

Документация за промени тип IA и тип IB

Промени тип IA и IB трябва да отговарят на следните условия:

Заглавията на промените трябва да са номерирани и подкатегиите да са обозначени с букви и номера с по-малък шрифт. Необходимите условия, които трябва да бъдат спазени при процедура на промяна тип IA или IB, както и документацията, която трябва да бъде представена, са посочени за всяка подкатегория и изброени под всяка промяна.

За да се обхванат всички други промени и всички следващи една от друга или паралелни промени, които могат да бъдат свързани с промяната, за която се кандидатства, е необходимо едновременно да се представят заявления за тези промени, като се опише точно връзката между тях.

НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОМЯНАТА/УСЛОВИЯ/ДОКУМЕНТАЦИЯ			
1. Промяна в името и/или адреса на притежателя на разрешението за употреба	Условия	Документация	Тип промяна
	1	1	IA

Условия:

1. Притежателят на разрешението за употреба трябва да остане същото юридическо лице.

Документация:

1. Официален документ от съответен компетентен орган, в който са посочени новото име или новият адрес.

2. Промяна в името на лекарствения продукт	Условия	Документация	Тип промяна
	1	1	IB

Условия:

1. Трябва да няма объркване с имената на други съществуващи лекарствени продукти или с международното непатентно име (INN).

3. Промяна в името на активното вещество	Условия	Документация	Тип промяна
	1	1	IA

Условия:

1. Активното вещество трябва да остане същото.

Документация:

1. Доказателства за приемане от Световната здравна организация или копие от списъка с INN. За растителни лекарствени продукти-декларация, че името е в съответствие с ръководствата относно качеството на растителни лекарствени продукти на Европейската агенция по лекарствата.

4. Промяна в името и/или адреса на производител на активното вещество, когато няма издаден сертификат за съответствие на Европейската фармакопея	Условия	Документация	Тип промяна
	1	1,2	IA

Условия:

1. Мястото на производство трябва да остане същото.

Документация:

1. Официален документ от съответен компетентен орган, в който са посочени новото име или новият адрес.

2. Заменената/ите страница/и от раздел 3.2.S на модул 3.

5. Промяна в името и/или адреса на производител на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
	1	1,2	IA

Условия:

1. Мястото на производство трябва да остане същото.

Документация:

1. Копие от промененото разрешение за производство, ако е налично, или официален документ от съответния компетентен орган, в който са посочени новото име или новият адрес.

2. Заменената/ите страница/и от раздел 3.2.P.3 на модул 3.

6. Промяна в АТС кода	Условия	Документация	Тип промяна
	1	1	IA

Условия:

1. Промяна след приемане или допълване на АТС код от Световната здравна организация.

Документация:

1. Доказателство за приемане от Световната здравна организация или копие от списъка с АТС кодовете.

7. Замяна или добавяне на място за производство на част или на целия производствен процес на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
а) Място за опаковане във вторична опаковка на всички видове лекарствени форми	1, 2	1, 2, 5	IA
б) Място за опаковане в първична опаковка			
1. Твърди лекарствени форми, напр. таблетки и капсули	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA
2. Полутвърди или течни лекарствени форми	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB
3. Течни лекарствени форми (суспензии, емулсии)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB
в) Всички други производствени операции, с изключение освобождаването на партиди	1, 2, 4, 5	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8,9	IB

Условия:

1. Задоволителни резултати от инспекции, проведени през последните три години от инспектората на една от държавите в Европейското икономическо пространство или от страна, която има действащо споразумение за взаимно признаване на добрата производствена практика (ДПП) с Европейския съюз.

2. Място със съответно разрешение (да произвежда дадена лекарствена форма или продукт).

3. Съответният продукт не е стерилен продукт.

4. Има схема за валидиране или на новото място е било проведено успешно валидиране на производството съгласно съществуващия протокол с най-малко три производствени партиди.

5. Съответният продукт не е биологичен лекарствен продукт.

Документация:

1. Доказателство, че предлаганото място има съответното разрешение за производство на дадената лекарствена форма или продукт:

o За място на производство на територията на Европейското икономическо пространство: копие от актуалното разрешение за производство;

o За място на производство извън територията на Европейското

икономическо пространство, където има действащо споразумение за взаимно признаване на ДПП между засегнатата страна и Европейския съюз: копие от актуалното разрешение за производство, валиден сертификат за ДПП или равностоеен документ, издаден от съответния компетентен орган;

o За място на производство извън територията на Европейското икономическо пространство, където няма действащо споразумение за взаимно признаване: становище за ДПП или равностоеен документ, издаден от Изпълнителната агенция по лекарствата или от инспекторат на една от държавите в Европейското икономическо пространство. За български производители се изисква разрешение за производство, издадено от Изпълнителната агенция по лекарствата.

2. Дата на последната задоволителна инспекция на оборудването за опаковане, проведена през последните три години от Изпълнителната агенция по лекарствата или от инспекторат на една от държавите членки, в която е в сила взаимно признаване на ДПП с Европейския съюз.

3. Дата и обхват (посочва се, ако е специфичен за продукта, ако може да бъде отнесен към специфична лекарствена форма и т.н.) на последната задоволителна инспекция, проведена през последните три години от Изпълнителната агенция по лекарствата, от инспекторат на една от държавите членки или от държава, където е в сила взаимно признаване на ДПП с Европейския съюз.

4. Трябва да бъдат представени номерата на партидите (i 3), използвани при валидирането, или протокол (схема) от валидирането.

5. Заявлението за промяна трябва ясно да описва "настоящите" и "предлаганите" производители на крайния продукт съгласно изискванията в заявлението.

6. Копие от утвърдените спецификации при освобождаване и за срока на годност.

7. Резултати от анализ на една производствена и две пилотни партии, наподобяващи производствения процес (или две производствени партии), и сравнителни данни от последните три партии от предишното място; данните от следващите две производствени партии трябва да са налични при поискване или да бъдат предоставени, ако не съответстват на спецификациите (с предложения за конкретни мерки).

8. За полутвърди или течни състави, в които активното вещество е в неразтворена форма, трябва да се представят данни от валидирането, включващо микроскопско представяне на разпределението по размер на частиците и тяхната морфология.

9. Ако новото място за производство е в Европейското икономическо пространство и активното вещество се използва като изходен материал - декларация от квалифицираното лице, отговорно за освобождаване на партии на новото място за производство, че активното вещество е произведено в съответствие с подробните ръководства за добра производствена практика на активни вещества, приети в Европейския съюз.

Препоръчва се в случай на промяна или на ново място за производство в страна извън територията на Европейското икономическо пространство, която

няма действащо споразумение с Европейския съюз за взаимно признаване на ДПП, притежателите на разрешения за употреба да се консултират с Изпълнителната агенция по лекарствата, преди да подадат уведомлението за промяна; те трябва да представят информация за всички предишни инспекции от компетентен орган на държави в Европейското икономическо пространство, проведени през последните 2 - 3 години, и/или за всички планирани от Европейското икономическо пространство инспекции, включително датите за инспекциите, инспектираната категория продукти, надзираващия орган и друга приложима информация. Това ще подпомогне, ако е необходимо, организирането на инспекция относно ДПП от инспектората на една от държавите членки.

