliseringen av PSMF:en (gatuadress, postort, postnummer, land) uppdateras enbart via databasen (utan att det krävs en ändringsansökan).

Om innehavaren av godkännandet för försäljning använder sig av möjligheten att uppdatera ovanstående information genom artikel 57-databasen, måste innehavaren i sitt godkännande för försäljning ange att den uppdaterade informationen om dessa uppgifter finns i databasen.

(*) För införande av ett nytt system för säkerhetsövervakning för veterinärmedicinska läkemedel, se C.II.7.

C.I.9 Ändringar av ett befintligt system för säkerhetsövervakning som beskrivs i den detaljerade beskrivningen av säkerhetsövervakningsystemet (DDPS)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Ändring av kvalificerad person för säkerhetsövervakning (QPPV) och/eller kontaktuppgifter för QPPV och/eller reservförfarande	**1**	**1**	**IA_{IN}**
b) Ändringar i säkerhetsdatabasen och/eller de viktigaste avtalsvillkoren för säkerhetsövervakning, och/eller ändringar av anläggning där säkerhetsövervakning genomförs	**1, 2, 3**	**1**	**IA_{IN}**
c) Övriga ändringar av DDPS som inte påverkar driften av systemet för säkerhetsövervakning (t.ex. ändring av den huvudsakliga lagrings-/arkiveringsplatsen, administrativa ändringar)	**1**	**1**	**IA**
d) Ändringar av DDPS till följd av en utvärdering av samma DDPS i samband med ett annat läkemedel som omfattas av samma innehavare av godkännande för försäljning	**4**	**1, 2**	**IA_{IN}**

Villkor

1. Själva systemet för säkerhetsövervakning ska vara detsamma.

2. Databasens system har validerats (i förekommande fall).

3. Överföringen av uppgifter från andra databassystem har validerats (i förekommande fall).

4. Samma ändringar av DDPS införs för samtliga läkemedel som omfattas av samma innehavare av godkännande av försäljning (samma slutliga DDPS-version).

Dokumentation

1. Senaste versionen av DDPS och, i tillämpliga fall, senaste versionen av produktspecifika tillägg. För ändringar av QPPV ska dessa innehålla a) en sammanfattning av den nya QPPV:s meritförteckning, b) bevis på att QPPV:en är registrerad i EudraVigilance och c) en ny förklaring från innehavaren av godkännandet för försäljning och QPPV:en om deras tillgänglighet samt förfaranden för anmälan av negativa reaktioner som undertecknats av den nya QPPV:en och innehavaren av godkännandet för försäljning. Även övriga ändringar till följd av detta ska anges, t.ex. ändringar av organisationsschemat.

   Om QPPV eller kontaktuppgifterna för QPPV inte finns med i en DDPS eller om det inte finns någon DDPS, behöver man inte lämna in någon reviderad DDPS-version. Endast ansökan ska inlämnas.

2. Hänvisning till ansökan/förfarande och produkt som ändringarna har godkänts för.

Anmärkning: C.I.9 omfattar ändringar av ett befintligt system för säkerhetsövervakning 1) för veterinärmedicinska läkemedel och 2) för humanläkemedel som ännu inte infört någon PSMF.

Anmärkning till a: När artikel 57-databasen väl är i drift kan ändringar av QPPV, inbegripet kontaktuppgifter (telefon- och faxnummer, postadress och e-postadress) uppdateras enbart via databasen (utan att det krävs en ändringsansökan). Om innehavaren av godkännandet för försäljning använder sig av möjligheten att uppdatera denna information genom artikel 57-databasen, måste innehavaren i sitt godkännande för försäljning ange att den uppdaterade informationen om dessa uppgifter finns i databasen.

Anmärkning till d: En utvärdering av en DDPS som ingår i en ny MAA/utvidgande/ändring kan ge upphov till ändringar i denna DDPS på begäran av en nationell behörig myndighet/EMA. I sådana fall kan samma ändringar införas i DDPS för andra godkännanden för försäljning som omfattas av samma innehavare genom man lämnar in en (grupperad) typ IA_{IN}-ändring.

C.I.10 Ändringar av frekvens och/eller datum för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) för humanläkemedel	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1, 2	IA_{IN}

Villkor

1. Ändringen av frekvens och/eller datum för inlämning av PSUR har godkänts av CHMP/CMDh/nationell behörig myndighet.

