

20180420814

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА

Врз основа на член 42 од Законот за лековите и медицинските средства („Службен весник на Република Македонија“ бр. 106/07, 88/10, 36/11, 53/11, 136/11, 11/12, 147/13, 164/13, 27/14, 43/14, 88/15, 154/15, 228/15, 7/16 и 53/16), директорот на Агенцијата за лекови и медицински средства донесе

ПРАВИЛНИК ЗА СОДРЖИНАТА НА БАРАЊЕТО/ИЗВЕСТУВАЊЕТО И НАЧИНОТ ЗА ИЗВЕСТУВАЊЕ ИЛИ ОДОБРУВАЊЕ НА ПРОМЕНИТЕ ВО ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ ИЛИ НА ВЕЌЕ ПОДНЕСЕНАТА ДОКУМЕНТАЦИЈА НА ЛЕК ШТО ИМА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ (*)

Член 1

Со овој правилник се пропишува содржината на барањето/известувањето и начинот за известување или одобрување на промените во одобрението за ставање на лек во промет или на веќе поднесената документација на лек што има одобрение за ставање во промет.

Член 2

Промените/варијациите на добиеното одобрение за ставање на лек во промет или на поднесената (прифатената) документација на лек што има одобрение за ставање во промет, согласно овој правилник се класифицираат во различни категории во зависност од ризикот по здравјето на луѓето и нивното потенцијално влијание на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот, како:

- мала варијација тип IA,
- голема варијација тип II,
- проширување на одобрението за ставање на лек во промет,
- мала варијација тип IB и
- итна мерка на ограничување од безбедносни причини.

Член 3

Одделни изрази употребени во овој правилник го имаат следното значење:

1. „Мала варијација тип IA“ е промена што има незначително влијание или не влијае во целост на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот.
2. „Голема варијација тип II“ е промена што не е проширување и која што може да има значително влијание на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот.
3. „Проширување на одобрението за ставање на лек во промет“ или само „проширување“ е варијација од член 6 од овој правилник.
4. „Мала варијација тип IB“ е промена што не е опишана ниту како мала варијација тип IA, ниту како голема варијација тип II, ниту како проширување, како и промена што не е предвидена во Насоките и условите за класификација на варијациите, а за која е добиена претходна согласност од страна на Агенцијата (тип IB непредвидена) .

* Со овој правилник се врши усогласување со Регултивата (ЕЗ) бр.1234/2008 на Комисијата од 24 ноември 2008 година за повторниот преглед на варијациите кај условите за одобрувања за ставање во промет на медицински производи за човечка употреба и ветеринарни медицински производи, CELEX бр.32008R1234 и Регултивата на Комисијата (ЕУ) бр. 712/2012 од 3 август 2012 година за изменување на Регултивата (ЕЗ) бр.1234/2008 за разгледување на промените на условите за одобренија за ставање во промет на медицински препарати за човечка употреба и на ветеринарно-медицински препарати, CELEX бр.32012R0712

5. „Итна мерка на ограничување од безбедносни причини” е промена на податоците за лекот во збирниот извештај за особините на лекот што се должат на новите сознанија за безбедна употреба на лекот.

Член 4

Како мала варијација тип IA се сметаат:

1. промена од административен карактер:

- промена на име и/или адреса на носител на одобрение за ставање на лек во промет,
- промена на име и/или адреса на производител или на добавувач на појдовна супстанција, реагенс, меѓупроизвод, ексципиент или на активна супстанција што се употребуваат во процесот на производство на готовиот производ,

2. исклучување на некое од местата на производство (вклучувајќи ги и оние за активната супстанција, меѓупроизводот или за готовиот производ, местото на пакување, производителот одговорен за пуштање на серијата во промет, како и на местата каде што се врши контролата на квалитет на серијата на лекот);

3. мали промени на веќе одобрена постапка на испитување (физичко-хемиски испитувања) каде е докажано дека ажурираната постапка е барем еквивалентна на претходната постапка на испитување, спроведени се соодветни студии на валидација и резултатите покажуваат дека ажурираната постапка на испитување е барем еквивалентна на претходната;

4. промени во спецификацијата на активната супстанција или на ексципиентот со цел усогласување со ажурираната монографија на Европската фармакопеја или други признаени фармакопеи, каде промената е направена исклучиво за усогласување со барањата на фармакопејата и каде спецификациите на готовиот производ остануваат непроменети;

5. промени на материјалот за пакување што не е во контакт со готовиот производ и што не влијае на дозирањето, употребата, безбедноста или стабилноста на лекот;

6. промени што вклучуваат стеснување на границите во спецификацијата, каде промената не произлегува од изјава на претходни проценки за ревидирање на границите во спецификацијата и не е резултат на неочекувани појави во текот на производството.

Малите варијации тип IA се поднесуваат до Агенцијата за лекови и медицински средства (во натамошниот текст: Агенцијата) најдоцна 12 месеци по нивното воведување.

По исклучок од став 2 на овој член за мали варијации тип IA е потребно известување од носителот на одобрението за ставање на лек во промет до Агенцијата веднаш по нивното воведување, а најдоцна 24 часа по воведувањето, со цел да се обезбеди континуирано следење на лекот и тие се означени како IAIN.

Член 5

Како голема варијација тип II се сметаат:

1. додавање на нова терапевтска индикација или промена на веќе постоечка;

2. значителна промена на податоците во збирниот извештај за особините на лекот поврзани со новите сознанија за лекот во делот на документацијата за квалитет, предклиника, клиника и фармаковигиланца;

3. промена надвор од опсегот на веќе одобрената спецификација, на границите или на прифатените критериуми;

4. суштинска промена во процесот на производство, формулацијата, спецификациите или на онечистувањата на активната супстанција или на готовиот производ што можат да имаат значително влијание на квалитетот, безбедноста или ефикасноста на лекот;

5. промена во процесот на производство или на местата на производство на активната супстанција за биолошки лекови;

6. воведување на нов дизајн на простор или проширување на веќе одобрениот, во согласност со релевантните европски и меѓународни научни водичи;

7. промена на активната супстанција на сезонската, пред-пандемската или пандемската вакцина против грип.

По исклучок на став 1 на овој член промената што не е опишана како „проширување” и чија класификација не е предвидена во Насоките и условите за класификација на варијациите се смета за голема варијација тип II само во случај кога тоа е побарано од страна на носителот на одобрението во образецот за известување/барање или ако од страна на Агенцијата е констатирано дека промената може да има значително влијание на квалитетот, безбедноста или ефикасноста на лекот.

Член 6

Како проширување на одобрението за ставање на лек во промет се сметаат:

1. Промена што се однесува на активна супстанција/и:

- замена на хемиска активна супстанција со различна сол, естер или дериват на активната супстанција, со ист дел на молекулот одговорен за терапевтската активност, каде особините во поглед на ефикасноста и безбедноста не се разликуваат значително;

- замена на активна супстанција со друг изомер, друга смеса на изомери, замена на смеса со изолиран изомер (на пример, замена на рацемат со единечен енантиомер) каде особините во поглед на ефикасноста и безбедноста не се разликуваат значително;

- замена на биолошка активна супстанција со друга чија структура на молекулот малку се разликува и каде особините во поглед на ефикасноста и безбедноста не се разликуваат значително, со исклучок на промени на активната супстанција на сезонската, пред-пандемската или пандемската вакцина против грип;

- промена на вектор што се употребува за производство на антиген или на промена на потеклото на материјалот, вклучувајќи и нова главна банка на клетки од друго потекло каде особините во поглед на ефикасноста и безбедноста не се разликуваат значително;

- нов лиганд или механизам на врзување кај радиофармацевтски производ каде особините во поглед на ефикасноста и безбедноста не се разликуваат значително;

- промена на растворувачот за екстракција или на соодносот на хербалната активна супстанција во хербални преработки каде особините во поглед на ефикасноста и безбедноста не се разликуваат значително.

2. Промена што се однесува на јачината, фармацевтската дозирана форма и начинот на употреба:

- промена во биорасположивоста на лекот;

- промена во фармакокинетиката, на пример промена во брзината на ослободување;

- промена или додавање на нова јачина/активност;

- промена или додавање на нова фармацевтска дозирана форма;

- промена или додавање на нов начин на употреба.

Член 7

Итна мерка на ограничување од безбедносни причини е промена поврзана со нови информации за лекот, за која што треба да се преземат итни мерки заради безбедна употреба на лекот, а се однесува на еден или на повеќе делови од збирниот извештај за особините на лекот: одредени ограничувања во терапевтските индикации, промени во дозирањето и во начинот на употреба, додавање на контраиндикации, предупредувања, несакани реакции, целни групи на пациенти и на периодот на повлекување.

Член 8

Барањето/известувањето за варијација на добиеното одобрение за ставање на лек во промет, односно за варијација на поднесената (прифатената) документација на лек што има добиено одобрение за ставање во промет содржи:

1. пропратно писмо,
2. пополнета форма на известување/барање за варијација дадено на образец што е составен дел на овој правилник,
3. потребна документација што се однесува за дадената варијација изготвена согласно со упатствата на Европската комисија дадени во волумен 2 на „Правилата за лекови во Европската Унија“ - „Насоки и услови за класификација на варијациите“, дадени во Прилог бр. 2, кој е составен дел на овој правилник и
4. ажуриран збиен извештај за особините на лекот, упатство за употреба на лекот и предлог пакување, ако е потребно.

Член 9

Пропратното писмо од членот 8 точката 1 од овој правилник содржи:

- меморандум/лого, име и адреса на носителот на одобрението;
- тип на варијација;
- преглед на сите поединечни варијации од групата во случај на нивно групирање, почнувајќи од онаа што има најголемо значење, со изјава дали групирањето е дозволено согласно насоките од член 15 од овој правилник или е по претходна согласност од страна на Агенцијата;
- име на лекот идентично со името наведено во документацијата и во образецот на барањето/ известувањето;
- фармацевтска дозирана форма, јачина и пакување;
- име на производителот;
- податоци за бројот на класери/фолдери, како и за видот и бројот на носачите/медиумите на електронски записи и
- датум и потпис на одговорното лице.

Во прилог на пропратното писмо се доставува и доказ за платена административна такса и платени надоместоци за барањето/известувањето за варијација од членот 8 од овој правилник.

Член 10

Образецот на барањето/известувањето за варијација од членот 8 став 1 точката 2 од овој правилник, даден во Прилог бр.1 кој е составен дел на овој правилник, содржи:

1. податоци за типот на варијацијата;
2. опис на сите поднесени варијации
 - во случај на мали варијации IA, датумот на воведување на секоја варијација,
 - во случај на мали варијации IA што не бараат веднаш известување, опис на сите мали варијации тип IA направени во последните 12 месеци и за кои што не е извршена нотификација;
3. преглед на сите поединечни варијации од групата во случај на нивно групирање, почнувајќи од онаа што има најголемо значење;
4. во случај кога варијацијата води кон други последователни варијации поврзаноста меѓу нив треба да биде јасно опишана;
5. листа на сите одобренија за ставање на лек во промет за кои што се однесува барањето/известувањето;

6. информации за лекот;
7. податоци за промените настанати во информациите за лекот, ако е потребно;
8. други податоци потребни за потврдување на доставената документација и
9. потпис на одговорното лице и изјава во случај на групирање на варијациите кај повеќе лекови, дека се исполнети условите и е доставена потребната документација, согласно насоките од член 15 од овој правилник.

Член 11

Барањето/известувањето за варијација се поднесува поединечно за секој лек и за секој поединечен тип на варијација.

Поединечно барање/известување за варијација се поднесува и за последователни варијации што настануваат како последица на воведување на главната варијација и се пријавуваат во Агенцијата истовремено со главната варијација, при што поврзаноста меѓу нив треба да биде јасно опишана.

Член 12

Во случај на повеќе варијации се поднесува поединечно барање/известување за варијација за секој поединечен тип на варијација и во едно пропратно писмо се наведуваат типовите на варијации поединечно.

По исклучок на став 1 на овој член, со цел да се олесни прегледноста на варијациите, се групираат варијациите на едно барање/известување за варијација само во одредени случаи, кога:

- исти мали промени тип IA се воведуваат во исто време кај еден или повеќе лекови на еден ист носител на одобренјата за ставање во промет;
- повеќе варијации се воведуваат кај еден лек во исто време, во случај од член 15 од овој правилник.

Член 13

Во случај на групирање, варијациите се наведуваат според нивното значење, поаѓајќи од најголемата промена во групата кон помалите промени.

Во случај на групирање на варијациите се постапува на начин кој е идентичен со начинот на постапување при промената што има најголемо значење во групата.

Член 14

При групирање на повеќе варијации кај еден лек сите варијации што се групираат се наведуваат во еден образец, а потребната документација што се однесува за сите дадени варијации се приложува во еден интегрален дел.

При групирање на исти мали варијации тип IA/IAIN кај повеќе лекови сите варијации што се групираат и сите лекови се наведуваат во еден образец, а потребната документација за сите дадени варијации се доставува за секој лек поединечно.

Ако барањето за „проширување” е во група со други варијации, ако е применливо, кон образецот на барањето за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет се додава и образецот на барањето за варијација, кога групирањето е согласно насоките од член 15 од овој правилник.

Групирањето на варијациите може да се прифати само ако е согласно насоките од член 15 од овој правилник.