8. Промяна в начина на освобождаване на партиди и в изпитванията за контрол на качеството на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
а) Замяна или добавяне на място, където се извършва контрол/изпитвания на партиди	2,3,4	1,2	IA
б) Замяна или добавяне на производител, отговорен за освобождаване на партиди			
1. Без провеждане на контрол/изпитване	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
2. Чрез провеждане на контрол/изпитване	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA

Условия:

1. Производителят, отговорен за освобождаване на партиди, трябва да бъде с установено местонахождение в Европейското икономическо пространство или в Република България.

2. Мястото е със съответно разрешение.

3. Продуктът не е биологичен лекарствен продукт.

4. Прехвърлянето на метода от старото на новото място или в новата изпитвателна лаборатория е било завършено успешно.

Документация:

1. За място на производство на територията на Европейското икономическо пространство или в Република България: копие от актуално разрешение за производство или официална акредитация като изпитваща лаборатория или равностоен документ.

За място на производство извън Европейското икономическо пространство, където има действащо споразумение за взаимно признаване на ДПП между засегнатата страна и Европейския съюз: копие от актуално

разрешение за производство, валиден сертификат за ДПП или официална акредитация като изпитваща лаборатория или равностоеен документ, издаден от съответния компетентен орган.

2. Заявлението за промяна трябва ясно да описва "настоящите" и "предлаганите" производители на крайния продукт съгласно изискванията в заявлението.

3. Декларация от квалифицираното лице, отговорно за издаване на сертификатите за освобождаване на партиди, че производител(ите) на съответното активно вещество работи в съответствие с подробните ръководства за ДПП на активни вещества.

9. Отпадане на място за производство (за активно вещество, междинен или краен продукт, място за опаковане, производител, отговорен за освобождаване на партиди, място за извършване на контрол на партиди)	Условия	Документация	Тип промяна
	няма	1	IA

Условия:

Няма

Документация:

1. Заявлението за промяна трябва ясно да описва "настоящия" и "предлагания" производител съгласно изискванията в заявлението.

10. Малка промяна в производствения процес на активното вещество	Условия	Документация	Тип промяна
	1, 2, 3	1, 2, 3	IB

Условия:

1. Няма промяна в качествения и количествения профил на примесите или във физикохимичните свойства.

Активното вещество не е биологично вещество.

2. Начинът на синтез остава същият, т.е. междинните продукти остават същите. При растителни лекарствени продукти географският източник, производството на растителните вещества и начинът на производство остават същите.

Документация:

1. Съответните преработени части от раздел 3.2.S на модул 3 на одобреното досие на активното вещество (ако е приложимо), включително директно сравнение на настоящия процес и на новия процес.

2. Резултати от анализ (в сравнителен табличен вид) на най-малко две партии (най-малко пилотни), произведени в съответствие с досега одобрения и предлагания процес.

3. Копие на одобрените спецификации на активното вещество.

11. Промяна в големина на пар-Усло-Доку-Тип

11. Промяна в големина на пар-тида на активно вещество или междинен продукт	Усло-вия	Доку-мен-тация	Тип про-мяна
а) До десетократно нарастване в сравнение с първоначалната големина на партидата, одобрена при получаване на разрешението за употреба	1, 2, 3, 4	1,2	IA
б) Намалване големината на партидата	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
в) Над десетократно увеличаване в сравнение с първоначалната големина на партидата, одобрена при получаване на разрешението за употреба	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB

Условия:

1. Всички промени на методите за производство са само необходимите за увеличаване големината на партидата, напр. използване на различно по размери оборудване.

2. Трябва да има резултати от изпитванията съгласно спецификациите на най-малко две партии с предлаганата големина.

3. Активното вещество не е биологично вещество.

4. Промяната не влияе върху възпроизводимостта на процеса.

5. Промяната не е вследствие на неочаквани обстоятелства, възникнали при производството, или поради проблеми, свързани със стабилността.

Документация:

1. Съответният преработен раздел 3.2.S на модул 3.

2. Номера на изпитваните партии с предлаганата големина.

3. Резултати от анализ (в сравнителен табличен вид) на най-малко по една производствена партида, произведени с досегашната и предлаганата големина. Резултатите от изпитванията на следващите две пълни

производствени партии трябва да бъдат на разположение при поискване и да бъде съобщено от притежателя на разрешението за употреба, ако не съответстват на спецификацията (с конкретно предложение за действие).

4. Копие на одобрените спецификации на активното вещество (и на междинните продукти, ако е приложимо).

12. Промяна в спецификацията на активно вещество или на изходен материал/междинен продукт/реактив, използвани при производствения процес на активното вещество	Условия	Документация	Тип промяна
а) Стесняване на границите в спецификацията	1, 2, 3 2, 3	1, 2 1, 2	IA IB
б) Добавяне на нов показател за изпитване в спецификация на:			
1. активно вещество	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. изходен материал/междинен продукт/реактив, използвани при производствения процес на активното вещество	2, 4	1, 2, 3, 4	IB

Условия:

1. Промяната не е вследствие на задължение от предишни оценявания да се преразгледат границите в спецификацията (напр. направено по време на процедура за разрешаване за употреба или за промяна тип II).

2. Промяната не е вследствие на неочаквани обстоятелства, възникнали при производството.

3. Всяка промяна трябва да е в интервала на настоящите одобрени граници.

4. При новия метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

5. Активното вещество не е биологично вещество.

Документация:

1. Съответният преработен раздел 3.2.S на модул 3.

2. Сравнителна таблица на настоящите и предлаганите спецификации.

3. Подробно описание на всеки нов аналитичен метод и данни от валидирането му.

4. Резултати от изпитвания на две производствени партии на съответното вещество по всички показатели, включени в новата спецификация.

5. Когато е необходимо, сравняване на данните от профила на разтваряне на крайния продукт от най-малко една пилотна партия, съдържаща активното вещество, в съответствие с настоящата и предлаганата спецификация.

За растителни лекарствени продукти могат да бъдат достатъчни сравнителни данни от изпитването за разпадаемост.

6. Обосновка да не бъдат приложени резултатите от ново изпитване за биоеквивалентност в съответствие с актуалното "Ръководство за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата, ако е необходимо.

13. Промяна в методика за изпитване на активно вещество или на изходен материал/междинен продукт/реактив, използвани при производствения процес на активното вещество	Условия	Документация	Тип промяна
а) Малки промени в одобрена методика за изпитване	1, 2, 3, 5	1	IA
б) Други промени в методика за изпитване, включително замяна или добавяне на друга методика за изпитване	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Условия:

1. Методът за анализ трябва да остане същият (напр. промяна в дължината или температурата на колоната, но не различен тип колона или метод); не се откриват нови примеси.

2. Проведени са били подходящи изпитвания за (ре)валидиране съгласно съответните ръководства.

3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата методика за изпитване е най-малко равностойна на предишната.

4. При новия метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

5. Активното вещество, изходният материал, междинният продукт или реактив не е биологично вещество.

Документация:

1. Съответните преработени части на раздел 3.2.S на модул 3, съдържащи описание на аналитичната методика, обобщение на данните от валидирането, преработена спецификация за примеси (ако е приложимо), съответно преработени раздели 3.2.S.7 и 3.2.P.8 на модул 3 (ако е приложимо)

2. Сравнителни резултати от валидиране, доказващи, че настоящото и предлаганото изпитване са еквивалентни.

14. Промяна в производителя на активно вещество или на изходен материал/междинен продукт/реактив, използвани при производствения процес на активното вещество, когато няма сертификат за съответствие на Европейската фармакопея	Условия	Документация	Тип промяна
а) Промяна в мястото на производство на вече одобрен производител (замяна или добавяне)	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ
б) Нов производител (замяна или добавяне)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ

Условия:

1. Спецификациите (включително контролът по време на производство, методите за анализ на всички материали), методът на приготвяне (включително големината на партидата) и подробният път на синтез са еднакви с вече одобрените.