Dokumentation

1. Till följebrevet till ansökan om ändring ska följande bifogas: En hänvisning till den behöriga myndighetens godkännande (CHMP när det gäller godkännande för försäljning som beviljats enligt det centraliserade förfarandet).

2. Den reviderade frekvensen och/eller datumet för inlämning av PSUR. (För läkemedel som godkänts enligt det centraliserade förfarandet ska alla bilagor, inklusive den reviderade bilaga II, bifogas).

Anmärkning: Denna ändring gäller endast när PSUR-cykeln har specificerats i godkännandet för försäljning på annat sätt än genom en hänvisning till förteckningen över unionens referensdatum och om inlämnandet av en PSUR är ett krav.

C.I.11 Införande av eller ändringar av krav och villkor för ett godkännande för försäljning, inbegripet riskhanteringsplanen	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Genomförande av en ordalydelse som godkänts av den behöriga myndigheten	1	1, 2	IA_{IN}
b) Verkställande av ändringar som måste bestyrkas ytterligare genom nya kompletterande uppgifter från innehavaren av godkännandet för försäljning när det krävs en omfattande bedömning av den behöriga myndigheten (*)			II

Villkor

1. Ändringen genomför den åtgärd som myndigheten förordat och det krävs ingen ytterligare information eller bedömning.

Dokumentation

1. Till följebrevet till ansökan om ändring ska följande bifogas: en hänvisning till den behöriga myndighetens relevanta beslut.

2. Uppdatering av det relevanta avsnittet i dokumentationen.

Anmärkning: Denna ändring täcker situationen då den enda ändringen som införs gäller krav och/eller villkor för ett godkännande för försäljning, inbegripet riskhanteringsplanen och krav och/eller villkor för ett godkännande för försäljning under särskilda omständigheter och villkorade godkännande för försäljning.

(*) När en riskhanteringsplan införs till följd av ett krav från den behöriga myndigheten krävs alltid en omfattande bedömning.

C.I.12 Införande eller borttagande av svart symbol och förklarande anmärkningar för läkemedel i förteckningen över läkemedel som omfattas av ytterligare övervakning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1, 2	IA_{IN}

Villkor

1. Läkemedlet införs i eller tas bort från förteckningen över läkemedel som omfattas av ytterligare övervakning (beroende på vad som är tillämpligt).

Dokumentation

1. Till följebrevet till ansökan om ändring ska följande bifogas: En hänvisning till förteckningen över läkemedel som omfattas av ytterligare övervakning.

2. Reviderad produktinformation.

Anmärkning: Denna ändring gäller när införandet eller borttagandet av den svarta symbolen eller den förklarande anmärkningen inte görs som en del av ett annat föreskrivande förfarande (t.ex. förfarande för förnyande eller ändring som påverkar produktinformationen).

C.I.13 Andra ändringar som inte specifikt täcks på annan plats i denna bilaga och som omfattar inlämnandet av studier till den behöriga myndigheten (*)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II

Anmärkning: Om den behöriga myndighetens bedömning av de inlämnade uppgifterna leder till en revidering av produktresumén, märkningen eller bipacksedeln, omfattas den relevanta ändringen av produktresumén, märkningen och bipacksedeln av ansökan om ändring.

Införandet av det uttalande om överensstämmelse som avses i artikel 28.3 i förordning (EG) nr 1901/2006 omfattas också av denna ansökan om ändring (förutsatt att kraven i förordning (EG) nr 1901/2006 uppfyllts).

(*) Denna ändring gäller inte ändringar som kan anses vara typ B som standard enligt något annat avsnitt i denna bilaga.

C.II VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDEL – SÄRSKILDA ÄNDRINGAR

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

Dokumentation

1. Motivering för borttagande av djurslag.

2. Reviderad produktinformation.

C.II.3 Ändringar av karenstider för ett veterinärmedicinskt läkemedel	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II
C.II.4 Ändringar som gäller utbyte eller tillägg av en serotyp, stam, antigen eller kombination av serotyper, stammar eller antigener för ett veterinärvaccin mot aviär influensa, mul- och klövsjuka eller blåtunga	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II
C.II.5 Ändringar som gäller ersättning av en stam för ett veterinärvaccin mot hästinfluensa	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II

C.II.6 Ändringar av märkningen eller bipacksedeln som inte har samband med produktresumén	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Administrativ information om innehavarens företrädare		1	IA_{IN}
b) Övriga ändringar		1	IB