Член 15

Во случај на групирање на варијациите кај еден лек едно барање/известување за варијација се поднесува кога:

- една од варијациите во групата е проширување на постоечкото одобрение за ставање на лек во промет;
- една од варијациите во групата е голема варијација тип II, сите останати варијации во групата се промени што настануваат како последица на воведување на таа голема промена тип II;
- една од варијациите во групата е мала промена тип IV, сите останати варијации во групата се помали промени што настануваат како последица на воведување на таа мала промена тип IV;
- сите варијации во групата водат кон административни промени на збирниот извештај за особините на лекот, упатството за употреба, пакувањето;
- сите варијации во групата се промени на мастер фајлот на активната супстанција, мастер фајлот на антигенот на вакцината или мастер фајлот на плазмата;
- сите варијации во групата имаат за цел да го подобрат процесот на производство и квалитетот на готовиот лек или на активната супстанција/и ;
- сите варијации во групата се промени во квалитетот на пандемиската вакцина против грип;
- сите варијации во групата се промени на системот на фармаковигиланца, односно каде е применливо на воведениот систем за управување со ризик;
- сите варијации во групата се последица на воведување на итна мерка на ограничување од безбедносни причини;
- сите варијации во групата се резултат на воведување на означување на податоците на пакувањето за одредена категорија на лекови;
- сите варијации во групата се последица на проценката од добиениот периодичен извештај за безбедноста на лекот или
- сите варијации во групата се последица на добиената постмаркетиншка студија спроведена под надзор на носителот на одобрението.

Член 16

Во случај на мала варијација тип IA, од страна на носителот на одобрението се поднесува пополнет образец за известување за варијација заедно со елементите наведени во член 8 од овој правилник, најдоцна 12 месеци од датумот на воведување на варијацијата (годишно известување).

Известувањето од став 1 на овој член треба да се поднесе веднаш по воведување на варијацијата, а најдоцна 24 часа по воведувањето во случај кога малите промени бараат брза нотификација заради континуирано следење на лекот.

Најдоцна до 30 дена од приемот на известувањето за варијација дали варијацијата е прифатена, односно за причините за нејзиното одбивање или дали е потребна дополнителна документација или податоци за да се донесе позитивно мислење, подносителот на барањето се известува од страна на Агенцијата.

Член 17

Во случај на мала варијација тип IV носителот на одобрението поднесува пополнет образец за известување за варијација заедно со елементите наведени во член 8 од овој правилник.

Ако варијацијата тип IV е непредвидена, потребно е од страна на Агенцијата претходно да се утврди дали предложената класификација е соодветна.

Ако предложената варијација како тип IV е непредвидена и има значително влијание на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот, од страна на Агенцијата може да се побара од носителот на одобрението нејзино прекласифицирање како тип II, ревидирање на барањето /известувањето за варијација и дополнување на документацијата.

При групирање на варијациите, доколку Агенцијата побара прекласификација на варијацијата од тип IV во варијација од тип II носителот на одобрението треба да потврди дали варијацијата останува во предложената група на варијации.

Член 18

Во случај на голема варијација тип II, носителот на одобрението поднесува пополнет образец на барање за одобрување на варијација.

Член 19

За варијации од тип IA и IV што се однесуваат на биолошки лекови, имунолошки лекови и лекови добиени од крв и плазма, од страна на носителот на одобрението се пополнува образец на барање за одобрување на варијација на начин како за варијации од тип II.

Член 20

Во случај на ажурирање на монографијата на Европската фармакопеја или на други признаени фармакопеи, ако усогласувањето со ажурираната монографија се спроведе најдоцна шест месеци од денот на објавувањето на монографијата на лекот што има добиено одобрение за ставање во промет, носителот на одобрението не ја известува Агенцијата за извршената промена.

Член 21

Овој правилник влегува во сила осмиот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 03-2415/1
21 февруари 2018 година
Скопје

в.д. Директор,
м-р фарм. **Роберт Бекироски с.р.**

Прилог БР.1

ДО АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА

Ул. "Св. Кирил и Методиј" бр.54, тел.: + 389 (0)2/5112-394

email:

Број на барањето:	Примил/а:
Датум на барањето:	Датум на барањето за дополнителна документација:
Датум на добивање на дополнителна документација:	Датум на потполно барање:

Потполнува Агенцијата за лекови и медицински средства на Република Македонија

БАРАЊЕ /ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА ВАРИЈАЦИЈА

☐ лек за употреба во хуманата медицина

ВАРИЈАЦИЈА (да се означи соодветното)

- | | |
|---|--|
| ☐ тип I _A _{IN} | ☐ поединечна варијација |
| ☐ тип I _A | ☐ групирање на варијации |
| ☐ тип I _B | ☐ вклучувајќи „проширување” |
| ☐ тип I _B непредвидена | на одобрието за ставање на лек во промет |
| ☐ тип II | |

Промената (те) вклучува (ат) (само за тип I_B и тип II, да се означат сите промени, ако е применливо):

- ☐ Индикација
- ☐ Педијатриска индикација
- ☐ Безбедност
- ☐ Итни мерки на ограничување од безбедносни причини
- ☐ Квалитет
- ☐ Годишна варијација на вакцина против инфлуенца
- ☐ Друго

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО за ставање на лек во промет

Име:

Адреса:

ОДГОВОРНО ЛИЦЕ во постапката за добивање на одобрение

Име, презиме и степен на образование:

Телефон:

Број на факс:

E-mail:

ЛЕКОВИ НА КОИ СЕ ОДНЕСУВА ОВА БАРАЊЕ/ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА ВАРИЈАЦИЈА

(ако оваа листа е многу долга, повеќе од една страна, може да биде дадена во прилог)

Име на лек (при групирање на варијациите се наведуваат сите лекови од групата)	Активна супстанција(и)	Фармацевтска дозирана форма и јачина	Големина на пакување	Број на добиено одобрение за ставање во промет и датум на издавање:	Одобрението за ставање на лекот во промет важи до:

(ако оваа листа е многу долга, повеќе од една страна, може да биде дадена во прилог)

Тип II варијации- нова индикација:

(Да се избрише овој дел доколку варијацијата не е поврзана со нова индикација)

- ЛЕКОТ Е НАМЕНЕТ ЗА РЕТКИ БОЛЕСТИ

☐ Не

☐ Да

- Број во ЕУ Регистарот за Orphan medicinal products: _____

☐ (Да се приложи копија од одлуката)

Податок поврзан со ексклузивност во прометот на лекот: _____

Доколку е да, дали лекот има добиено одобрение за ставање во промет во ЕУ?

☐ Не

☐ Да

Да се наведе:

▪ Име, јачина, фармацевтска форма на одобрениот лек:

▪ Име на носителот на одобрението:

▪ Број и датум на одобрение:

Тип II варијации – Барања за лекови кои се употребаат во педијатрија:

(Овој дел да се пополни само за варијации кои се однесуваат на нова индикација или за варијации кои се поврзани со воведување на планот од педијатриското истражување на лекот (PIP- paediatric investigation plan)

-ЛЕКОТ Е НАМЕНЕТ ЗА УПОТРЕБА ВО ПЕДИЈАТРИЈА

☐ Не

☐ Да

☐ Барањето се однесува на нова индикација во педијатриска употреба за одобрениот лек:

(Да се даде краток опис)

☐ Ова барање вклучува PIP:

☐ Не

☐ Да

Доколку е да, да се обезбеди табеларен преглед на резултатите од PIP.

Тип II варијација – Примена на одредбата за ексклузивност на податоците/ во прометот:

(Да се избрише овој дел доколку за варијацијата наведената одредба не е применлива)

- БАРАЊЕТО СЕ ОДНЕСУВА НА ОДРЕДБИТЕ ОД ЗАКОНОТ СО КОИ СЕ УРЕДУВА ЕКСКЛУЗИВИТЕТОТ:

- ☐ Една година, за ексклузивност во прометот за нова индикација
- ☐ Една година, за ексклузивност на податоците за нова индикација
- ☐ Една година, за ексклузивност на податоците на лекот што се прекласификација во начин на издавање БР

Следниве предлози за дополнување на информациите за лекот се обезбедени во соодветните делови на досието за лекот во EU/CTD форматот, каде е применливо:

CTD досие (да се означи соодветното):			
Промени во Модул 1	☐	Преглед	☐
		Извештај	☐
Промени во Модул 2	☐		
Промени во Модул 3	☐	Ажуриран	☐
Промени во Модул 4	☐	Дополнет	☐
Промени во Модул 5	☐		

EU досие (да се означи соодветното):			
Промени во Дел I	☐	Експертски извештај	
Промени во Дел II	☐		
Промени во Дел III	☐	Ажуриран	☐
Промени во Дел IV	☐	Дополнет	☐

- ☐ Збирен извештај за особините на лекот
- ☐ Одобрение за ставање на лекот во промет
- ☐ Означување
- ☐ Упатство за употреба
- ☐ Пакување

Изјава на носителот на одобрението:

Изјавувам дека (Да се означи соодветно):

- ☐ нема други промени, освен оние кои што се наведени во оваа барање (со исклучок на оние други варијации кои се поднесуваат во ист период со друго барање/известување);
- ☐ каде е применливо сите услови наведени во оваа варијација(и) се исполнети;
- ☐ за тип IA известувања: потребните документи што се наведени за соодветната промена се приложени;
- ☐ националните трошоци во постапката се платени;
- ☐ ова барање/известување е поднесено истовремено до надлежен орган во земја членка на ЕУ;
- ☐ ова барање/известување е поднесено истовремено до ЕМА;
- ☐ при групирање на варијации тип IA кај повеќе од еден одобрен лек: одобренијата за ставање на лековите во промет припаѓаат на ист носител;

Изјавувам дека наведените податоци во образецот се идентични со оние во доставената документација¹ за предложената варијација(и)

Промената (ите) ќе бидат воведени од:

(се пополнува само за варијации тип IB и варијации тип II)

☐ Следното производство ќе започне/следното печатење

☐ Датум: _____

Име, презиме и стручна подготовка на одговорното лице

Датум

Потпис и печат на одговорното лице

¹ Документацијата за предложената варијација се изготвува во согласност со упатствата на Европската комисија дадени во волумен 2 на „Правилата за лекови во ЕУ„ - „Насоки за подносителите на барањата, за лекови за хумана употреба„ (интернет страница: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm) и подеталните упатства на Групата за координација на постапката на меѓусебно признавање и децентрализирана постапка (интернет страница: <http://heads.medaagencies.org>).

ЛИСТА НА ВАРИЈАЦИИ (да се брише по пополнување на образецот)

Да се одбере соодветната варијација (и) од листата дадена понатаму и да се вклучи во делот наведен како **“ВАРИЈАЦИЈА(И) ТИП - ПРОМЕНИ КОИ СЕ ВКЛУЧЕНИ ВО ОВА БАРАЊЕ/ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА ВАРИЈАЦИЈА”** во СОГЛАСНОСТ СО СЛЕДНИТЕ УПАТСТВА:

Треба да се наведе само главниот наслов на варијацијата за која се спроведува постапка, според класификацијата во насоките. Ако варијацијата не е вклучена според Класификацијата во насоките, носителот на одобрението треба да ја декларира оваа промена под (“z”) други варијации. Тоа треба да се означи во квадратчето за непредвидена варијација.

За варијации тип IA треба да се наведе датумот на воведување на варијацијата од страна на носителот на одобрението во означеното место на образецот.

Треба да се даде јасен опис со целосни податоци за варијацијата за која се спроведува постапката и тоа во делот: **“КРАТОК ОПИС НА ПРИЧИНАТА ЗА ПРЕДЛОЖЕНАТА ВАРИЈАЦИЈА, ОПРАВДАНОСТ НА ГРУПИРАЊЕТО НА ВАРИЈАЦИИТЕ И КЛАСИФИКАЦИЈА НА ПРОМЕНЕТЕ КОИ СЕ НЕПРЕДВИДЕНИ”**, даден во овој образец.

Примери за тоа како варијацијата(те) ќе треба да биде прикажана во делот **“ВАРИЈАЦИЈА(И) ТИП - ПРОМЕНИ КОИ СЕ ВКЛУЧЕНИ ВО ОВА БАРАЊЕ/ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА ВАРИЈАЦИЈА”** даден во овој образец

Пр. Кога се поднесува овој образец за промена надвор од одобрените граници во спецификацијата на активната супстанција:

B.I.b.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на активна супстанција, појдовна супстанција, меѓупроизвод или на реагенс што се употребуваат во процесот на производство на активната супстанција	Тип на постапка
☒ f) Промени надвор од одобрените граници во спецификациите на активната супстанција	II

Пр. Кога се поднесува овој образец за промени што се непредвидени а се однесуваат на границите во спецификацијата за активната супстанција :

B.I.b.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на активна супстанција, појдовна супстанција, меѓупроизвод или на реагенс што се употребуваат во процесот на производство на активната супстанција	Тип на постапка	
☒ z) Друга варијација	☐ IA ☒ IB ☐ II	☐ непредвидена

Пр. Кога се поднесува овој образец за промени што се непредвидени а се однесуваат на контролата на активната супстанција:

B.I.b) Контрола на активна супстанција	Тип на постапка	
☒ z) Друга варијација	☐ IA ☒ IB ☐ II	☐ непредвидена

Целата листа на варијации треба да се избрише од пополнетиот образец пред поднесување.