2. Когато в процеса се използват материали от човешки и животински произход, производителят не трябва да използва нов доставчик, от когото се изисква оценка за вирусна безопасност или доказателства за съответствие с актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата.

3. Настоящият или новият производител не използва досие на активното вещество (ASMF/DMF).

4. Промяната не се отнася за лекарствен продукт, съдържащ биологично активно вещество.

Документация:

1. Преработената/ите страница/и на раздел 3.2.S.2 и 3.2.S.7 на модул 3 (ако е приложимо).

2. Декларация от притежателя на разрешението за употреба, че схемата на синтез (или в случай на растителни лекарствени продукти, където е приложимо - методът на приготвяне, географският източник, производството на растителното вещество и схемата на производство), процедурите по контрола на качеството и спецификациите на активното вещество и на изходните материали/реагенти/междинни продукти в производствения процес на активното вещество (ако е приложимо) са същите като вече одобрените.

3. TSE сертификат за съответствие на Европейската фармакопея за всеки нов източник на материал или където е приложимо - документирано доказателство, че специфичният източник на TSE рисковия материал е бил предварително оценен от компетентен орган и резултатът показва съответствие с

актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата. Информацията трябва да съдържа: име на производителя, биологичния вид и тъканите, от които се произвежда материалът, от коя страна произхожда животинският източник, неговата употреба и има ли разрешение за употреба в други страни.

4. Резултати от анализ (в сравнителен табличен вид) на най-малко две партиди (най-малко пилотни) на активното вещество от настоящите и предлаганите производители/места на производство.

5. Заявлението за промяна трябва ясно да описва "настоящите" и "предлаганите" производители на крайния продукт съгласно изискванията в заявлението.

6. Декларация от квалифицираното лице на всеки от притежателите на разрешение за производство (изброени в заявлението), които използват активното вещество като изходен материал, както и декларация от квалифицираното лице на всеки от притежателите на разрешение за производство (изброени в заявлението), отговорно за освобождаване на партидите. В декларациите се заявява, че съответните производители, посочени в заявлението, работят в съответствие с подробните ръководства за ДПП на активни вещества.

15. Предоставяне на нов или подновен сертификат за съответствие на Европейската фармакопея за активно вещество или за изходен материал/междинен продукт/реактив, използвани при производствения процес на активното вещество	Условия	Документация	Тип промяна
а) От вече одобрен производител	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
б) От нов производител (замяна или добавяне)			
1. стерилно вещество	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
2. други вещества	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA

Условия:

1. Спецификациите при освобождаване и за срока на годност на крайния продукт остават същите.

2. Не са променени допълнителните спецификации (към Европейската фармакопея) за примеси или за изисквания към веществото, специфични за продукта (напр. профил на размерите на частиците, полиморфна форма), ако са приложими.

3. Активното вещество ще бъде изпитвано непосредствено преди употреба, ако в сертификата за съответствие на Европейската фармакопея не е посочен период за повторно изпитване или не са предоставени данни за потвърждаване на периода.

4. При производствения процес на активното вещество, изходния материал/реактив/междинен продукт не се използват материали от човешки или животински произход, за които се изисква оценка на данните от изпитванията за вирусна безопасност.

Документация:

1. Копие от актуалния (осъвременен) сертификат за съответствие с Европейската фармакопея.

2. Преработена/и страница/и в раздел 3.2.S.2.1 и 3.2.S.7 на модул 3, ако е приложимо.

3. Където е приложимо, документ с информация за всеки материал, попадащ в обсега на актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата, включително тези, които се използват при производството на активното вещество. Информацията трябва да съдържа: име на производителя, биологичния вид и тъканите, от които се произвежда материалът, от коя страна произхожда животинският източник и неговата употреба.

4. Заявлението за промяна трябва ясно да описва "настоящите" и "предлаганите" производители на крайния продукт съгласно изискванията в заявлението.

5. Декларация от квалифицираното лице на всеки от притежателите на разрешение за производство (изброени в заявлението), които използват активното вещество като изходен материал, както и декларация от квалифицираното лице на всеки от притежателите на разрешение за производство (изброени в заявлението), отговорно за освобождаване на партидите. В декларациите се заявява, че съответните производители, посочени в заявлението, работят в съответствие с подробните ръководства за ДПП на активни вещества.

Забележка. Препратката към непроменените спецификации за примеси в условие № 2, ако е приложимо, трябва да се отнесе към новите допълнителни примеси. В промяна 10, отнасяща се за малки промени в процеса на производство на активното вещество, условие № 1 приема, че няма изменение в качествения и количествения профил на примесите или във физикохимичните свойства. В промяна 12, отнасяща се до изменение в спецификацията на активното вещество, се допуска стесняване на границите в спецификацията или добавяне на нови показатели за изпитване. Едно от условията тези промени да бъдат определени като тип I е, че промяната не е в резултат от неочаквани

обстоятелства, възникнали при производството. Условието на тези промени трябва да бъдат взети предвид при изпълнение на условията на промяна 15.

16. Предоставяне на нов или подновен TSE сертификат за съответствие на Европейската фармакопея за активно вещество или за изходен материал/междинен продукт/реактив, използвани в производствения процес на активното вещество при одобрен производител и одобрен производствен процес	Условия	Документация	Тип промяна
	няма	1,2,3	IA

Условия:

Няма

Документация:

1. Копие от актуалния (осъвременен) TSE сертификат за съответствие с Европейската фармакопея.

2. Преработена/и страница/и на раздел 3.2.S на модул 3.

3. Документ с информация за всеки материал, попадащ в обсега на актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата, включително тези, които се използват при производството на активното вещество. Информацията трябва да съдържа: име на производителя, биологичния вид и тъканите, от които се произвежда материалът, от коя страна произхожда животинският източник и неговата употреба.

17. Промяна във:	Условия	Документация	Тип промяна
а) периода за повторно изпитване на активното вещество	1, 2, 3	1, 2	IB
б) условията за съхранение на активното вещество	1,2	1, 2	IB

Условия:

1. Изследванията за стабилност са били проведени съгласно настоящия одобрен протокол. Изследванията трябва да покажат, че веществото все още отговаря на изискванията на съответната съгласувана спецификация.

2. Промяната не е вследствие на неочаквани обстоятелства, възникнали при производството, или поради проблеми, свързани със стабилността.

3. Активното вещество не е биологично вещество.

Документация:

1. Съответните преработени части на раздел 3.2.S.7 на модул 3 трябва да съдържат резултати от подходящи изпитвания за стабилност в реално време; те трябва да са проведени в съответствие с ръководството за изпитвания за стабилност на най-малко две (три за биологични лекарствени продукти) пилотни или производствени партии на активното вещество в разрешената опаковъчен материал и да обхващат предлагания срок на повторно изпитване или предлаганите условия на съхранение.

2. Копие на одобрената спецификация на активното вещество.

18. Замяна на помощно вещество с подобно помощно вещество	Условия	Документация	Тип промяна
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	ІБ

Условия:

1. Същите функционални характеристики на помощното вещество.