Dokumentation

1. Reviderad produktinformation.

C.II.7 Införande av ett nytt system för säkerhetsövervakning	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) som inte har utvärderats av den berörda nationella behöriga myndigheten/EMA för en annan produkt som omfattas av samma innehavare av godkännande för försäljning			II
b) som har utvärderats av den berörda nationella behöriga myndigheten/EMA för en annan produkt som omfattas av samma innehavare av godkännande för försäljning (*)		1, 2	IB

Dokumentation

1. Ny detaljerad beskrivning av säkerhetsövervakningssystemet (DDPS).

2. Hänvisning till ansökan/förfarande och produkt där DDPS tidigare har godkänts.

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

C.II.8 Ändringar av frekvens och/eller datum för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter (PSUR)	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA_{IN}

Villkor

1. Ändringen av frekvens och/eller datum för inlämning av PSUR har godkänts av den behöriga myndigheten.

Dokumentation

1. Till följebrevet till ansökan om ändring ska följande bifogas: den behöriga myndighetens relevanta beslut.

D. **PMF/VAMF**

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

Villkor

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

Dokumentation

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

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

Villkor

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

Dokumentation

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

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

Dokumentation

1. Ett dokument med kontaktuppgifter (namn och adress) för den godkända PMF-innehavarens (överlåtarens) och för den person som beviljats överföringen (mottagaren) samt föreslaget datum för ikraftträdande – undertecknat av båda företagen.

2. Kopia av det senaste PMF-certifikatet, av sidan ”EMA Plasma Master File (PMF) – intyg om överensstämmelse med gemenskapslagstiftningen”.

3. Bevis för att den nya innehavaren är etablerad (utdrag från handelsregistret och översättning av utdraget till engelska) – undertecknat av båda företagen.

4. Bekräftelse av att hela PMF-dokumentationen överförts till mottagaren sedan den ursprungliga PMF-certifieringen – undertecknad av båda företagen.

5. Fullmakt, med kontaktuppgifter för den person som är ansvarig för kommunikationen mellan den behöriga myndigheten och PMF-innehavaren – undertecknad av mottagaren.

6. Skriftligt åtagande att fullfölja alla pågående och återstående åtaganden (i förekommande fall) – undertecknat av mottagaren.

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

Villkor

1. Inrättningen för blodverksamhet ska fortfarande vara samma juridiska person.

2. Ändringen ska vara administrativ (t.ex. sammanslagning, övertagande). Ändring av namn på inrättningen för blodverksamhet/tappningscentralen kan göras på villkor att inrättningen för blodverksamhet är densamma.

Dokumentation

1. Undertecknad förklaring om att ändringen inte innebär en ändring av kvalitetssäkringssystemet hos inrättningen för blodverksamhet.

2. Undertecknad förklaring om att inga ändringar görs av förteckningen över tappningscentraler.

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

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

Dokumentation

1. Epidemiologiska uppgifter om virusmarkörer för tappningscentralen för blod/plasma som omfattar de senaste tre åren. För nyöppnade centraler eller om inga uppgifter finns tillgängliga ännu, en förklaring om att epidemiologiska uppgifter kommer att inlämnas vid nästa årliga uppdatering.

2. Förklaring om att centralen tillämpar samma arbetsmetoder som andra tappningscentraler som tillhör inrättningen för blodverksamhet enligt villkoren i standardavtalet mellan inrättningen för blodverksamhet och PMF-innehavaren.

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

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

Villkor

1. Anledningen till borttagandet eller ändringen av status får inte ha samband med ett GMP-problem.

2. Alla inrättningar/centraler ska följa lagstiftningen om inspektioner vid ändring av status från ej operativ till operativ.

Dokumentation

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

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

Dokumentation

1. Förklaring om att testningen utförs enligt samma operationella standardförfaranden och/eller enligt redan godkända testmetoder.

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

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

Dokumentation

1. Förklaring om att lagringscentralen tillämpar samma operationella standardförfaranden som den redan godkända inrättningen.

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

D.11 Borttagande av en inrättning för blodverksamhet eller en central där plasma lagras	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA

Villkor

1. Anledningen till borttagandet får inte ha samband med GMP-problem.

Dokumentation

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

D.12 Utbyte eller tillägg av ett företag som transporterar plasma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
		1	IB

Dokumentation

1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet en förteckning över alla inrättningar för blodverksamhet som anlitar transportföretaget, en sammanfattning av de system som har inrättats för att se till att transporterna sker under lämpliga förhållanden (tid, temperatur och uppfyllande av GMP) samt en bekräftelse av att transportförhållandena är validerade.