A. АДМИНИСТРАТИВНИ ПРОМЕНИ	Тип на постапка			☐ Датум на воведување:
☐ z) Друга варијација	☐ IA	☐ IB	☐ II	

☐ A.1 Промена на име и/или адреса на носителот на одобрието за ставање на лек во промет	Тип на постапка		☐ Датум на воведување:
	☐ IA _{IN}	☐ IB*	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

A.2 Промена на име на лекот	Тип на постапка		☐ Датум на воведување:
☐ a) За лекови регистрирани со централизирана постапка	☐ IA _{IN}	☐ IB*	
☐ b) За лекови регистрирани со национална постапка	☐ IB		

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

☐ A.3 Промена на име на активната супстанција или ексципиент	Тип на постапка		☐ Датум на воведување:
	☐ IA _{IN}	☐ IB*	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

☐ A.4 Промена на име и/или адреса на производителот (вклучувајќи ги местата каде се врши контрола на квалитет); или носителот на документација за активната супстанција (<i>Active Substance Master File, ASMF</i>) или добавувачот на активната супстанција, појдовна супстанција, реагенс или меѓупроизвод што се употребуваат во производство на активната супстанција за која не постои сертификат за соодветност со монографиите на Европската фармакопеја; или производител на нов ексципиент (кога е специфицирано во техничката документација)	Тип на постапка		☐ Датум на воведување:
	☐ IA	☐ IB*	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

☐ A.5 Промена на име и/или адреса на производителот/увозникот на готов лек (вклучувајќи ги местата каде се врши пуштање на серија на лек во промет или контрола на квалитет)	Тип на постапка		☐ Датум на воведување:
☐ a) Активностите за кои производителот/увозникот е одговорен вклучуваат пуштање на серија на лек во промет	☐ IA _{IN}	☐ IB*	
☐ b) Активностите за кои производителот/увозникот е одговорен не вклучуваат пуштање на серија на лек во промет	☐ IA	☐ IB*	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

☐ A.6 Промена на АТС код	Тип на постапка		☐ Датум на воведување:
	☐ IA	☐ IB*	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

☐ A.7 Бришење на некое од местата на производство на активна супстанција, меѓупроизвод или на готов производ, место на пакување, производител одговорен за пуштање на серија на лек во промет, места каде се врши контрола на квалитет на серија на лек или добавувач на појдовна супстанција, реагенс или ексципиент	Тип на постапка		☐ Датум на воведување:
	☐ IA	☐ IB*	

(кога е наведено во документацијата) ^а			
---	--	--	--

^а Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

Забелешка: Доколку надлежен орган има намера да спроведе инспекција, бришењето на соодветниот сајт се врши веднаш.

☐ A.8	Промени во датумот на оценка за потврдување на GMP соодветност на производителот на активна супстанција (*)	☐ IA	Датум на воведување:
-------------------------------------	--	------------------------------------	-----------------------------

B.I Активна супстанција	Тип на постапка	
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

B.I.a Промена на производителот на активна супстанција	Тип на постапка	
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

B.I.a.1 Промена на производител на појдовна супстанција/реагенс/меѓупроизвод што се употребува во процесот на производство на активна супстанција или промена на производител (вклучувајќи ги местата каде се врши контрола на квалитет) на активна супстанција за која сертификатот за соодветност со монографиите на Европската фармакопеја не е дел од одобрената документација	Тип на постапка	
☐ a) Предложениот производител е дел од иста фармацевтска групација како и одобрениот	☐ IA _{IN} ☐ IB*	Датум на воведување:
☐ b) Воведување на нов производител на активна супстанција што поседува документација за активната супстанција (<i>Active Substance Master File, ASMF</i>)	II	
☐ c) Предложениот производител користи значително различни начини на синтеза или услови во производство, што можат да променат важни карактеристики на квалитетот на активната супстанција, како квалитативен и/или квантитативен профил на онечистувања или физичко-хемиски особини што влијаат на биорасположивоста	II	
☐ d) Нов производител на материјал за кој се бара проценка на безбедност од вируси и/или TSE ризик	II	
☐ e) Промена која се однесува на биолошки активна супстанција или појдовна супстанција/реагенс/меѓупроизвод што се употребуваат во производство на биолошки/имунолошки лек	II	
☐ f) Промени во испитувањето на контролата на квалитет на активна супстанција-замена или додавање на место каде се врши контрола/испитување на серија на лекот	☐ IA ☐ IB*	Датум на воведување:
☐ g) Воведување на нов производител на активна супстанција што поседува документација за активната супстанција (<i>Active Substance Master File, ASMF</i>) и бара ажурирање на соодветните делови од документацијата	II	
☐ h) Воведување на алтернативно место за стерилизација на активна супстанција со Ph.Eur. метод	☐ IB	
☐ i) Воведување на ново место за микронизација	☐ IA ☐ IB*	Датум на воведување:

☐ j)	Промени во испитувањето на контролата на квалитет на биолошки активна супстанција: замена или додавање на место каде се врши контрола/испитување со биолошки /имунолошки /имунохемиски метод	II			
☐ к)	Ново место за чување на Master Cell Bank и/или Working Cell Banks	IV			
☐ z)	Друга варијација	☐ IA	☐ IB	☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.I.a.2 Промени на процесот на производство на активната супстанција			Тип на постапка		
☐	a)	Мали промени на процесот на производство на активната супстанција	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Значителна промена на процесот на производство на активната супстанција што може да има значајно влијание на квалитетот, безбедноста или ефикасноста на лекот	II		
☐	c)	Промената се однесува на биолошка/имунолошка супстанција или на употреба на супстанција - хемиски дериват во производството на биолошка/имунолошка супстанција, што може да има значајно влијание на квалитетот, безбедноста или ефикасноста на лекот и не се однесува на протоколот	II		
☐	d)	Промена што се однесува на хербален медицински производ и било која промена што се однесува на географското потекло и начинот на производство	II		
☐	e)	Мала промена која се однесува на делот со ограничен пристап од документацијата за активна супстанција (ASMF)	IB		
☐	z)	Друга варијација	☐ IA	☐ IB ☐ II	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.I.a.3 Промена на големина на серија (вклучувајќи промена на опсег на големина на серија) на активна супстанција или меѓупроизвод што се користи во производството на активната супстанција		Тип на постапка			
☐	a) До десет пати во споредба со одобрената големина на серија	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:	
☐	b) Намалување на големина на серија до десет пати	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:	
☐	c) Промената бара проценка на споредливоста на биолошка/имунолошка активна супстанција	II			
☐	d) Повеќе од десет пати во споредба со одобрената големина на серија	IB			
☐	e) Големината на серијата на биолошка/имунолошка активна супстанција е зголемена /намалена без промени во процесот на производство (на пример, дуплирање на линијата)	IB			
☐	z) Друга варијација	☐ IA	☐ IB	☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.I.a.4 Промена во испитувањата во процесната контрола или на дозволените граници воспоставени во производството на активната супстанција	Тип на постапка
---	-----------------

☐	a)	Стеснување на дозволените границите	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:	
☐	b)	Додавање на ново испитување и дозволени граници	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:	
☐	c)	Бришење на незначајно испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:	
☐	d)	Проширување на одобрените граници во процесната контрола што можат да имаат значајно влијание на севкупниот квалитет на активната супстанција	II			
☐	e)	Бришење на испитување во процесната контрола што може да има значајно влијание на севкупниот квалитет на активната супстанција	II			
☐	f)	Додавање или замена на испитување во процесната контрола како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот	IB			
☐	z)	Друга варијација	☐ IA	☐ IB	☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како тип II

V.I.a.5 Промени во активната супстанција на сезонска, пре-пандемиска или пандемиска вакцина против хумана инфлуенца		Тип на постапка	
☐	a)	Замена на сој (соеви) во сезонска, пре-пандемиска или пандемиска вакцина против хумана инфлуенца	II

V.I.b Промена во контролата на активната супстанција		Тип на постапка		
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

V.I.b.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на активна супстанција, појдовна супстанција, меѓупроизвод или на реагенс што се употребуваат во процесот на производство на активната супстанција		Тип на постапка		
☐	a)	Стеснување на границите во спецификацијата за медицински производи што се предмет на Official Control Authority Batch Release	☐ IA _{IN} ☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Стеснување на границите во спецификацијата	☐ IA ☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c)	Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	☐ IA ☐ IB*	Датум на воведување:
☐	d)	Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар)	☐ IA ☐ IB*	Датум на воведување:
☐	e)	Бришење на параметар во спецификацијата што може да има значаен ефект на севкупниот квалитет на активната супстанција и/или на готовиот производ	II	
☐	f)	Промени надвор од одобрените граници во спецификациите на активната супстанција	II	
☐	g)	Проширување на одобрените граници во спецификациите за појдовните супстанции/ меѓупроизводи, што можат да имаат значаен ефект на севкупниот квалитет на активната супстанција и/или на готовиот производ	II	
☐	h)	Додавање или замена (со исклучок на	IB	

	биолошка или имунолошка супстанција) на параметар во спецификацијата како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот со соодветен метод за испитување		
☐	i) Кога активната супстанција нема монографија во Ph. Eur. или во националната фармакопеја на земјата членка, промена на параметар од интерна спецификацијата според не-официјална фармакопеја или фармакопеја на трета земја	IB	
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.I.b.2 Промена во постапката за испитување на активна супстанција или на појдовна супстанција, меѓупроизвод или на реагенс што се употребуваат во процесот на производство на активната супстанција		Тип на постапка	
☐	a) Мали промени на веќе одобрена постапка за испитување	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	b) Бришење на постапка за испитување на активна супстанција или на појдовна супстанција, реагенс или на меѓупроизвод, ако алтернативна постапка е веќе одобрена	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	c) Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање) на реагенс, што нема значаен ефект на севкупниот квалитет на активната супстанција	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	d) Промена (замена) на биолошки /имунолошки /имунохемиски метод за испитување или метод во кој се употребува биолошки реагенс за биолошка активна супстанција	II	
☐	e) Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање) на активна супстанција или на појдовна супстанција или на меѓупроизвод	IB	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.I.c Промена во системот на затварање на активната супстанција		Тип на постапка	
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

B.I.c.1 Промена во контактното пакување на активна супстанција		Тип на постапка	
☐	a) Квалитативен и/или квантитативен состав	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	b) Квалитативен и/или квантитативен состав за стерилни и незамрзнати биолошки/ имунолошки активни супстанции	II	
☐	c) Течни активни супстанции (нестерилни)	IB	
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.I.c.2 Промена на параметрите и/или границите во спецификацијата на контактното пакување на активна супстанција		Тип на постапка	
☐	a) Стеснување на границите во спецификацијата	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:

В.1.е.1 Воведување на ново дизајнирано подрачје или проширување на одобрено дизајнирано подрачје за активната супстанција, што се однесува на:		Тип на постапка		
☐	b) Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c) Бришење на незначеен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар)	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	d) Додавање или замена на параметар во спецификацијата како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот	IB		
☐	z) Друга варијација	☐ IA	☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.1.с.3 Промена во постапката за испитување на контактното пакување на активна супстанција		Тип на постапка		
☐	a) Мали промени на веќе одобрената постапка за испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Останати промени во постапката за испитување (вклучувајќи замена или додавање)	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c) Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.1.д.1 Промена во ретест периодот/периодот на чување или условите на чување на активната супстанција кога сертификатот за соодветност со монографијата на Ph.Eur. во одобрената документација не содржи ретест периодот		Тип на постапка		
a) Ретест период/период на чување				
☐	1. Намалување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	2. Продолжување на ретест период врз основа на екстраполација на податоци од стабилноста што не е во согласност со насоките на ICH водичите ¹	II		
☐	3. Продолжување на период на чување на биолошка/имунолошка активна супстанција што не е во согласност со одобрениот протокол за стабилност	II		
☐	4. Продолжување или воведување на ретест период/период на чување поддржан со прикажаните резултати од студијата на стабилност	IB		
b) Услови на чување				
☐	1. Промена кон построги услови на чување на активната супстанција	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	2. Промена на услови на чување на биолошки/имунолошки активни супстанции, кога студиите на стабилност се изведени во согласност со одобрениот протокол за стабилност	II		
☐	3. Промена на услови на чување на активната супстанција	IB		
☐	c) Промена на одобрен протокол за стабилност	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	z) Друга варијација	☐ IA	☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

¹Забелешка: Ре-тест периодот не се однесува за биолошка/имунолошка активна супстанција.