2. Профилът на разтваряне (dissolution) от новия продукт, определен на най-малко две пилотни партии, е сравним с този на стария продукт (няма значими различия по отношение на сравнимостта съгласно "Ръководството за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата). При растителни лекарствени продукти, където изпитването за разтваряне може да е неприложимо, времето за разпадаемост на новия продукт трябва да е сравнимо с това на стария продукт.

3. За новото помощно вещество не са използвани материали от човешки или животински произход, за които се изискват данни за вирусна безопасност.

4. Не се отнася за лекарствени продукти, съдържащи биологично активно вещество.

5. Започнали са изпитвания за стабилност съгласно съответните ръководства на най-малко две пилотни или производствени партии, заявителят разполага със задоволителни данни за стабилност за най-малко три месеца и има уверение, че тези изпитвания ще бъдат завършени. Данните ще бъдат незабавно предоставени на регулаторните органи, ако не отговарят на границите в спецификациите или е възможно да не отговорят в края на одобрения срок на годност (с конкретно предложение за действие).

Документация:

1. Преработени страници на раздели 3.2.P.1, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.S.7, 3.2.P.5.1 и 3.2.P.8 на модул 3.

2. Обосновка на промяната/избора на помощните съставки чрез необходимо фармацевтично разработване (съдържаща данни за стабилност и антимикробен консервант, ако е приложимо).

3. За твърди лекарствени форми - сравнителни данни от профила на разтваряне (dissolution) на най-малко по две пилотни партии на крайния продукт с новия и стария състав. За растителни лекарствени продукти могат да бъдат приемливи сравнителни данни от изпитване за разпадаемост.

4. Обосновка да не бъдат представени нови резултати от изпитване за биоеквивалентност в съответствие с "Ръководството за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата.

5. TSE сертификат за съответствие с Европейската фармакопея за всяка нова съставка, получена от животно, възприемчиво на TSE риск, или където е приложимо - документирано доказателство, че специфичният източник на TSE рисковия материал е бил предварително оценен от компетентен орган и резултатът показва съответствие с актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата. Информацията трябва да съдържа: име на производителя, биологичния вид и тъканите, от които се произвежда материалът, от коя страна произхожда животинският източник, неговата употреба и доказателства за предишно разрешаване за употреба в други държави.

6. Данни, доказващи, че новото помощно вещество не пречи за провеждане на методика за изпитване, включена в спецификацията на крайния продукт (ако е необходимо).

7. Номерата на партидите, използвани при изпитването за стабилност, трябва да бъдат посочени.

19. Промяна в спецификация на помощно вещество	Усло- вия	Доку- мен- тация	Тип про- мяна
а) стесняване на границите в спецификацията	1, 2, 3	1,2	IA
	2, 3	1, 2	IB
б) добавяне на нов показател за изпитване в спецификацията		1, 2, 3,	
	2, 4, 5	4, 5, 6	IB

Условия:

1. Промяната не е вследствие на задължение от предишни оценявания (напр. направени по време на процедурите за разрешаване за употреба или за промяна тип II).

2. Промяната не трябва да е вследствие на неочаквани обстоятелства,

възникнали при производството.

3. Всяка промяна трябва да е в интервала на актуално одобрените граници.

4. При новия метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

5. Промяната не се отнася за адюванти на ваксини или за биологично помощно вещество.

Документация:

1. Съответният преработен раздел 3.2.P.4 на модул 3.

2. Сравнителна таблица на настоящите и предлаганите спецификации.

3. Подробно описание на всеки нов аналитичен метод и обобщение на резултатите от валидирането.

4. Резултати от анализ на две производствени партии по всички показатели на новата спецификация.

5. Където е необходимо, сравнителни данни от профила на разтваряне на най-малко една пилотна партида на крайния продукт, съдържаща помощното вещество, в съответствие с настоящата и предлаганата спецификация. За растителни лекарствени продукти могат да бъдат достатъчни сравнителни данни от изпитване за разпадаемост.

6. Обосновка да не бъдат представени нови резултати от изпитване за биоеквивалентност в съответствие с "Ръководство за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата, ако е приложимо.

20. Промяна в методика за изпитване на помощно вещество:	Условия	Документация	Тип промяна
а) малки промени в одобрената методика за изпитване	1, 2, 3, 5	1	IA
б) малки промени в одобрената методика за изпитване при биологично помощно вещество	1, 2, 3	1,2	IB
в) други промени в методика за изпитване, включително замяна на одобрената с нова методика за изпитване	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Условия:

1. Методът за анализ трябва да остане същият (напр. промяна в дължината или температурата на колоната, но не различен метод или тип колона); не се откриват нови примеси.

2. Проведени са били подходящи изпитвания за (ре)валидиране съгласно съответните ръководства.

3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата методика за изпитване е поне еквивалентна на предишната.

4. При новия метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

5. Веществото не е биологично помощно вещество.

Документация:

1. Съответните преработени раздели 3.2.P.4 на модул 3, които съдържат описание на аналитичния метод, обобщение на резултатите от валидирането, променени спецификации на примеси (ако е приложимо); съответните преработени части на раздел 3.2.P.8 на модул 3, ако е приложимо.

2. Сравнителни резултати от валидиране, показващи, че настоящото и предлаганото изпитване са равностойни.

21. Предоставяне на нов или подновен сертификат за съответствие на Европейската фармакопея за помощно вещество	Условия	Документация	Тип промяна
а) от вече одобрен производител	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
б) от нов производител (замяна или добавяне)			
1. Стерилно вещество	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
2. Други вещества	1, 2, 3	1, 2, 3	IA

Условия:

1. Спецификациите при освобождаване и в края на срока на годност на крайния продукт остават същите.

2. Не са променени допълнителните спецификации (към Европейската фармакопея) за специфични изисквания към продукта (напр. профили на размерите на частиците, полиморфна форма), ако са приложими.

3. При производствения процес на помощното вещество не се използват материали от човешки или животински произход, за които се изискват данни за оценка на вирусната безопасност.

Документация:

1. Копие от актуалния (осъвременен) сертификат за съответствие с Европейската фармакопея.

2. Преработената/ите страница/и от раздел 3.2.P.4 на модул 3.

3. Където е приложимо, документ с информация за всеки материал, попадащ в обсега на актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата, включително тези, които се използват при производството на помощното вещество. Информацията трябва да съдържа: име на производителя, биологичния вид и тъканите, от които се произвежда материалът, от коя страна произхожда животинският източник и неговата употреба.

22. Предоставяне на нов или под-новен TSE сертификат за съответствие на Европейската фармакопея за помощно вещество от вече одобрен производител или от нов производител (замяна или добавяне)	Условия	Документация	Тип промяна
	няма	1, 2, 3	IA

Условия:

Няма

Документация:

1. Копие от актуалния (осъвременен) TSE сертификат за съответствие с Европейската фармакопея.

2. Преработената/ите страница/и на раздели 3.2.P.4 и 3.2.A.3 на модул 3.

3. Документ с информация за всеки материал, попадащ в обсега на актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата, включително тези, които се използват при производството на помощното вещество. Информацията трябва да съдържа: име на производителя, биологичния вид и тъканите, от които се произвежда материалът, от коя страна произхожда животинският източник и неговата употреба.

23. Замяна на източник на помощно вещество или на реагент, който носи TSE риск, с растителен или синтетичен материал	Условия	Документация	Тип промяна
а) Помощно вещество или реагент, използван при производството на биологично активно вещество или при производството на краен продукт, съдържащ биологично активно вещество	1	1, 2	IB
б) Други случаи	1	1	IA

Условия:

1. Спецификациите при освобождаване и в края на срока на годност на помощното вещество и на крайния продукт остават същите.