D.13 Borttagande av ett företag som transporterar plasma	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1	IA

Villkor

1. Anledningen till borttagandet får inte ha samband med ett GMP-problem.

Dokumentation

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

D.14 Tillägg av ett CE-märkt testkit för testning av enskilda donationer som ett nytt testkit eller som ett utbyte av ett befintligt testkit	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
	1	1, 2	IA

Villkor

1. Nya testkit måste vara CE-märkta.

Dokumentation

1. Förteckning över testningsanläggningar där testkit används.

2. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet uppdaterad information om testning enligt *Guideline on the scientific data requirements for a PMF* (vägledning om vetenskapliga datakrav för en PMF).

D.15 Tillägg av ett icke CE-märkt testkit för testning av enskilda donationer som ett nytt testkit eller som ett utbyte av ett befintligt testkit	Villkor som ska uppfyllas	Dokumentation som ska inlämnas	Typ av förfarande
a) Det nya testkitet har inte godkänts tidigare i PMF:en för blodcentraler för testning av donationer			II
b) Det nya testkitet har godkänts tidigare i PMF:en för andra blodcentraler för testning av donationer		1, 2	IA

Dokumentation

1. En förteckning över testningscentraler som använder berört testkit och en förteckning över testningscentraler där det kommer att användas.

2. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet uppdaterad information om testning enligt *Guideline on the scientific data requirements for a PMF* (vägledning om vetenskapliga datakrav för en PMF).

D.16 Ändring av ett testkit/en metod som används för att testa pooler (antikroppar eller antigener eller NAT-test)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II

D.17 Införande eller utvidgande av uppehållstid i lager	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
	1	**1**	**IA**

Villkor

1. Förfarandet för uppehållstid i lager är strängare (t.ex. frisläppande först efter reanalys av donatorer).

Dokumentation

1. Uppdaterade relevanta avsnitt av PMF-dokumentationen, inbegripet en förklaring av skälen till införandet eller utvidgandet av uppehållstiden i lager och de anläggningar där detta förfarande sker. För ändringar av förfarandet krävs ett träddiagram för beslutet där nya villkor anges.

D.18 Borttagande av en inventeringstid eller förkortning av inventeringstid	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
		1	**IB**

Dokumentation

1. Uppdaterade relevanta avsnitt av PMF-dokumentationen.

D.19 Utbyte eller tillägg av blodbehållare (t.ex. påsar, flaskor)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) De nya blodbehållarna är CE-märkta	**1, 2**	**1**	**IA**
b) De nya blodbehållarna är inte CE-märkta			**II**

Villkor

1. Behållarna måste vara CE-märkta.

2. Kvalitetskriterierna för det blod som behållaren innehåller är desamma.

Dokumentation

1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet namn på behållare, tillverkare, specifikation för antikoaguleringslösning, bekräftelse av CE-märke och namn på de inrättningar för blodverksamhet som använder behållaren.

D.20 Ändring av lagring/transport	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
a) Lagrings- och/eller transportförhållanden	**1**	**1**	**IA**
b) Längsta lagringstid för plasma	**1, 2**	**1**	**IA**

Villkor

1. Ändringen ska skärpa villkoren och överensstämma med Europeiska farmakopéns krav på plasma från människa för fraktionering.

2. Den längsta lagringstiden är kortare än tidigare.

Dokumentation

1. Uppdaterade relevanta avsnitt och bilagor av PMF-dokumentationen, inbegripet en detaljerad beskrivning av nya villkor, bekräftelse av att lagrings-/transportförhållandena har validerats och namn på de inrättningar för blodverksamhet där ändringen görs (i förekommande fall).

D.21 Införande av test för virusmarkörer när detta kommer att ha en betydande inverkan på virusriskbedömningen	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II

D.22 Ändring av beredande av plasmapooler (t.ex. tillverkningsmetod, storlek och lagring av prover från plasmapooler)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
		1	**IB**

Dokumentation

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

D.23 Ändring av de åtgärder som vidtas om man i efterhand upptäcker att donationer skulle ha uteslutits från behandling (*look back*-förfarande)	**Villkor som ska uppfyllas**	**Dokumentation som ska inlämnas**	**Typ av förfarande**
			II