☐	a)	Една операција во процесот на производство на активната супстанција, вклучувајќи ги процесните контроли и/или постапки за испитување што произлегуваат од нив	II
☐	b)	Постапки за испитување на појдовни супстанции/меѓупроизводи/реагенси и/или активна супстанција	II

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

V.I.e.2 Воведување на протокол за управување со промена по добивање на одобрение, што се однесува на активна супстанција	Тип на постапка
	II

V.I.e.3 Бришење на одобрен протокол за управување со промена, што се однесува на активна супстанција	Тип на постапка	☐ IA _{IN}	☐ IB*	☐ Датум на воведување:
---	-----------------	---	------------------------------	---

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

V.I.e.4 Промени на одобрен протокол за управување со промена	Тип на постапка
☐ a) Големи промени на одобрен протокол за управување со промена	II
☐ b) Мали промени на одобрен протокол за управување со промена што не ја менуваат стратегијата дефинирана во протоколот	IB
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II Датум на воведување:

B.I.e.5 Спроведување на промени предвидени во одобрен протокол за управување со промена		Тип на постапка		Датум на воведување:
☐	1. Спроведувањето на промената не бара дополнителни податоци за поддржување на промената	☐ IA _{IN}	☐ IB*	
☐	2. Спроведувањето на промената бара дополнителни податоци за поддржување на промената	IB		
☐	3. Спроведување на промена за биолошки/имунолошки лек	IB		
☐	z) Друга варијација	☐ IA	☐ IB ☐ II	
				☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

V.II Готов производ	Тип на постапка
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II Датум на воведување:

V.II.a Промена на описот и составот на готовиот производ	Тип на постапка
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II Датум на воведување:

В.И.а.1 Промена или додавање на втиснати или други ознаки или печатени ознаки вклучувајќи и замена или додавање на бои за означување на готов производ		Тип на постапка		
☐	a) Промени на втиснати или други ознаки или печатени ознаки	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Промени во засек/разделни линии наменети за поделба во еднакви дози	IB		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.а.2 Промена на формата или димензиите на фармацевтската дозирана форма		Тип на постапка		
☐	a) Таблети со конвенционално ослободување, капсули, супозитории или вагитории	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Гастро-резистентни, фармацевтски дозирани форми со модифицирано или продолжено ослободување и таблети со разделна линија наменети за поделба во еднакви дози	IB		
☐	c) Додавање на нов кит за радиофармацевтски препарат со друг волумен на полнење	II		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.а.3 Промени на ексципиенси во состав на готов производ		Тип на постапка		
а) Промени во компоненти на системот за боја или за вкус				
☐	1. Додавање, бришење или замена	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	2. Зголемување или намалување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
б) Останати ексципиенси				
☐	1. Било кое мало прилагодување на квантитативниот состав на готовиот производ што се однесува на ексципиенсите	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	2. Квалитативни или квантитативни промени на еден или повеќе ексципиенси што може да има значајно влијание на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот	II		
☐	3. Промена што се однесува на биолошки/имунолошки производ	II		
☐	4. Било кој нов ексципиенс што вклучува употреба на материјали од хумано или животинско потекло, за кои е потребна проценка на безбедност од вируси или TSE ризик	II		
☐	5. Промена за која е доставена студија за биоеквиваленција	II		
☐	6. Замена на еден ексципиенс со друг споредлив ексципиенс со истите функционални карактеристики и на слично ниво	IB		
☐	з) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.а.4 Промена во масата на слојот за обложување на пероралните дозирани форми или промена во масата на капсуларното тело		Тип на постапка		
☐	а) Цврсти перорални фармацевтски дозирани форми	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	б) Гастро-резистентни, фармацевтски дозирани форми со модифицирано или продолжено ослободување, каде обложувањето е критичен фактор за механизмот на ослободување	II		
☐	з) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.а.5 Промена на концентрација на еднодозни парентерални производи, каде количеството на активна супстанција на единица доза (на пример, јачина) останува исто		Тип на постапка
☐		II

☐ В.И.а.6 Бришење на контејнерот за растворувач/ дилуент од пакувањето	Тип на постапка		
	IB		
В.И.б Промена во производство на готов производ		Тип на постапка	
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:	
В.И.б.1 Замена или додавање на место на производство за дел или за целиот процес на производство на готов производ		Тип на постапка	
☐ a) Место каде се врши надворешно пакување	☐ IA _{IN} ☐ IB*	☐ Датум на воведување:	
☐ b) Место каде се врши контактено пакување	☐ IA _{IN} ☐ IB*	☐ Датум на воведување:	
☐ c) Место каде се вршат останатата/ите постапка/и од процесот на производство, освен пуштање на серија на лек во промет, контрола на серија, и надворешно пакување за биолошки/ имунолошки лекови или фармацевтски дозирани форми произведени со сложени процеси на производство	II		☐ Датум на воведување:
☐ d) Местото за кое се бара почетна инспекција или инспекција посебно за дадениот производ	II		
☐ e) Промената се однесува на местото на производство во кое се вршат останатата/ите постапка/и од процесот на производство, освен пуштањето на серијата на лекот во промет, контрола на серија, контактено и надворешно пакување за нестерилни лекови	IB		
☐ f) Промената се однесува на местото на производство во кое се вршат останатата/ите постапка/и од процесот на производство, освен пуштањето на серијата на лекот во промет, контрола на серија, и надворешно пакување за стерилни лекови произведени со употреба на асептичен метод, со исклучок на биолошки/имунолошки лекови	IB		☐ Датум на воведување:
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.б.2 Промена на увозник, место на пуштање на серија на лек во промет и на контрола на квалитет на готов производ		Тип на постапка		
☐ a) Замена или додавање на ново место каде се врши контрола/испитување на серија	☐ IA ☐ IB*	☐ Датум на воведување:		
☐ b) Замена или додавање на ново место каде се врши контрола/испитување на серија на биолошки/имунолошки лек и еден од методите што се изведува на местото е биолошки /имунолошки метод	II		☐ Датум на воведување:	
☐ c) Замена на производител или додавање на нов производител одговорен за увоз и/или пуштање на серија на лек во промет				
☐ 1. Промената не вклучува контрола/испитување на серија	☐ IA _{IN} ☐ IB*	☐ Датум на воведување:		
☐ 2. Промената вклучува контрола/испитување	☐ IA _{IN} ☐ IB*	☐ Датум на		

☐	на серија			воведување:
☐	3. Промената вклучува контрола/испитување на серија на биолошки/имунолошки производ и еден од методите што се изведува на местото е биолошки /имунолошки / имунохемиски метод	II		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.б.3 Промена во процесот на производство на готов производ, вклучувајќи меѓупроизвод употребен во производството на готовиот производ		Тип на постапка		
☐	a) Мала промена во процесот на производство	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Значителни промени во процесот на производство што може да имаат значајно влијание на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот	II		
☐	c) Производот е биолошки/имунолошки лек и промената бара проценка на споредливост	II		
☐	d) Воведување на нестандартен завршен метод на стерилизација	II		
☐	e) Воведување или зголемување на вишокот на активна супстанција	II		
☐	f) Мала промена во процесот на производство на водена перорална суспензија	IB		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.б.4 Промена на големина на серија (вклучувајќи промена на опсег на големина на серија) на готов производ		Тип на постапка		
☐	a) До десет пати во споредба со одобрената големина на серија	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Намалување на големина на серија до 10 пати	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c) Промената бара проценка на споредливост на биолошки/имунолошки лек или промената на големина на серија бара нова студија на биоэквиваленција	II		
☐	d) Промената се однесува на сите други фармацевтски форми произведени со сложен процес на производство	II		
☐	e) Повеќе од десет пати во споредба со одобрената големина на серија на форми (перорални) со конвенционално ослободување	IB		
☐	f) Големината на серијата на биолошки / имунолошки лек е зголемена/намалена без промена во процесот на производство (на пример, дуплирање на линијата)	IB		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

В.И.б.5 Промена во испитувањата во процесната контрола или на дозволените граници воспоставени во процесот на производство на готов производ		Тип на постапка		
☐	a) Стеснување на дозволените граници	☐ IA	☐ IB*	Датум на

					Воведување:
☐	b)	Додавање на нови испитувања и дозволени граници	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c)	Бришење на незначајно испитување во процесната контрола	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	d)	Бришење на испитување во процесната контрола што може да има значајно влијание на севкупниот квалитет на готовиот производ	II		
☐	e)	Проширување на одобрените граници во процесната контрола што можат да имаат значајно влијание на севкупниот квалитет на готовиот производ	II		
☐	f)	Додавање или замена на испитување во процесната контрола како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот на производот	IB		
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како тип II

В.И.с Промена во контролата на ексципиентите на готовиот производ			Тип на постапка		
☐	z)	Друга варијација	☐ IA	☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

В.И.с.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на екципиентс			Тип на постапка		
☐	a)	Стеснување на границите во спецификацијата	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c)	Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар)	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	d)	Промена надвор од одобрените граници во спецификацијата	II		
☐	e)	Бришење на параметар во спецификацијата што може да има значајно влијание на севкупниот квалитет на готовиот производ	II		
☐	f)	Додавање или замена на параметар во спецификацијата (со исклучок на биолошки или имунолошки лек) со соодветен метод за испитување, како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот	IB		
☐	g)	Кога нема монографија во Ph. Eur. или во националната фармакопеја на земјата членка, промена на спецификацијата на ексципиент од интерна во не-официјална фармакопеја или фармакопеја на трета земја	IB		
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		
					☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како тип II

В.И.с.2 Промена во постапката за испитување на ексципиент			Тип на постапка		
☐	a)	Мали промени во веќе одобрена постапка за испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:

☐	c)	Значајна промена или замена на биолошки /имунолошки /имунохемиски метод за испитување или метод во кој се употребува биолошки реагенс	II
☐	d)	Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање)	IV

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.c.3 Промена на потекло на ексципиенс или реагенс во однос на TSE ризик			Тип на постапка	
☐	a)	Од материјал со TSE ризик во материјал од растително или синтетско потекло		
☐	1.	За ексципиенси или реагенси што не се употребуваат во производство на биолошка/имунолошка активна супстанција или биолошки / имунолошки лек	☐ IA	☐ IB*
☐	2.	За ексципиенси или реагенси што се употребуваат во производство на биолошка/имунолошка активна супстанција или биолошки / имунолошки лек	IV	
☐	b)	Промена или воведување на материјал со TSE ризик или замена на еден материјал со TSE ризик со друг материјал со TSE ризик што нема сертификат за TSE соодветност	II	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.c.4 Промена во синтезата или приносот на нефармакопејски ексципиенс (кога е опишано во документацијата) или нов ексципиенс			Тип на постапка	
☐	a)	Мала промена во синтезата или приносот на нефармакопејски ексципиенс или нов ексципиенс	☐ IA	☐ IB*
☐	b)	Промена што има влијание на спецификациите или промена на физичко-хемиските својства на ексципиенсот што може да влијае на квалитетот на готовиот производ	II	
☐	c)	Ексципиенсот е биолошка/имунолошка супстанција	II	
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.d Промена во контрола на готов производ			Тип на постапка	
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

B.II.d.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на готов производ			Тип на постапка	
☐	a)	Стеснување на границите во спецификацијата	☐ IA	☐ IB*
☐	b)	Стеснување на границите во спецификацијата за лекови што се предмет на Official Control Authority Batch Release	☐ IA _{IN}	☐ IB*
☐	c)	Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	☐ IA	☐ IB*
☐	d)	Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар како што е мирис или вкус или идентификација на средство за боја или за вкус)	☐ IA	☐ IB*
☐	e)	Промена надвор од одобрените граници во спецификацијата	II	
☐	f)	Бришење на параметар во спецификацијата што може да има значаен ефект на севкупниот	II	

☐	g)	квалитет на готовиот производ Додавање или замена (со исклучок на биолошки или имунолошки лек) на параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот	IV		
☐	h)	Ажурирање на документацијата да одговара со прописите на ажурирана општа монографија од Ph.Eur. за готов лек (*)	☐ IA _{IN}	☐ IB*	
☐	i)	Ph.Eur. 2.9.40 (Воедначеност на дозирани единици) се воведува да го замени одобриот метод, или Ph.Eur. 2.9.5 (Воедначеност на маса) или Ph.Eur. 2.9.6 (Воедначеност на содржина)	☐ IA	☐ IB*	
☐	z)	Друга варијација	☐ IA	☐ IB	☐ II
			☐ Датум на воведување:		

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.d.2 Промена во постапката за испитување на готов производ		Тип на постапка			
☐	a)	Мали промени на веќе одобрена постапка за испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c)	Значајна промена или замена на биолошки /имунолошки /имунохемиски метод за испитување или метод во кој се употребува биолошки реагенс или замена на биолошки референтен производ што не е опфатен со одобрен протокол	II		
☐	d)	Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање)	IV		
☐	e)	Ажурирање на постапката за испитување да одговара со ажурирана општа монографија во Ph.Eur.	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	f)	Да се изрази усогласност со Ph.Eur. и да се отстрани референца на застарениот интерен метод за испитување и бројот на методот за испитување (*)	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

☐	B.II.d.3 Варијации поврзани со воведување на real/time пуштање на серија на лек во промет или пуштање по параметар од производството на готов производ	Тип на постапка
		II

B.II.e Промена во системот на затварање на готовиот производ		Тип на постапка	
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II
			☐ Датум на воведување:

B.II.e.1 Промена во контактното пакување на готов производ		Тип на постапка	
a) Квалитативен и квантитативен состав			
☐	1.	Цврсти фармацевтски дозирани форми	☐ IA ☐ IB*
☐	2.	Полуцврсти и нестерилни течни фармацевтски дозирани форми	IV
☐	3.	Стерилни лекови и биолошки /имунолошки лекови	II
☐	4.	Промената се однесува на пакување што помалку заштитува во случаи кога има промени во условите на чување и/или намалување на рокот на употреба	II
b) Промена на тип на контејнер или додавање на нов контејнер			