Документация:

1. Декларация от производителя на материала, че той е изцяло от растителен или синтетичен произход.

2. Изследване равностойността на материала и влиянието му върху производството на крайния материал.

24. Промяна в синтеза или в до- бива на нефармакопейно по- мощно вещество (когато е описан в досието)	Усло- вия	Доку- мен- тация	Тип про- мяна
	1, 2	1, 2, 3, 4	ІБ

Условия:

1. Спецификациите не се повлияват неблагоприятно; няма промяна в качествения или количествения профил на примесите или във физикохимичните свойства.

2. Помощното вещество не е биологично вещество.

Документация:

1. Съответните преработени части на раздел 3.2.Р.4 на модул 3.

2. Резултати от анализ (в сравнителен табличен вид) на най-малко по две партиди (поне пилотни) от помощното вещество, произведено съгласно стария и новия процес.

3. Ако е необходимо, сравнителни данни от профила на разтваряне на най-малко две партиди (най-малко пилотни) на крайния продукт. За растителни лекарствени продукти могат да бъдат достатъчни сравнителни данни от изпитване за разпадаемост.

4. Копие от одобрените и новите (ако е приложимо) спецификации на помощното вещество.

25. Промяна за съответствие с изискванията на Европейската фармакопея или на национална фармакопея на страна членка	Усло- вия	Доку- мен- тация	Тип про- мяна
---	-----------	------------------	---------------

а) Промяна в спецификация- та(ите) на вещество, което преди не се е съдържало в Европейската фармакопея, за да отговаря на Европей- ската фармакопея или на на- ционална фармакопея на държава членка

1. Активно вещество	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ
2. Помощно вещество	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	ІБ

б) Промяна за съответствие с

обновена монография на Европейската фармакопея или на национална фармакопея на страна членка

1. Активно вещество	1,2	1,2	IA
2. Помощно вещество	1,2	1,2	IA

Условия:

1. Промяната е направена единствено, за да отговаря на фармакопеята.
2. Не са променени допълнителните спецификации (към Европейската фармакопея) за изисквания към веществото, специфични за продукта (напр. профил на размерите на частиците, полиморфна форма), ако е приложимо.

Документация:

1. Съответните преработени раздели 3.2.S и 3.2.P.4 на модул 3.
2. Сравнителна таблица на настоящите и предлаганите спецификации.
3. Резултати от анализ на две производствени партии на съответното вещество по всички показатели в новата спецификация.
4. Данни, доказващи, че монографията е подходяща за контрол на веществото, напр. сравнение на потенциалните примеси с описаните в раздел "Примеси" на монографията.
5. Където е необходимо, данни от анализ на партии (в сравнителен табличен вид) на две производствени партии на крайния продукт, съдържащи вещество, отговарящо на настоящата и предлаганата спецификация, и допълнително, ако е необходимо, резултати от сравнителния профил на разтваряне (dissolution) на крайния продукт за най-малко една пилотна партида. За растителни лекарствени продукти могат да бъдат приемливи сравнителни данни от изпитване за разпадаемост.
6. За биологични лекарствени продукти се изисква доказване на възпроизводимостта на качеството и на производствения процес.

26. Промяна в спецификациите на първичната опаковка на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
(а) Стесняване на границите в спецификациите	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
(б) Добавяне на нов показател за изпитване	2, 4	1, 2, 3, 4	IB

Условия:

1. Промяната не е вследствие на задължение от предишни оценявания да се преразгледат границите в спецификацията (напр. направени по време на процедурата за разрешаване за употреба или за промяна тип II).
2. Промяната не е вследствие на неочаквани обстоятелства, възникнали по време на производството.
3. Всяка промяна трябва да бъде в интервала на вече одобрените граници.
4. При нов метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника

или стандартна техника по нов начин.

Документация:

1. Съответният преработен раздел 3.2.P.7 на модул 3.
2. Сравнителна таблица на настоящите и предлаганите спецификации.
3. Подробно описание на всеки нов аналитичен метод и данни от неговото валидиране.
4. Данни от анализ на две партии по всички изпитвания в новата спецификация.

27. Промяна в методика за изпитване на първичната опаковка на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
а) Малка промяна в одобрена методика за изпитване	1, 2, 3	1	IA
б) Други промени в методика за изпитване, включително замяна или добавяне на методика за изпитване	2, 3, 4	1, 2	IB

Условия:

1. Методът за анализ трябва да остане същият (например промяна в дължината или температурата на колоната, но не различен тип колона или метод).
2. Извършени са подходящи изпитвания за (ре)валидиране съгласно съответните изисквания.
3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата методика за изпитване е поне равностойна на предишната.
4. При новия метод за изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

Документация:

1. Съответните преработени части на раздел 3.2.P.7 на модул 3, които съдържат описание на новата аналитична методика и обобщение на данните от нейното валидиране.
2. Сравнителни резултати от валидиране, показващи, че настоящото и предлаганото изпитване са равностойни.

28. Промяна в някоя част на (първичния) опаковъчен материал, която не е в контакт със съдържимото на крайния продукт (напр. цвят на пластмасовата капачка над обкатката, пръстеновиден цветен код на ампулата, промяна в предпазителя на иглата (използвана различна пластмаса)	Условия	Документация	Тип промяна
	1	1	IA

Условия:

1. Промяната не засяга основна част на опаковъчния материал, което да окаже влияние върху точното дозиране, употребата, безопасността или стабилността на крайния продукт.

Документация:

1. Съответните преработени части на раздел 3.2.P.7 на модул 3.
2. Проба от крайния продукт.

29. Промяна в качествения и/или количествения състав на първичния опаковъчен материал	Условия	Документация	Тип промяна
(а) Полутвърди и течни лекарствени форми	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	ІБ
(б) Всички други лекарствени форми	1, 2, 3, 4	1, 4, 5	ІА
	1, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	ІБ

Условия:

1. Лекарственият продукт не е биологичен или стерилен продукт.
2. Промяната засяга само същия тип опаковка и материал (напр. замяна на блистер с блистер).
3. Предложеният опаковъчен материал трябва да бъде поне равностоен на одобрения по отношение на свързаните с него свойства.
4. Започнали са изпитвания за стабилност съгласно съответните ръководства на поне две пилотни или производствени партии и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилност за най-малко три месеца. Трябва да се даде потвърждение, че тези проучвания ще бъдат завършени и данните ще бъдат незабавно предоставени на регулаторните органи, ако не отговарят на границите в спецификациите или е възможно да не отговарят в края на одобрения срок на годност (с конкретно предложение за действие).

Документация:

1. Съответните преработени части на раздели 3.2.P.1, 3.2.P.7 и 3.2.P.8 на модул 3.
2. Подходящи данни за новата опаковка (напр. сравнителни резултати за пропускливост по отношение на O₂, CO₂, влага).
3. Трябва да бъдат представени доказателства за отсъствие на взаимодействие между съдържимото и опаковъчния материал (напр. не се наблюдава преминаване на компоненти на предлагания материал в съдържимото и загуба на съставки на продукта поради преминаване в опаковката).
4. Партидните номера на партидите, използвани при изпитванията за стабилност, трябва да бъдат посочени.
5. Сравнение на настоящите и предлаганите спецификации, ако е приложимо.
6. Проби от крайния продукт.