☐	1.	Цврсти, полумцврсти и нестерилни течни фармацевтски дозирани форми	IV		
☐	2.	Стерилни медицински производи и биолошки /имунолошки медицински производи	II		
☐	3.	Бришење на контејнер за контактено пакување што не води до целосно бришење на јачина или фармацевтска дозирана форма	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.e.2 Промена во параметрите на спецификацијата и/или дозволените граници на контактното пакување на готов производ			Тип на постапка		
☐	a)	Стеснување на границите во спецификацијата	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c)	Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (пр. исклучување на застарен параметар)	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	d)	Додавање или замена на параметри во спецификацијата како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот	IV		
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.e.3 Промена во постапката за испитување на контактното пакување на готов производ			Тип на постапка		
☐	a)	Мали промени на веќе одобрена постапка за испитување	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Останати промени во постапката за испитување (вклучувајќи замена или додавање)	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c)	Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.e.4 Промена во формата или димензии на контејнерот или затворувачот (контактно пакување)			Тип на постапка		
☐	a)	Нестерилни медицински производи	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b)	Промена во формата или димензиите што се однесува на основниот дел од материјалот за пакување, што може да има значајно влијание на испораката, употребата, безбедноста или стабилноста на готовиот производ	II		
☐	c)	Стерилни лекови	IV		

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.e.5 Промена на големина на пакување на готов производ			Тип на постапка		
a) Промена на бројот на единици (на пр. бројот на таблети, ампули, итн.) во пакувањето					
☐	1.	Промената е во рамки на веќе одобрена големина на пакување	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	2.	Промената е надвор од рамките на веќе одобрена големина на пакување	IV		
☐	b)	Бришење на големина(и) на пакување(а)	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:

☐ c)	Промена на маса на полнење/волумен на полнење кај стерилни повеќедозни (или еднодозни, делумна употреба) парентерални лекови, вклучувајќи и биолошки/имунолошки лекови	II	
☐ d)	Промена на маса на полнење/волумен на полнење кај повеќедозни производи кои не се за парентерална употреба (или еднодозни, делумна употреба)	IB	
☐ z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.e.6 Промена на било кој дел од материјалот за примарно пакување што не доаѓа во контакт со формулацијата на готовиот производ (на пример, боја на заштитното капаче, кодот на бојата на прстените на ампулите, промена на заштитникот на иглата (различен тип на пластика))		Тип на постапка	
☐ a)	Промена што влијае на информацијата за производот	☐ IA _{IN}	☐ IB* Датум на воведување:
☐ b)	Промена што не влијае на информацијата за производот	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.e.7 Промена на добавувач на компоненти на пакувањето или помагалата (кога е наведено во документацијата)		Тип на постапка	
☐ a)	Бришење на добавувач	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐ b)	Замена или додавање на добавувач	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐ c)	Секоја промена на добавувачи на помагала за инхалатори со одмерни дози	II	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.f.1 Промена на рокот на употреба или условите на чување на готов производ		Тип на постапка	
a) Скратување на рокот на употреба на готов производ			
☐	1. На пакување што е во промет	☐ IA _{IN}	☐ IB* Датум на воведување:
☐	2. После првото отворање	☐ IA _{IN}	☐ IB* Датум на воведување:
☐	3. После растворање или реконституција	☐ IA _{IN}	☐ IB* Датум на воведување:
b) Продолжување на рокот на употреба на готов производ			
☐	1. На пакување што е во промет (поддржан со резултати прикажани во студијата на стабилност)	IB	
☐	2. После првото отворање (поддржан со резултати прикажани во студијата на стабилност)	IB	
☐	3. После растворање или реконституција (поддржан со резултати прикажани во студијата на стабилност)	IB	
☐	4. Продолжување на рокот на употреба врз основа на екстраполација на податоци од стабилноста што не е во согласност со насоките на ICH водичите ⁽²⁾	II	

☐	5.	Продолжување на периодот на чување на биолошки/имунолошки лек што е во согласност со одобриениот протокол за стабилност	IB	
☐	c)	Промена во условите на чување за биолошки лекови, кога студиите на стабилност не се изведени во согласност со одобриениот протокол за стабилност	II	
☐	d)	Промена во условите на чување на готов производ или разреден/реконституиран производ	IB	
☐	e)	Промена на одобрен протокол за стабилност	☐ IA ☐ IB*	Датум на воведување:
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.g.1 Воведување на ново дизајнирано подрачје или проширување на одобрено дизајнирано подрачје за готовиот производ, што се однесува на:			Тип на постапка
☐	a)	Една или повеќе операции во производниот процес на готовиот производ вклучувајќи ги процесните контроли и/или постапки за испитување што произлегуваат од тоа	II
☐	b)	Постапки за испитување на ексципиенси/меѓупроизводи и/или готов производ	II

☐	V.II.g.2 Воведување на протокол за управување со промена по добивање на одобрение што се однесува на готов производ	Тип на постапка
		II

☐	V.II.g.3 Бришење на одобрен протокол за управување со промена што се однесува на готов производ	Тип на постапка	
		☐ IA _{IN} ☐ IB*	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.g.4 Промени на одобрен протокол за управување со промена			Тип на постапка
☐	a)	Големи промени на одобрен протокол за управување со промена	II
☐	b)	Мали промени на одобрен протокол за управување со промена што не ја менуваат стратегијата дефинирана во протоколот	IV
☐	z)	Друга варијација	☐ IA ☐ IV ☐ II
			☐ Датум на воведување:

V.II.g.5 Спроведување на промени предвидени во одобрен протокол за управување со промена		Тип на постапка	
☐	a)	Спроведувањето на промена не бара дополнителни податоци за поддржување на промената	☐ IA _{IN} ☐ IB* Датум на воведување:
☐	b)	Спроведувањето на промена бара дополнителни податоци за поддржување на промената	IB

☐ c) Спроведување на промена за биолошки/имунолошки лек	IB	☐ Датум на воведување:
☐ z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.II.h.1 Ажурирање на информации за „Евалуација на безбедност од неочекувани агенси“ (дел 3.2.A.2)		Тип на промена
☐ a) Студии што се однесуваат на чекори во производство истражени за прв пат за еден или повеќе неочекувани агенси		II
☐ b) Замена на застарени студии што се однесуваат на чекори во производство и неочекувани агенси веќе пријавени во документацијата		
1. со модификација на проценка на ризик		II
2. без модификација на проценка на ризик		IB

B.III.1 Поднесување на нов или ажуриран сертификат за соодветност со монографиите на Ph.Eur. или бришење на сертификат за соодветност со монографиите на Ph.Eur.: - За активна супстанција - За појдовна супстанција/реагенс/меѓупроизвод употребени во процесот на производство на активна супстанција - За ексципиенс		Тип на постапка	
a) Сертификат за соодветност со монографијата на Ph.Eur.			
☐	1. Нов сертификат од веќе одобрен производител	☐ IA _{IN}	☐ IB* Датум на воведување:
☐	2. Ажуриран сертификат од веќе одобрен производител	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	3. Нов сертификат од нов производител (замена или додавање)	☐ IA _{IN}	☐ IB* Датум на воведување:
☐	4. Бришење на сертификати (во случај кога постојат повеќе сертификати за еден материјал)	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	5. Нов сертификат за нестерилна активна супстанција наменета за употреба во стерилен лек, кога се користи вода во последните чекори на синтеза и нема потврда за материјалот дека е без ендотоксини	IB	
b) Европски фармакопејски TSE сертификат за соодветност за активна супстанција/појдовна супстанција/меѓупроизвод/или ексципиенс			
☐	1. Нов сертификат за активна супстанција од нов или веќе одобрен производител	☐ IA _{IN}	☐ IB* Датум на воведување:
☐	2. Нов сертификат за појдовна супстанција/меѓупроизвод/или ексципиенс од нов или веќе одобрен производител	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	3. Ажуриран сертификат од веќе одобрен производител	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	4. Бришење на сертификати (во случај кога постојат повеќе сертификати за еден материјал)	☐ IA	☐ IB* Датум на воведување:
☐	5. Нов/ажуриран сертификат од веќе одобрен/нов производител што користи материјали од хумано или животинско потекло за кои е потребна проценка на ризик во однос на потенцијална контаминација со неочекувани агенси	II	

☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:
--------------------------	----------------------------	---	---

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.III.2 Промена за да соодветствува со Ph. Eur. или со национална фармакопеја на земја членка		Тип на постапка		
☐	a) Промена на спецификација/и на супстанција што претходно била нефармакопејска да соодветствува со Ph. Eur. или со национална фармакопеја на земја членка			
☐	1. Активна супстанција	☐ A _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	2. Експципиент/појдовен материјал за активна супстанција	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Промена за да соодветствува со ажурирана релевантна монографија на Ph.Eur. или на национална фармакопеја на земја членка	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c) Промена во спецификациите од национална фармакопеја на земја членка во Ph. Eur.	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.IV Промена во врска со медицинско помагало		Тип на постапка		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II		Датум на воведување:

B.IV.1 Промена на помагало за одмерување или администрирање		Тип на постапка		
☐	a) Додавање или замена на помагало што не е интегрален дел од примарното пакување			
☐	1. Помагало со CE ознака	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	2. Помагало за инхалатори со одмерни дози или друго помагало што може да има значајно влијание на испораката на активната супстанција во производот (на пр. небулизер)	II		
☐	b) Бришење на помагало	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c) Додавање или замена на помагало што е интегрален дел од примарното пакување	II		

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.V.a.1 Вклучување на нов, ажуриран или подобрен Plasma Master File во документацијата за ставање на лекот во промет (PMF во втора фаза на постапка)		Тип на постапка	
☐	a) Прво вклучување на нов Plasma Master File што има влијание на својствата на готовиот производ	II	
☐	b) Прво вклучување на нов Plasma Master File што нема влијание на својствата на готовиот производ	IB	
☐	c) Вклучување на ажуриран/подобрен Plasma Master File кога промените имаат влијание на својствата на готовиот производ	IB	

☐	d) Вклучување на ажуриран/подобрен Plasma Master File кога промените немаат влијание на својствата на готовиот производ	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
--------------------------	--	---	------------------------------	----------------------

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.V.a.2 Вклучување на нов, ажуриран или подобрен Vaccine Antigen Master File во документацијата за ставање на лекот во промет (VAMF во втора фаза на постапка)		Тип на постапка	
☐	a) Прво вклучување на нов Vaccine Antigen Master File	II	
☐	b) Вклучување на ажуриран/подобрен Vaccine Antigen Master File кога промените имаат влијание на својствата на готовиот производ	IB	
☐	c) Вклучување на ажуриран/подобрен Vaccine Antigen Master File кога промените немаат влијание на својствата на готовиот производ	☐ IA _{IN}	☐ IB*
			Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

B.V.b.1 Ажурирање на документацијата за квалитет наменета за имплементирање на заклучокот од постапката за упатување на Унијата		Тип на постапка	
☐	a) Промената го имплементира заклучокот од постапка на упатување	☐ IA _{IN}	☐ IB*
☐	b) Хармонизацијата на документацијата за квалитет не е дел од постапка на упатување и ажурирањето е наменето за негова хармонизација	II	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

C.I ПРОМЕНИ (БЕЗБЕДНОСТ/ ЕФИКАСНОСТ) КАЈ ЛЕКОВИ ЗА ХУМАНА УПОТРЕБА		Тип на постапка	
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

C.I.1 Промена во збирниот извештај за особините на лекот, означувањето или упатството за употреба за да се имплементира заклучокот од европска постапка на упатување (referral procedure)		Тип на постапка	
☐	a) Лекот е опфатен во дефинираниот опсег на постапката.	☐ IA _{IN}	☐ IB*
☐	b) Лекот не е опфатен во дефинираниот опсег на постапката но промената е со цел имплементација на заклучокот од постапката и не е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет.	IB	
☐	c) Лекот не е опфатен во дефинираниот опсег на постапката но промената е со цел имплементација на заклучокот од постапката со нови дополнителни податоци.	II	

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

C.I.2 Промена во збирниот извештај за особините на лекот, означувањето или упатството за употреба на генерички лек, биолошки сличен лек или на лек со хибридна документација, која е во согласност со процената на истата промена кај референтниот лек.		Тип на постапка	
☐	a) Воведување на промена(и) за која не е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет	IB	
☐	b) Воведување на промена(и) за која е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет (пр. компарабилност)	II	

C.I.3 Промена во збирниот извештај за особините на лекот, означувањето или упатството за употреба на лек за хумана употреба за да се имплементира одлуката од постапка која се однесува на периодичен извештај за безбедноста на лекот (PSUR) или PASS, или одлуката во согласност со процената на надлежните органи согласно Член 45 или 46 од Регулативата 1901/2006		Тип на постапка	
☐	a) Воведување на утврдени промени во текстот одобрени од надлежните органи (Регулаторни Агенции)	☐ IA _{IN}	☐ IB*
☐	b) Воведување на промена(и) за кои треба да се обезбедат нови дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет	II	
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

C.I.4 Промена (и) во збирниот извештај за особините на лекот, означувањето и упатство за употреба поради нови податоци во однос на квалитетот, претклинички, клинички податоци или податоци за фармаковигиланцата.		Тип на постапка
☐		II

C.I.5 Промена во легалниот статус на лек кој има одобрение за промет по централизирана постапка		Тип на постапка
☐	a) За генерички лек, биолошки сличен лек или лек со хибридна документација после добивање на промената на легалниот статус на референтниот лек.	IB
☐	b) Сите други легални промени во статусот	II

C.I.6 Промена/и во терапевтска/и индикација/и		Тип на постапка
☐	a) Додавање на нова терапевтска индикација или модификација на веќе одобрена.	II
☐	b) Бришење на терапевтска индикација	IB

C.I.7 Бришење на:		Тип на постапка
☐	a) фармацевтска форма	IB
☐	b) јачина	IB

C.I.8 Воведување на, или промени во, збирниот извештај на Системот за фармаковигиланца за лекови за употреба во хумана медицина		Тип на постапка		
☐	a) Воведување на збиен извештај на Системот за фармаковигиланца, промени во QPPV (вклучувајќи ги контакт детлите) и/или промени во локацијата на Pharmacovigilance System Master File (PSMF)	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

C.I.9 Промени во постоечкиот систем за фармаковигиланца како што е опишано во DDPS		Тип на постапка		
☐	a) Промена на лицето одговорно за фармаковигиланца (QPPV) и/или на податоците за контакт на лицето и/или back-up постапката	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Промени во базата на податоците за безбедност и/или во главните договори за исполнување на обврски од областа на фармаковигиланцата, и/или промена на местата каде што се вршат активности на фармаковигиланцата	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	c) Други промена(и) на DDPS што не влијаат на функционирањето на системот на фармаковигиланца (на пр. промена на главната локација за чување/архивирање, административни промени	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	d) Промена (и) во DDPS после спроведена проценка на ист DDPS на друг лек од истиот носител на одобрението за промет.	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

		Тип на постапка		
☐	C.I.10 Промени во фреквенција и/или дата на поднесување на периодичен извештај за безбедноста на лекот (PSUR) за лекови за употреба во хумана медицина	☐ IA _{IN}	☐ IB*	☐ Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

C.I.11 Воведување на, или промена во, обврски и услови од одобрението за ставање во промет, вклучувајќи го планот за управување со ризик		Тип на постапка		
☐	a) Имплементација/ воведување на текст утврден од надлежните органи (Регулаторни агенции)	☐ IA _{IN}	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Воведување на промена(и) за која е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет за која има потреба од проценка на надлежниот орган*	II		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐	Датум на воведување:

* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II

☐	C.I.12 Вклучување или бришење на црниот симбол како и објаснување за лековите од листата на лекови што се предмет на дополнително следење/ мониторинг	Тип на постапка		Датум на воведување:
		☐ IA _{IN}	☐ IB*	
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
☐	C.I.13 Други варијации што не се специфицирани во Анексот, а кои вклучуваат поднесување на студии на надлежните органи*	Тип на постапка		Датум на воведување:
		☐ IA _{IN}	☐ IB*	
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
D. Промена во PMF/VAMF		Тип на постапка		
☐	z) Друга варијација	☐ IA ☐ IB ☐ II	☐ Датум на воведување:	
☐	D.1 Промена на име и/или адреса на носителот на VAMF сертификатот	Тип на постапка		Датум на воведување:
		☐ IA _{IN}	☐ IB*	
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
☐	D.2 Промена на име и/или адреса на носителот на PMF сертификатот	Тип на постапка		Датум на воведување:
		☐ IA _{IN}	☐ IB*	
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
☐	D.3 Промена или трансфер на важечкиот носител на PMF сертификат на нов носител на PMF сертификат (на пр. различно правно лице)	Тип на постапка		Датум на воведување:
		☐ IA _{IN}	☐ IB*	
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
☐	D.4 Промена на име и/или адреса на институцијата за крв, вклучувајќи центри за собирање на крв/плазма	Тип на постапка		Датум на воведување:
		☐ IA	☐ IB*	
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
☐	D.5 Замена или додавање на центар за собирање крв/плазма во рамките на институцијата за крв што е веќе вклучена во PMF	Тип на постапка		
		IB		
☐	D.6 Бришење или промена на статусот (оперативен/не-оперативен) на институцијата (институциите) / центарот (центрите) што се користат за собирање на крв/плазма или за испитување на донациите и плазма пуловите	Тип на постапка		Датум на воведување:
		☐ IA	☐ IB*	
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
☐	D.7 Додавање на нова институција за крв, за собирање тазма, што не е вклучена во PMF	Тип на постапка		
		II		
☐	D.8 Замена или додавање на центар за крв за испитување на донации и/или плазма пулови во рамките на институција што е веќе вклучена во PMF	Тип на постапка		
		IB		
☐	D.9 Додавање на нова институција за крв за испитување на донации и/или плазма пулови што не е вклучена во PMF	Тип на постапка		
		II		

		Тип на постапка		
☐	D.10 Замена или додавање на нова институција за крв или центар/центри за крв каде се чува плазма	IB		
		Тип на постапка		
☐	D.11 Бришење на институција или центар/центри за крв каде се чува плазма	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
		Тип на постапка		
☐	D.12 Замена или додавање на организација вклучена во транспорт на плазма	IB		
		Тип на постапка		
☐	D.13 Бришење на организација вклучена во транспорт на плазма	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
		Тип на постапка		
☐	D.14 Додавање на кит за испитување со CE ознака за испитување на поединечни донации како нов кит за испитување или како замена на постоечкиот	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
D.15 Додавање на кит за испитување без CE ознака за испитување на поединечни донации како нов кит за испитување или како замена на постоечкиот		Тип на постапка		
☐	a) Новиот кит за испитување не е претходно одобрен во PMF за испитување на донациите во било кој центар за крв	II		
☐	b) Новиот кит за испитување е претходно одобрен во PMF за испитување на донациите во друг центар(центри) за крв	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
		Тип на постапка		
☐	D.16 Промена на китот/методот што се користи за испитување на пулови (антитело или антиген или испитување со NAT (Nucleic Acid Amplification Technology))	II		
		Тип на постапка		
☐	D.17 Воведување или продолжување на постапка за чување на залихи	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
		Тип на постапка		
☐	D.18 Укинување или скратување на периодот за чување на залихи	IB		
D.19 Замена или додавање на контејнери за крв (на пример, кеси, шишиња)		Тип на постапка		
☐	a) Новите контејнери за крв имаат CE ознака	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Новите контејнери за крв немаат CE ознака	II		
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
D.20 Промена во чување/транспорт		Тип на постапка		
☐	a) Услови на чување и/или транспорт	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
☐	b) Максимално време на чување на плазмата	☐ IA	☐ IB*	Датум на воведување:
* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II				
		Тип на постапка		
☐	D.21 Воведување на испитување на вирусни маркери во случаи кога ова испитување има значајно влијание за проценка на безбедност од вируси	II		
		Тип на постапка		
☐	D.22 Промена во подготовката на плазма пул (на пр. метод на производство, големина на пул, чување на примероци на плазма пул)	IB		
		Тип на постапка		
☐	D.23 Промена во фазите што треба да се превземат ако ретроспективно се најде дека донацијата/донациите треба да бидат исклучени од преработка („look-back“ постапка)	II		

НАСОКИ И УСЛОВИ ЗА КЛАСИФИКАЦИЈА НА ВАРИЈАЦИИТЕ

A. АДМИНИСТРАТИВНИ ПРОМЕНИ

B. ПРОМЕНИ ВО ДЕПОТ ЗА КВАЛИТЕТОТ

I. Активна супстанција

- a) Производство
- b) Контрола на активна супстанција
- c) Контејнер-затворувач систем
- d) Стабилност
- e) Дизајнирано подрачје (*Design space*) и протокол за управување со промени по добивање на одобрение

II. Готов производ

- a) Опис и состав
- b) Производство
- c) Контрола на ексципиенси
- d) Контрола на готов производ
- e) Контејнер-затворувач систем
- f) Стабилност
- g) Дизајнирано подрачје (*Design space*) и протокол за управување со промени по добивање на одобрение
- h) Безбедност од неочекувани агенси

III. Сертификат за соодветност (Certification of suitability - CEP) / Трансмисивни спонгиформни енцефалопatii (Transmissible spongiform encephalopathy – TSE) / Монографии

IV. Медицински средства

V. Промени во добиеното на одобрение за ставање на лек во промет како резултат на други регулаторни постапки

- a) Досие за плазма (Plasma Master File - PMF) / Досие за вакцина (Vaccine Antigen

Master File - /VAMF)

- b) Постапка на упатување

**С. ПРОМЕНИ ВО ДЕЛОТ НА БЕЗБЕДНОСТА, ЕФИКАСНОСТА И
ФАРМАКОВИГИЛАНЦАТА**

I. ЛЕКОВИ ЗА УПОТРЕБА ВО ХУМАНАТА МЕДИЦИНА

D. PMF/VAMF

A. АДМИНСТРАТИВНИ ПРОМЕНИ

A.1 Промена на име и/или адреса на носителот на одобрението за ставање на лек во промет	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA _{IN}
Услови		
1. Носителот на одобрението останува истото правно лице.		

A.2 Промена на име на лекот	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) За лекови регистрирани со централизирана постапка	1	IA _{IN}
b) За лекови регистрирани со национална постапка		IB
Услови		
1. Проверката на прифатливоста на новото име од страна на Европската агенција за лекови (European Medicines Agency - EMA) треба да биде завршена и позитивна.		

A.3 Промена на име на активната супстанција или на ексципиенс	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA _{IN}
Услови		
1. Активната супстанција/ексципиенс треба да остане иста.		

A.4 Промена на име и/или адреса на производителот (вклучувајќи ги местата каде се врши контрола на квалитет); или носителот на документација за активната супстанција (<i>Active Substance Master File, ASMF</i>) или добавувачот на активната супстанција, појдовна супстанција, реагенс или меѓупроизвод што се употребуваат во производство на активната супстанција за која не постои сертификат за	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка

соодветност со монографиите на Европската фармакопеја; или производител на нов ексципиенс (кога е специфицирано во техничката документација)		
	1	IA
Услови		
1. Местото на производство и сите постапки од производниот процес треба да останат исти.		

A.5 Промена на име и/или адреса на производителот/увозник на готов лек (вклучувајќи ги местата каде се врши пуштање на серија на лек во промет или контрола на квалитет)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Активностите за кои производителот/увозникот е одговорен вклучуваат пуштање на серија на лек во промет	1	IA _{IN}
б) Активностите за кои производителот/увозникот е одговорен не вклучуваат пуштање на серија на лек во промет	1	IA
Услови		
1. Местото на производство на кое се однесува промената на името/или адресата и сите постапки од производниот процес треба да останат исти.		

A.6 Промена на анатомско - терапевтски код (Anatomical Therapeutic Chemical - ATC код)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA
Услови		
1. Ако промената е извршена по добивањето на ATC кодот или промена на ATC кодот од страна на Светската здравствена организација (СЗО).		

A.7 Бришење на некое од местата на производство на активна супстанција, меѓупроизвод или на готов производ, место на пакување, производител одговорен за пуштање на серија на лек во промет, места каде се врши контрола на квалитет на серија на лек или добавувач на појдовна супстанција, реагенс или ексципиенс (кога е наведено во документацијата)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1, 2	IA
Услови		
1. Да остане најмалку едно место на производство/производител, претходно одобрен, што ја врши истата функција како местото(местата) што се брише(бришат). Каде е применливо, најмалку еден производител одговорен за пуштање на серија на лек во промет во ЕУ/ЕЕА што го потврдува		

испиувањето на лекот со цел пуштање во промет останува во ЕУ/ЕЕА
2. Бришењето не се должи на недостатоци кои се однесуваат на производството.

A.8 Промени во датумот на оценка за потврдување на Добра производна пракса (Good Manufacturing Practiace - GMP) соодветност на производителот на активна супстанција (*)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IA
(*)Забелешка: варијацијата не се применува кога информацијата се доставува до надлежните органи на друг начин (на пр. преку таканаречена „Изјава од овластено лице“)		

В. ПРОМЕНИ ВО ДЕЛОТ ЗА КВАЛИТЕТ

В.1 Активна супстанција

В.1.а) Производство

В.1.а.1 Промена на производител на појдовна супстанција/реагенс/меѓупроизвод што се употребува во процесот на производство на активна супстанција или промена на производител (вклучувајќи ги местата каде се врши контрола на квалитет) на активна супстанција за која сертификатот за соодветност со монографиите на Европската фармакопеја не е дел од одобрената документација	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Предложениот производител е дел од иста фармацевтска групација како и одобрениот	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Воведување на нов производител на активна супстанција што поседува документација за активната супстанција (<i>Active Substance Master File, ASMF</i>)		II
c) Предложениот производител користи значително различни начини на синтеза или услови во производство, што можат да променат важни карактеристики на квалитетот на активната супстанција, како квалитативен и/или квантитативен профил на онечистувања или физичко-хемиски особини што влијаат на биорасположивоста		II
d) Нов производител на материјал за кој се бара проценка на безбедност од вируси и/или TSE ризик		II
e) Промена која се однесува на биолошки активна супстанција или појдовна супстанција/реагенс/меѓупроизвод што се употребуваат во производство на		II

биолошки/имунолошки лек		
f) Промени во испитувањето на контролата на квалитет на активна супстанција-замена или додавање на место каде се врши контрола/испитување на серија на лекот	2, 4	IA
g) Воведување на нов производител на активна супстанција што поседува документација за активната супстанција (<i>Active Substance Master File, ASMF</i>) и бара ажурирање на соодветните делови од документацијата		II
h) Воведување на алтернативно место за стерилизација на активна супстанција со Ph.Eur. метод (Европската фармакопеја - <i>European Pharmacopoeia - Ph.Eur.</i>)		IB
i) Воведување на ново место за микронизација	2,5	IA
j) Промени во испитувањето на контролата на квалитет на биолошки активна супстанција: замена или додавање на место каде се врши контрола/испитување со биолошки /имунолошки /имунохемиски метод		II
k) Ново место за чување на клеточна банка и/или работна клеточна банка (<i>Master Cell Bank</i> и/или <i>Working Cell Banks</i>)		IB
Услови		
1. Спецификациите за појдовните супстанции и реагенси (вклучувајќи процесни контроли, аналитички методи за сите супстанции) се идентични со веќе одобрените. Спецификациите за меѓупроизводите и активните супстанции (вклучувајќи процесни контроли, аналитички методи за сите супстанции), постапката на подготовка (вклучувајќи големина на серија) и поединостите од начинот на синтеза се идентични на веќе одобрените.		
2. Активната супстанција не е биолошка/имунолошка или стерилна супстанција.		
3. При употреба на материјали од хумано или животинско потекло во процесот на производство, производителот не треба да има нов добавувач, во спротивно потребна е повторна проценка на безбедност од вируси или на соодветност со важечкиот водич: " <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> ".		
4. Потврда за успешно спроведен трансфер на методите од старото во новото место.		
5. Спецификацијата за големина на честички на активната супстанција и соодветниот аналитички метод остануваат исти.		