30. Промяна (замяна, добавяне или отпадане) на доставчик на елементи на опаковките или на изделията (когато са споменати в досието); инхалаторните камери за дозирани инхалатори се изключват	Условия	Документация	Тип промяна
(а) Отпадане на доставчик	1	1	IA
(б) Замяна или добавяне на доставчик	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IB

Условия:

1. Не отпада опаковъчен елемент или изделие.
2. Качественият и количественият състав на елементите на опаковката/изделието остават същите.
3. Спецификациите и методите за качествен контрол са поне равностойни.
4. Методите и условията за стерилизация остават същите, ако са налични.

Документация:

1. Съответният преработен раздел 3.2.P.7 на модул 3.
2. За медицински изделия към лекарствени продукти за хуманната медицина е необходимо доказателство за СЕ марка.
3. Сравнение на настоящите и предлаганите спецификации, ако е приложимо.

31. Промяна в изпитванията или границите, прилагани в контрола по време на производството на продукта	Условия	Документация	Тип промяна
(а) Стесняване на границите	1,2,3 2,3	1,2 1,2	IA IB
(б) Добавяне на нови изпитвания и граници	2,4	1,2,3,4	IB

Условия:

1. Промяната не е вследствие на задължение от предишни оценявания (например направени по време на процедура за разрешаване за употреба или за промяна тип II).
2. Промяната не трябва да бъде вследствие на неочаквани обстоятелства, възникнали по време на производство, или поради проблеми със стабилността.
3. Всяка промяна трябва да бъде в интервала на вече одобрените граници.
4. При нов метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

Документация:

1. Преработен раздел 3.2.P.3 и 3.2.P.5 на модул 3.
2. Сравнителна таблица на настоящите и предлаганите спецификации.

3. Подробно описание на всеки нов аналитичен метод и данни от неговото валидиране.

4. Данни от анализ на две (три за биологични лекарствени продукти) производствени партии по всички изпитвания на новата спецификация.

32. Промяна в големината на партидата на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
(а) До десетократно нарастване в сравнение с първоначалната големина на партидата, одобрена при получаване на разрешението за употреба	1, 2, 3, 4, 5	1,4	IA
(б) Намаляване на големината на партидата до 10 пъти	1, 2, 3, 4, 5, 6	1,4	IA
(в) Други обстоятелства	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB

Условия:

1. Промяната не оказва влияние върху възпроизводимостта и/или постоянството в качеството на продукта.

2. Промяната се отнася само за стандартните перорални лекарствени форми с незабавено освобождаване и нестерилните течни форми.

3. Всички промени в производствения метод и/или в контрола по време на производство са само онези, наложени от промяната в големината на партидата, напр. използване на оборудване с различни размери.

4. Схемата на валидиране е налична или е било проведено успешно валидиране на производството съгласно настоящия протокол, с най-малко три партии с предлаганата нова големина на партидата, според съответните изисквания.

5. Не се отнася за лекарствен продукт, съдържащ биологично активно вещество.

6. Промяната не трябва да е вследствие на неочаквани обстоятелства, възникнали по време на производството, или поради проблеми със стабилността.

7. Започнали са изследвания за стабилност съгласно съответните ръководства на най-малко две пилотни или производствени партии и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилност за най-малко три месеца. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат завършени и данните ще бъдат незабавно предоставени на регулаторните органи, ако не отговарят на спецификациите или е възможно да не отговарят в края на одобрения срок на годност (с конкретно предложение за действие).

Документация:

1. Преработен раздел 3.2.Р.3 на модул 3.

2. Данни от анализ (в сравнителен табличен вид) на най-малко една производствена партида, произведена с досега одобрената и предлаганата

големина. Резултатите от изпитванията на следващите две пълни производствени партии трябва да са на разположение в случай на поискване и да бъдат предоставени от притежателя на разрешението за употреба в случай, че са извън спецификацията (с конкретно предложение за действие).

3. Копие от одобрените спецификации при освобождаване и в срока на годност.

4. Трябва да бъдат представени номерата на партидите (i 3), използвани при валидирането, или протокол (схема) от валидирането.

5. Представят се партидните номера на партидите, използвани при изпитванията за стабилност.

33. Малка промяна в производството на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	ІБ

Условия:

1. Принципът на производство остава същият.

2. Новият процес трябва да доведе до продукт със същото качество, безопасност и ефективност.

3. Лекарственият продукт не съдържа биологично активно вещество.

4. В случай на промяна в стерилизационния процес тя е само за привеждане в съответствие със стандартния фармакопееен цикъл.

5. Започнали са изследвания за стабилност съгласно съответните ръководства на най-малко една пилотна или промишлена партида и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилност за най-малко три месеца. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат завършени и данните ще бъдат незабавно предоставени на регулаторните органи, ако не отговарят на спецификациите или е възможно да не отговарят в края на одобрения срок на годност (с конкретно предложение за действие).

Документация:

1. Преработен раздел 3.2.Р.3 на модул 3

2. За полутвърди и течни лекарствени форми, в които активното вещество присъства в неразтворена форма: необходимо валидиране на промяната, включващо микроскопско представяне на частиците, за да се провери за видими промени в морфологията; сравнителни данни за разпределението по размер на частиците, получени чрез подходящ метод.

3. За твърди лекарствени форми: резултати от изпитвания за профил на разтваряне на една представителна производствена партида и сравнителни данни от изпитвания на последните три партии, произведени по предишния производствен процес; резултатите от изпитванията на следващите две пълни производствени партии трябва да са на разположение в случай на поискване и да бъдат предоставени от притежателя на разрешението за употреба, ако не отговарят на спецификацията (с конкретно предложение за действие). За растителни лекарствени продукти могат да бъдат приемливи сравнителни данни от изпитване за разпадаемост.

4. Обосновка да не бъдат представени нови резултати от изпитване за биоеквивалентност в съответствие с ръководството за изследване на бионаличност и биоеквивалентност.

5. В случай на промяна на стерилизационния процес трябва да бъдат представени данни за валидирането му.

6. Копие от одобрените спецификации при освобождаване и в срока на годност.

7. Резултати от анализ (в сравнителен табличен вид) на най-малко по една производствена партида, произведена с досега одобрения и предлагания производствен процес. Резултатите от изпитванията на следващите две пълни производствени партии трябва да са на разположение в случай на поискване и да бъдат предоставени от притежателя на разрешението за употреба, ако не отговарят на спецификацията (с конкретно предложение за действие).

8. Партидните номера на партидите, използвани при изпитванията за стабилност, трябва да бъдат посочени.

34. Промяна в системата за оцветяване или за ароматизиране, използвана за крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
(а) Намаляване на количеството или отпадане на една или повече съставки на:			
1. Системата за оцветяване	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
2. Системата за ароматизиране	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
(б) Увеличаване на количеството, добавяне или замяна на една или повече съставки на:			
1. Системата за оцветяване	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IB
2. Системата за ароматизиране	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IB

Условия:

1. Няма промяна във функционалните характеристики на лекарствената форма, напр. времето за разпадане, профила на разтваряне.

2. Всяка малка корекция в състава за запазване на общата маса трябва да се направи с помощно вещество, което се съдържа в най-голямо количество в крайния продукт.

3. Спецификацията на крайния продукт е била обновена само по отношение на външния вид/мириса/ вкуса и ако е необходимо, с отпадане или добавяне на изпитване за идентичност.