В.1.а.2 Промени на процесот на производство на активната супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Мали промени на процесот на производство на активната супстанција	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA
b) Значителна промена на процесот на производство на активната супстанција што може		II

да има значајно влијание на квалитетот, безбедноста или ефикасноста на лекот		
с) Промената се однесува на биолошка/имунолошка супстанција или на употреба на супстанција - хемиски дериват во производството на биолошка/имунолошка супстанција, што може да има значајно влијание на квалитетот, безбедноста или ефикасноста на лекот и не се однесува на протоколот		II
д) Промена што се однесува на хербален медицински производ и било која промена што се однесува на географското потекло и начинот на производство		II
е) Мала промена која се однесува на делот со ограничен пристап од документацијата за активна супстанција (ASMF)		IB
Услови		
1. Нема промени во квалитативниот и квантитативниот профил на онечистувања или во физичко-хемиските својства.		
2. Начинот на синтеза останува ист, односно меѓупроизводите остануваат исти и не се користат нови реагенси, катализатори или растворувачи во процесот. Ако се работи за хербални лекови, географското потекло, производството на растителната супстанција и начинот на производство остануваат исти.		
3. Спецификациите на активната супстанција или меѓупроизводите се непроменети.		
4. Промената е целосно опишана во отворениот дел од документацијата за активната супстанција (ASMF), ако е применливо.		
5. Активната супстанција не е биолошка/имунолошка супстанција.		
6. Промената не се однесува на географското потекло и начинот на производство на хербален лек.		
7. Промената не се однесува на делот со ограничен пристап од документацијата за активна супстанција (ASMF).		

В.1.а.3 Промена на големина на серија (вклучувајќи промена на опсег на големина на серија) на активна супстанција или меѓупроизвод што се користи во производството на активната супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) До десет пати во споредба со одобрената големина на серија	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	IA
б) Намалување на големина на серија до десет пати	1, 2, 3, 4, 5	IA
с) Промената бара проценка на споредливоста на биолошка/имунолошка активна супстанција		II
д) Повеќе од десет пати во споредба со одобрената големина на серија		IB

е) Големината на серијата на биолошка/имунолошка активна супстанција е зголемена/намалена без промени во процесот на производство (на пример, дуплирање на линијата).		IB
Услови		
1. Промените во постапките за производство се само оние кои се неопходни за зголемување или намалување на серијата (на пример, употреба на опрема со различна големина/капацитет).		
2. За предложената големина на серија треба да се приложат резултати од испитување на најмалку две серии според одобрените спецификации.		
3. Производот не е биолошки/имунолошки лек.		
4. Промената не влијае негативно на репродукцибилноста на процесот.		
5. Промената не е резултат на неочекувани појави во текот на производството или не е поврзана со стабилноста.		
6. Спецификациите на активната супстанција/меѓупроизводите остануваат исти.		
7. Активната супстанција не е стерилна.		
8. Големината на серијата е до десет пати во однос на одобрената големина на серија или е последователна промена што не е одобрена со варијација Тип IA.		
В.1.a.4 Промена во испитувањата во процесната контрола или на дозволените граници воспоставени во производството на активната супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Стеснување на дозволените граници	1, 2, 3, 4	IA
б) Додавање на ново испитување и дозволени граници	1, 2, 5, 6	IA
в) Бришење на незначајно испитување	1, 2, 7	IA
д) Проширување на одобрените граници во процесната контрола што можат да имаат значајно влијание на севкупниот квалитет на активната супстанција		II
е) Бришење на испитување во процесната контрола што може да има значајно влијание на севкупниот квалитет на активната супстанција		II
ф) Додавање или замена на испитување во процесната контрола како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот		IB
Услови		
1. Промената не се должи на забелешки од претходни проценки што се однесуваат на границите во спецификацијата (на пример, во постапка за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет или во постапка на одобрување на варијации од тип II).		
2. Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството, на пример, ново неквалификувано онечистување; промена во границите на вкупни онечистувања.		

3.	Секоја промена треба да биде во рамките на веќе одобрените граници.
4.	Постапката за испитување останува иста, или промените во постапката се мали.
5.	Секој нов метод за испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.
6.	Новиот метод за испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенс за биолошка активна супстанција (со исклучок на стандардните фармакопејски микробиолошки методи).
7.	Параметарот од спецификацијата не е критичен параметар (на пример: содржина, онечистувања (освен растворувач што не е употребен во производството на активната супстанција), било кои критични физички карактеристики, на пр. големина на честички, насипна (<i>bulk</i>) густина и натапкана (<i>topped</i>) густина, идентификација, вода, било кое барање за промена на честотата на испитувањето.

В.1.a.5 Промени во активната супстанција на сезонска, пре-пандемиска или пандемиска вакцина против хумана инфлуенца	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Замена на сој (соеви) во сезонска, пре-пандемиска или пандемиска вакцина против хумана инфлуенца		II

В.1.b) Контрола на активна супстанција

В.1.b.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на активна супстанција, појдовна супстанција, меѓупроизвод или на реагенс што се употребуваат во процесот на производство на активната супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Стеснување на границите во спецификацијата за медицински производи што се предмет на надлежен орган за ставање на серија во промет Official Control Authority Batch Release	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
б) Стеснување на границите во спецификацијата	1, 2, 3, 4	IA
в) Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	1, 2, 5, 6, 7	IA
г) Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар)	1, 2, 8	IA
е) Бришење на параметар во спецификацијата што може да има значаен ефект на севкупниот квалитет на активната супстанција и/или на готовиот производ		II
ф) Промени надвор од одобрените граници во спецификациите на активната супстанција		II

g) Проширување на одобрените граници во спецификациите за појдовните супстанции/ меѓупроизводи, што можат да имаат значаен ефект на севкупниот квалитет на активната супстанција и/или на готовиот производ		II
h) Додавање или замена (со исклучок на биолошка или имунолошка супстанција) на параметар во спецификацијата како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот со соодветен метод за испитување		IB
i) Кога активната супстанција нема монографија во Ph. Eur. или во националната фармакопеја на земјата членка, промена на параметар од интерна спецификацијата според не-официјална фармакопеја или фармакопеја на трета земја		IB
Услови		
1. Промената не се должи на забелешки од претходни проценки што се однесуваат на границите во спецификацијата (на пример, во постапка за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет или во постапка на одобрување на варијации од тип II).		
2. Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството, на пример, ново неквалификувано онечистување; промена во границите на вкупни онечистувања.		
3. Секоја промена треба да биде во рамките на веќе одобрените граници.		
4. Постапката за испитување останува иста, или промените во постапката се мали.		
5. Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.		
6. Новиот метод на испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенси за биолошка активна супстанција (со исклучок на стандардни фармакопејски микробиолошки методи).		
7. Промената не се однесува на генотоксично онечистување. Кога промената се однесува на финална активна супстанција, контролата на било кое ново онечистување треба да биде во согласност со Ph.Eur. или националната фармакопеја на земјата членка, освен за резидуални растворувачи кои мора да се во согласност со ICH граници (Меѓународниот совет за хармонизирање на техничките барања за лекови за хумана употреба (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).		
8. Параметарот во спецификацијата не се однесува на критичен параметар, на пример, било кој од следниве: определување на содржина, онечистувања (освен ако одреден растворувач дефинитивно не се употребува во производство на активната супстанција), било кои критични физички карактеристики, на пример, големина на честички, насипна (<i>bulk</i>) густина и натапкана (<i>tapped</i>) густина, идентификација, вода, било кое барање за изземање на испитување).		

V.I.b.2 Промена во постапката за испитување на активна супстанција или на појдовна супстанција, меѓупроизвод или на реагенси што се употребуваат во процесот на производство на активната супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Мали промени на веќе одобрена постапка за	1, 2, 3, 4	IA

испитување		
b) Бришење на постапка за испитување на активна супстанција или на појдовна супстанција, реагенс или на меѓупроизвод, ако алтернативна постапка е веќе одобрена	7	IA
c) Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање) на реагенс, што нема значаен ефект на севкупниот квалитет на активната супстанција	1, 2, 3, 5, 6	IA
d) Промена (замена) на биолошки /имунолошки /имунохемиски метод за испитување или метод во кој се употребува биолошки реагенс за биолошка активна супстанција		II
e) Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање) на активна супстанција или на појдовна супстанција или на меѓупроизвод		IB
Услови		
1. Спроведена е соодветна валидација во согласност со важечките водичи и резултатите од валидацијата покажуваат дека ажурираната постапка за испитување е барем еквивалентна на претходната.		
2. Нема промени во границите на вкупните онечистувања; не се детектирани нови неквалификувани онечистувања.		
3. Методот за анализа останува ист (на пример, се менува должината на колоната или температурата, но не се менува типот на колоната или методот).		
4. Методот за испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенс за биолошка активна супстанција (со исклучок на стандардни фармакопејски микробиолошки методи).		
5. Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.		
6. Активната супстанција не е биолошка/имунолошка.		
7. Алтернативната постапка е веќе одобрена за испитување на соодветниот параметар во спецификацијата и постапката не е додадена со одобрување на IA/IA(IN) нотификација.		

В.1.с) Контејнер-затворувач систем

В.1.с.1 Промена во контактното пакување на активна супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Квалитативен и/или квантитативен состав	1, 2, 3	IA
b) Квалитативен и/или квантитативен состав за стерилни и незамрзнати биолошки/ имунолошки активни супстанции		II
c) Течни активни супстанции (нестерилни)		IB

Услови	
1.	Предложениот материјал за пакување мора да биде барем еквивалентен со веќе одобриениот во однос на неговите релевантни својства.
2.	Релевантните студии на стабилност се започнати под ICH услови и релевантните параметри за следење на стабилноста се оценети на најмалку две пилот серии или индустриски серии и податоците за задоволителна стабилност за најмалку три месеци се на располагање на подносителот во време на имплементацијата. Меѓутоа, ако предложеното пакување е поотпорно од постоечкото, податоците за стабилноста не мора да бидат на располагање во време на имплементацијата. Овие студии мора да бидат завршени и податоците веднаш да бидат доставени до надлежниот орган ако отстапуваат од спецификациите или потенцијално отстапуваат од спецификациите на крајот на одобриениот рок на употреба/ретест период (со предложена мерка).
3.	Стерилните, течни и биолошки/имунолошки активни супстанции се исклучени.

В.1.с.2 Промена на параметрите и/или границите во спецификацијата на контактното пакување на активна супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Стеснување на границите во спецификацијата	1, 2, 3, 4	IA
b) Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	1, 2, 5	IA
c) Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар)	1, 2	IA
d) Додавање или замена на параметар во спецификацијата како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот		IB
Услови		
1.	Промената не се должи на забелешки од претходни проценки што се однесуваат на границите во спецификацијата (на пример, во постапка за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет или во постапка на одобрување на варијации од тип II).	
2.	Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството на материјалот за пакување или во текот на чување на активната супстанција.	
3.	Секоја промена треба да биде во рамките на веќе одобрените граници.	
4.	Постапката за испитување останува иста, или промените во постапката се мали.	
5.	Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.	

В.1.с.3 Промена во постапката за испитување на контактното пакување на активна супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
--	---------------------------------	-----------------

a) Мали промени на веќе одобрената постапка за испитување	1, 2, 3	IA
b) Останати промени во постапката за испитување (вклучувајќи замена или додавање)	1, 3, 4	IA
c) Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	5	IA
Услови		
1. Спроведена е соодветна валидација во согласност со важечките водичи и резултатите од валидацијата покажуваат дека ажурираната постапка за испитување е барем еквивалентна на претходната.		
2. Методот за анализа останува ист (на пример, се менува должината на колоната или температурата, но не се менува типот на колоната или методот).		
3. Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.		
4. Активната супстанција/готов производ не е биолошки/имунолошки.		
5. Постои одобрена постапка за испитување за соодветниот параметар од спецификацијата што не е додадена со IA/IA(IN) нотификација.		