4. Започнали са изследвания за стабилност (дългосрочни и ускорени) съгласно съответните ръководства на най-малко две пилотни или

производствени партии и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилност за най-малко три месеца. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат завършени и данните ще бъдат незабавно предоставени на регулаторните органи, ако не отговарят на спецификациите или е възможно да не отговарят в края на одобрения срок на годност (с конкретно предложение за действие). Допълнително, където е необходимо, трябва да бъдат проведени изпитвания за фотостабилност.

5. Всеки нов оцветител трябва да се съдържа в списъка на оцветителите в приложение 3.

6. Всяка нова съставка не трябва да включва употреба на материали от човешки или животински произход, за които се изисква оценка на данни за вирусна безопасност или съответствие с актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата.

Документация:

1. Преработени страници на раздели 3.2.P.1, 3.2.P.2, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.5.1, 3.2.P.5.2 и 3.2.P.8 на модул 3 (ако е необходимо, когато е променен срокът на годност).

2. Партидните номера на партидите, използвани при изпитванията за стабилност, трябва да бъдат посочени.

3. Проба от новия продукт.

4. TSE сертификат за съответствие с Европейската фармакопея за всеки нов източник на материал от животно, възприемчиво на TSE риск, или където е приложимо - документирано доказателство, че специфичният източник на TSE рисковия материал е бил предварително оценен от компетентен орган и резултатът показва съответствие с актуалното "Ръководство относно Свеждане до минимум на риска от пренасяне на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти за хуманната и ветеринарната медицина" на Европейската агенция по лекарствата. Информацията трябва да съдържа: име на производителя, биологичния вид и тъканите, от които се произвежда материалът, от коя страна произхожда животинският източник и неговата употреба.

5. Резултати, доказващи, че новото помощно вещество не пречи на някой от включените в спецификацията на крайния продукт методи, ако е необходимо.

35. Промяна в масата на таблетното покритие или в масата на капсулната обвивка	Усло- вия	Доку- мен- тация	Тип про- мяна
а) Перорални лекарствени форми с незабавено освобождаване	1, 3, 4	1, 4	IA
б) Стомашноустойчиви, с изменено или с удълже-			

но освобождаване ле- карствени форми	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	ІБ
---	---------------	---------------	----

Условия:

1. Профилът на разтваряне от новия продукт, определен върху най-малко две пилотни партии, е сравним със стария. За растителни лекарствени продукти, където изпитванията за разтворимост може да са неприложими, времето за разпадане на новия продукт трябва да е сравнимо с времето на стария продукт.

2. Покритието не е критичен фактор за механизма на освобождаване.

3. Спецификацията на крайния продукт е била обновена само по отношение на масата и размерите, ако е приложимо.

4. Започнали са изследвания за стабилност съгласно съответните ръководства на най-малко две пилотни или производствени партии и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилност за най-малко три месеца. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат завършени и данните ще бъдат незабавно предоставени на регулаторните органи, ако не отговарят на спецификациите или е възможно да не отговарят в края на одобрения срок на годност (с конкретно предложение за действие).

Документация:

1. Преработени страници на раздели 3.2.P.1, 3.2.P.3 и 3.2.P.5.1 на модул 3.

2. Сравнителни данни от изпитване за разтваряне (dissolution) на най-малко по две пилотни партии с настоящия и с новия състав (не се наблюдава значима разлика в данните съгласно "Ръководството за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата. За растителни лекарствени продукти могат да бъдат приемливи сравнителни данни от изпитване за разпадаемост.

3. Обосновка да не бъдат представени нови резултати от изпитване за биоеквивалентност в съответствие с "Ръководството за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата.

4. Партидните номера на партидите, използвани при изпитванията за стабилност, трябва да бъдат посочени.

36. Промяна във формата или размерите на опаковката или капачката	Усло- вия	Доку- мен- тация	Тип про- мяна
(а) Стерилни лекарствени форми и биологични ле- карствени продукти	1, 2, 3	1, 2, 3	ІБ
(б) Други лекарствени форми	1, 2, 3	1, 2, 3	ІА

Условия:

1. Няма промяна в качествения и количествения състав на опаковката.

2. Промяната не засяга основна част на опаковъчния материал, която влияе върху дозирането, използването, безопасността или стабилността на крайния продукт.

3. В случай на промяна в парното пространство или промяна в

съотношението повърхност/обем са започнали изследвания за стабилност съгласно съответните ръководства с най-малко две пилотни (три за биологични лекарствени продукти) или производствени партии и заявителят разполага със задоволителни данни за стабилност за най-малко три месеца (шест месеца за биологични лекарствени продукти). Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат завършени и данните ще бъдат незабавно предоставени на регулаторните органи, ако не отговарят на спецификациите или е възможно да не отговарят в края на одобрения срок на годност (с конкретно предложение за действие).

Документация:

1. Преработен раздел 3.2.P.7 на модул 3 (съдържащ описание, подробен чертеж и състав на опаковката или на затварящата система).

2. Партидните номера на партидите, използвани при изпитванията за стабилност, трябва да бъдат посочени, където е приложимо.

3. Проби от новата опаковка/затваряне.

37. Промяна в спецификацията на крайния продукт	Условия	Документация	Тип промяна
(а) Стесняване на границите в спецификацията	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
(б) Добавяне на нов показател за изпитване		1, 2	
	2, 4, 5	3, 4	IB

Условия:

1. Промяната не е вследствие на задължение от предишни оценявания да се преразгледат границите в спецификацията (например направени по време на процедура за разрешаване за употреба или за промяна тип II).

2. Промяната не трябва да бъде вследствие на неочаквани обстоятелства, възникнали по време на производството.

3. Всяка промяна трябва да бъде в интервала на вече одобрените граници.

4. При новия метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

5. Процедурата за изпитване не се прилага на биологично активно или биологично помощно вещество в лекарствения продукт.

Документация:

1. Съответният преработен раздел 3.2.P.5.1 на модул 3.

2. Сравнителна таблица на настоящите и предлаганите спецификации.

3. Подробно описание на всеки нов аналитичен метод и данни от неговото валидиране.

4. Резултати от изпитвания на две производствени партии от крайния продукт по всички изпитвания в новата спецификация.

38 . Промяна в методика за изпитване на крайния	Условия	Документация	Тип про-
---	---------	--------------	----------

продукт		тация	мяна
а) Малка промяна в одобрена методика за изпитване	1, 2, 3, 4, 5	1	IA
б) Малка промяна в одобрена методика за изпитване на биологично активно или биологично помощно вещество	1, 2, 3, 4	1, 2	IB
в) Други промени в методика за изпитване, включително замяна или добавяне на методика за изпитване	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Условия:

1. Методът за анализ трябва да остане същият (например промяна в дължината или температурата на колоната, но не различен метод или тип колона).

2. Извършени са подходящи изследвания за (ре)валидиране съгласно съответните ръководства.

3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата методика за изпитване е поне равностойна на предишната методика.

4. При новия метод на изпитване не се използва нова нестандартна техника или стандартна техника по нов начин.

5. Начинът за изпитване не се прилага на биологично активно или биологично помощно вещество в лекарствения продукт.

Документация:

1. Преработен раздел 3.2.P.5.2 на модул 3, който съдържа описание на аналитичната методика, обобщение на резултатите от валидирането ѝ, променени спецификации на примеси (ако е приложимо); съответните преработени части на раздел 3.2.P.8 на модул 3 (ако е приложимо).

2. Сравнителни резултати от валидиране, показващи, че настоящото и предлаганото изпитване са равностойни.

39. Промяна или добавяне на маркировка, изпъкналост или други означения (освен делителна черта) на таблетките или маркиране на капсулите, включително замяна, или добавяне на мастило, използвано за маркиране на продукт	Условия	Документация	Тип промяна
	1, 2	1, 2	IA

Условия:

1. Не са променени спецификациите на крайния продукт при освобождаване и в срока на годност (с изключение за външния вид).

2. Всяко ново мастило трябва да бъде разрешено за фармацевтична употреба.

Документация:

1. Съответните преработени части на раздел 3.2.P.1, 3.2.P.2, 3.2.P.4 (в случай на ново мастило), 3.2.P.2.4, 3.2.P.5 на модул 3 (съдържащи подробен чертеж или писмено описание на настоящия и новия външен вид).

2. Проби от крайния продукт.

40. Промяна в размерите на таблетки, капсули, супозитории или песари без промяна в качествения или количествения състав и средната маса	Условия	Документация	Тип промяна
а) Стомашноустойчиви с изменено или с удължено освобождаване лекарствени форми и таблетки с делителна черта	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	ІВ
б) Всички други таблетки, капсули, супозитории и песари	1, 2	1, 4	ІА

Условия:

1. Профилът на разтваряне от продукта с променен състав е сравним със стария. При растителни лекарствени продукти, където изпитванията за разтваряне може да не са приложими, времето за разпадаемост на новия продукт трябва да е сравнимо със стария.

2. Не са променени спецификациите на продукта при освобождаване и в срока на годност (освен за размера).

Документация:

1. Съответните преработени части на раздел 3.2.P.3 и 3.2.P.5 на модул 3 (съдържащи подробно описание на настоящите и новите размери).

2. Сравнителни данни от изпитване за разтваряне (dissolution) от най-малко една пилотна партида с настоящите и предлаганите размери на дадената лекарствена форма (не се наблюдава значима разлика в данните съгласно "Ръководството за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата). За растителни лекарствени продукти могат да бъдат приемливи сравнителни данни от изпитване за разпадаемост.

3. Обосновка да не бъдат представени нови резултати от изпитване за биоеквивалентност в съответствие с "Ръководството за изследване на бионаличност и биоеквивалентност" на Европейската агенция по лекарствата.

4. Проби от крайния продукт.

5. Където е необходимо, трябва да бъдат представени данни от изпитвания за делимост на таблетките при освобождаване и декларация за предоставяне на такива данни в края на срока на годност.

41. Промяна на количеството на продукта в една опаковка	Условия	Документация	Тип промяна
---	---------	--------------	-------------

а) Промяна в броя единици
(таблетки, ампули и т.н.)
в опаковка

1. Промяна в рамките на вече одобрените количества в опаковка	1, 2	1, 3	IA
---	------	------	----

2. Промяна извън рамките на вече одобрените количества в опаковка	1, 2	1, 2, 3	IB
---	------	---------	----

б) Промяна в масата/обема на напълване на непарентерални многодозови продукти	1, 2	1, 2, 3	IB
---	------	---------	----

Условия:

1. Новото количество в една опаковка трябва да съответства на дозировката и продължителността на лечение в одобрената кратка характеристика на продукта.

2. Първичният опаковъчен материал остава същият.

Документация:

1. Съответните преработени части на раздели 3.2.P.1, 3.2.P.7 и 3.2.P.5 на модул 3.

2. Обосновка за новото количество в опаковката, показваща, че новото количество е в съответствие с дозовия режим и продължителността на употреба съгласно одобрената кратка характеристика на продукта.

3. Декларация, че изпитванията за стабилност ще бъдат проведени в съответствие с указанията за продукти, при които параметрите за стабилността могат да бъдат повлияни. Резултатите трябва да бъдат съобщени само ако не отговарят на спецификацията (с конкретно предложение за действие).

42. Промяна във:	Условия	Документация	Тип промяна
------------------	---------	--------------	-------------

а) Срока на годност на крайния продукт

1. Като опакован за продажба	1, 2, 3	1, 2	IB
------------------------------	---------	------	----

2. След първо отваряне	1, 2	1, 2	IB
------------------------	------	------	----

3. След разтваряне, суспендиране или разреждане	1, 2	1, 2	IB
---	------	------	----

б) Условията за съхранение на крайния продукт или на разтвори/разредения продукт	1, 2, 4	1, 2	IB
--	---------	------	----

Условия:

1. Проучванията за стабилност са били проведени според актуалния одобрен протокол. Проучванията трябва да показват, че са все още валидни съответните съгласувани спецификации.

2. Промяната не трябва да е в резултат на неочаквани обстоятелства, възникнали по време на производството, или поради проблеми със стабилността.

3. Срокът на годност не надвишава пет години.

4. Продуктът не е биологичен лекарствен продукт.

Документация:

1. Съответните преработени на части на раздел 3.2.P.8 на модул 3, които трябва да съдържат резултати от изпитвания за стабилност в реално време, проведени в съответствие с ръководството за изпитвания за стабилност на най-малко две производствени партии¹ от крайния продукт в одобрения опаковъчен материал и/или след първо отваряне или разтваряне/разреждане, ако е необходимо; където е приложимо, трябва да бъдат включени резултати от подходящи микробиологични изпитвания.

1 Допуска се да бъдат представени резултати от пилотни партии с поемане на задължение срокът на годност да бъде потвърден на производствени партии.

2. Копие от променената спецификация на крайния продукт за срока на годност и където е необходимо - спецификация след разтваряне/разреждане/суспендиране или първо отваряне.

43. Добавяне, замяна или отпадане на дозиращо устройство или изделие за прилагане, което не е неразделна част от първичната опаковка (инхалаторните камери за дозирани инхалатори се изключват)	Условия	Документация	Тип промяна
1. Добавяне или замяна	1, 2	1, 2, 4	IA
2. Отпадане	3		IB

Условия:

1. Предлагащото дозиращо устройство трябва точно да доставя изискваната доза за съответния продукт в съответствие с одобрената дозировка и трябва да има резултати от такива проучвания.

2. Новото изделие е съвместимо с лекарствения продукт.

3. И след промяната изискваната доза от лекарствения продукт може да се доставя точно.

Документация:

1. Преработени раздели 3.2.P.1 и 3.2.P.7 на модул 3 (съдържащи описание, подробен чертеж и състав на материала на изделието и доставчика, ако е необходимо).

2. Доказателство за CE марка.

3. Справка за CE маркировка за изделието, когато е приложимо, или данни, доказващи точност, прецизност и съвместимост на изделието, ако няма CE марка.

4. Проби от новото изделие.

Забележка. Промени № 44 и № 45 се отнасят за продукти за ветеринарната медицина.

САМО ЗА НАЦИОНАЛНА ПРОЦЕДУРА

46. Промяна в кратката характеристика на генеричен, след окончателно решение на Европейската комисия за арбитражна процедура на оригинален лекарствен продукт, съгласно чл. 79, ал. 1 ЗЛПХМ	Условия	Документация	Тип промяна
	1, 2	1	ИБ

Условия:

1. Предложената кратка характеристика на продукта е идентична в съответните раздели с тази, приложена към решението на Европейската комисия за арбитражна процедура на оригиналния лекарствен продукт.

2. Заявлението е подадено в рамките на 90 дни след публикуване на решението на Европейската комисия.

Документация:

1. Копие от кратката характеристика на продукта, приложено към решението на Европейската комисия по съответната арбитражна процедура.