B.I.d) Стабилност

B.I.d.1 Промена во ретест периодот/периодот на чување или условите на чување на активната супстанција кога сертификатот за соодветност со монографијата на Ph.Eur. во одобрената документација не содржи ретест периодот	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Ретест период/период на чување		
1. Намалување	1	IA
2. Продолжување на ретест период врз основа на екстраполација на податоци од стабилноста што не е во согласност со насоките на ICH водичите ¹		II
3. Продолжување на период на чување на биолошка/имунолошка активна супстанција што не е во согласност со одобрениот протокол за стабилност		II
4. Продолжување или воведување на ретест период/ период на чување поддржан со прикажаните резултати од студијата на стабилност		IB
b) Услови на чување		

¹Забелешка: Ре-тест периодот не се однесува за биолошка/имунолошка активна супстанција.

1. Промена кон построги услови на чување на активната супстанција	1	IA
2. Промена на услови на чување на биолошки/имунолошки активни супстанции, кога студиите на стабилност не се изведени во согласност со одобрениот протокол за стабилност		II
3. Промена на услови на чување на активната супстанција		IB
с) Промена на одобрен протокол за стабилност	1,2	IA
Услови		
1. Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството или не е поврзана со стабилноста.		
2. Промените не се однесуваат на проширување на одобрените граници за испитуваните параметри, на бришење на параметри што укажуваат на стабилност или на намалување на фреквенцијата на испитување.		

V.I.e) Дизајнирано подрачје (*Design space*) и протокол за управување со промени по добивање на одобрение

V.I.e.1 Воведување на ново дизајнирано подрачје или проширување на одобрено дизајнирано подрачје за активната супстанција, што се однесува на:	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Една операција во процесот на производство на активната супстанција, вклучувајќи ги процесните контроли и/или постапки за испитување што произлегуваат од нив		II
b) Постапки за испитување на појдовни супстанции/меѓупроизводи/реагенси и/или активна супстанција		II

V.I.e.2 Воведување на протокол за управување со промена по добивање на одобрение, што се однесува на активна супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II

V.I.e.3 Бришење на одобрен протокол за управување со промена, што се однесува на активна супстанција	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA _{IN}
Услови		
1. Бришењето на одобрениот протокол за управување со промена што се однесува на активната		

супстанција не се должи на неочекувани појави или на резултати надвор од спецификацијата за време на имплементација на промената(ите) опишани во протоколот и нема никаков ефект на веќе одобрените информации во документацијата

В.1.е.4 Промени на одобрен протокол за управување со промена	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Големи промени на одобрен протокол за управување со промена		II
b) Мали промени на одобрен протокол за управување со промена што не ја менуваат стратегијата дефинирана во протоколот		IB

В.1.е.5 Спроведување на промени предвидени во одобрен протокол за управување со промена	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Спроведувањето на промената не бара дополнителни податоци за поддржување на промената	1	IA _{IN}
b) Спроведувањето на промената бара дополнителни податоци за поддржување на промената		IB
c) Спроведување на промена за биолошки/имунолошки лек		IB
Услови		
1. Предложената промена е извршена целосно во согласност со одобриениот протокол за управување со промени.		

В.II. ГОТОВ ПРОИЗВОД

В.II.a) Опис и состав

В.II.a.1 Промена или додавање на втиснати или други ознаки или печатени ознаки вклучувајќи и замена или додавање на бои за означување на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Промени на втиснати или други ознаки или печатени ознаки	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
b) Промени во засек/разделни линии наменети за поделба во еднакви дози		IB
Услови		
1. Спецификациите на готовиот производ при ставање во промет и во рок на употреба остануваат непроменети (освен изгледот).		

2.	Секоја боја за означување мора да биде во согласност со соодветната фармакопејска регулатива.
3.	Засекот/разделни линии не се наменети за поделба во еднакви дози.
4.	Било кои означувања на готов производ што се користат да се разликуваат јачините не треба да бидат целосно избришани.

В.И.а.2 Промена на формата или димензиите на фармацевтската дозирана форма	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Таблети со конвенционално ослободување, капсули, супозитории или вагитории	1, 2, 3, 4	IA_{IN}
б) Гастро-резистентни, фармацевтски дозирани форми со модифицирано или продолжено ослободување и таблети со разделна линија наменети за поделба во еднакви дози		IB
в) Додавање на нов кит за радиофармацевтски препарат со друг волумен на полнење		II
Услови		
1. Профилот на растворливост на преформулираниот производ е споредлив со профилот на растворливост на стариот производ. За хербални медицински производи, кога не е возможно да се спроведе испитување на растворливоста, времето на распаѓање на новиот е споредливо со времето на распаѓање на стариот производ.		
2. Спецификациите при ставање во промет и во рок на употреба на производот остануваат непроменети (освен димензиите).		
3. Квалитативниот или квантитативниот состав и просечната маса остануваат непроменети.		
4. Промената не се однесува на таблета со разделна линија наменета за поделба во еднакви дози.		

В.И.а.3 Промени на ексципиенси во состав на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Промени во компоненти на системот за боја или за вкус		
1. Додавање, бришење или замена	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	IA_{IN}
2. Зголемување или намалување	1, 2, 3, 4	IA
б) Останати ексципиенси		
1. Било кое мало прилагодување на квантитативниот состав на готовиот производ што се однесува на ексципиенсите	1, 2, 4, 8, 9, 10	IA
2. Квалитативни или квантитативни промени на еден или повеќе ексципиенси што може		II

да има значајно влијание на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот		
3. Промена што се однесува на биолошки/имунолошки производ		II
4. Било кој нов ексципиент што вклучува употреба на материјали од хумано или животинско потекло, за кои е потребна проценка на безбедност од вируси или TSE ризик		II
5. Промена за која е доставена студија за биоеквиваленција		II
6. Замена на еден ексципиент со друг споредлив ексципиент со истите функционални карактеристики и на слично ниво		IV
Услови		
1.	Функционалните карактеристики на фармацевтската форма остануваат исти (на пример, распадливост, профил на растворливост).	
2.	Секое мало прилагодување на формулацијата треба да се направи во однос на ексципиентот што е најмногу застапен во составот на готовиот производ, со цел вкупната маса да остане иста.	
3.	Спецификацијата на готов производ е ажурирана само во однос на изглед, мирис и вкус и ако е применливо, се брише тестот на идентификација.	
4.	Релевантните студии на стабилност се започнати под ICH услови (се наведуваат броевите на сериите) и релевантните параметри за следење на стабилноста се оценети на најмалку две пилот серии или индустриска серии и податоците за задоволителна стабилност за најмалку три месеци се на располагање на подносителот (во време на имплементацијата за варијации тип IA, односно во време на нотификација за варијации тип IB). Профилот на стабилност е сличен со веќе одобриениот. Подносителот се обврзува дека ќе ги заврши студиите на стабилност и дека сите резултати што се надвор од спецификацијата или потенцијално надвор од спецификацијата во одобриениот рок на употреба, веднаш ќе ги пријави на Агенцијата (со предложена мерка). Дополнително, ако е потребно, треба да се изведе и испитување на фотостабилност.	
5.	Сите нови предложени компоненти мора да одговараат на соодветните директиви (на пример, Directive 94/36/EC и 2008/128/EC за бои кои се употребуваат во прехранбени производи и Directive 88/388/EEC за ароми).	
6.	Секоја нова компонента не вклучува употреба на материјали од хумано или животинско потекло, за кои е потребна проценка на безбедност од вируси или на соодветност со важечкиот водич: „ <i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i> “.	
7.	Ако е применливо, промената не влијае при разликување на различни јачини и нема негативно влијание на вкусот кај педијатриски формулации.	
8.	Профилот на растворливост на новиот производ испитан на најмалку две пилот серии е споредлив со профилот на растворливост на стариот производ. За хербални лекови кога не е возможно да се спроведе испитување на растворливоста, времето на распаѓање на новиот е споредливо со времето на распаѓање на стариот производ.	
9.	Промената не се должи на прашања што се однесуваат на стабилноста и/или не треба да резултира со потенцијални проблеми во однос на безбедноста на лекот, на пример, при	

разликување на јачините.
10. Производот не е биолошки/имунолошки лек.

В.И.а.4 Промена во масата на слојот за обложување на пероралните дозирани форми или промена во масата на капсуларното тело	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Цврсти перорални фармацевтски дозирани форми	1, 2, 3, 4	IA
б) Гастро-резистентни, фармацевтски дозирани форми со модифицирано или продолжено ослободување, каде обложувањето е критичен фактор за механизмот на ослободување		II
Услови		
1. Профилот на растворливост на новиот производ испитан на најмалку две пилот серии е споредлив со профилот на растворливост на стариот производ. За хербални медицински производи, кога не е возможно да се спроведе испитување на растворливоста, времето на распаѓање на новиот е споредливо со времето на распаѓање на стариот производ.		
2. Обложувањето не е критичен фактор за механизмот на ослободување.		
3. Спецификацијата на готовиот производ е ажурирана само во однос на масата и димензиите, ако е применливо.		
4. Студиите на стабилност се започнати во согласност со соодветните водичи на најмалку две пилот серии или индустриски серии и подносителот располага со податоци за задоволителна стабилност за најмалку три месеци во време на имплементацијата. Подносителот се обврзува дека ќе ги заврши студиите на стабилност и дека сите резултати што се надвор од спецификацијата или потенцијално надвор од спецификацијата во одобриениот рок на употреба, веднаш ќе ги пријави на Агенцијата (со предложена мерка).		

В.И.а.5 Промена на концентрација на еднодозни парентерални производи, каде количеството на активна супстанција на единица доза (на пример, јачина) останува исто	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II

В.И.а.6 Бришење на контејнерот за растворувач/ дилуент од пакувањето	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1, 2	IB

В.И.б) Производство

В.И.б.1 Замена или додавање на место на производство за дел или за целиот процес на производство на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Место каде се врши надворешно пакување	1, 2	IA_{IN}
б) Место каде се врши контактено пакување	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
в) Место каде се вршат останатата/ите постапка/и од процесот на производство, освен пуштање на серија на лек во промет, контрола на серија, и надворешно пакување за биолошки/ имунолошки лекови или фармацевтски дозирани форми произведени со сложени процеси на производство		II
г) Местото за кое се бара почетна инспекција или инспекција посебно за дадениот производ		II
е) Промената се однесува на местото на производство во кое се вршат останатата/ите постапка/и од процесот на производство, освен пуштањето на серијата на лекот во промет, контрола на серија, контактено и надворешно пакување за нестерилни лекови		IB
ф) Промената се однесува на местото на производство во кое се вршат останатата/ите постапка/и од процесот на производство, освен пуштањето на серијата на лекот во промет, контрола на серија, и надворешно пакување за стерилни лекови произведени со употреба на асептичен метод, со исклучок на биолошки/имунолошки лекови		IB
Услови		
1. Извештај од надлежната инспекција на една од земјите членки на ЕУ/ЕЕА дека се исполнети условите на GMP, не постар од 3 години или од земја што остварила меѓусебно признавање на GMP со една од земјите членки на ЕУ.		
2. Одобрение на местото за производство за дадената фармацевтска дозирана форма или лекот од интерес.		
3. Лекот од интерес не е стерилен производ.		
4. Кога е применливо, на пример, за суспензии или емулзии, постои шема на валидација за процесот на производство или валидацијата на процесот на производство на новото место е успешно спроведена согласно важечкиот протокол, на најмалку три произведени серии.		
5. Лекот од интерес не е биолошки лек/имунолошки медицински производ.		

В.И.б.2 Промена на увозник, место на пуштање на серија на лек во промет и на контрола на квалитет на готов производ		Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а)	Замена или додавање на ново место каде се врши контрола/испитување на серија	2,3,4,5	IA
б)	Замена или додавање на ново место каде се врши контрола/испитување на серија на биолошки/имунолошки лек и еден од методите што се изведува на местото е биолошки /имунолошки метод		II
в)	Замена на производител или додавање на нов производител одговорен за увоз и/или пуштање на серија на лек во промет		
1.	Промената не вклучува контрола/испитување на серија	1,2,5	IA_{IN}
2.	Промената вклучува контрола/испитување на серија	1,2,3,4,5	IA_{IN}
3.	Промената вклучува контрола/испитување на серија на биолошки/имунолошки производ и еден од методите што се изведува на местото е биолошки /имунолошки / имунохемиски метод		II
Услови			
1. Производителот одговорен за пуштање на серија на лек во промет мора да се наоѓа во ЕУ/ЕЕА. Најмалку едно место одговорно за пуштање на серија на лек во промет останува во ЕУ/ЕЕА што го потврдува испитувањето на лекот со цел пуштање во промет во ЕУ/ЕЕА.			
2. Местото е соодветно авторизирано.			
3. Производот не е биолошки/имунолошки лек.			
4. Трансферот на методот за испитување од старото на новото место или во нова лабораторија е успешно завршен.			
5. Најмалку еден место за контрола/испитување на серија останува во ЕУ/ЕЕА или во земја каде постои GMP согласност со меѓусебно признавање помеѓу земјите и ЕУ, што може да го изведе испитувањето на лекот со цел пуштање во промет во ЕУ/ЕЕА.			

В.И.б.3 Промена во процесот на производство на готов производ, вклучувајќи меѓупроизвод употребен во производството на готовиот производ		Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а)	Мала промена во процесот на производство	1,2,3,4,5,6,7	IA
б)	Значителни промени во процесот на производство што може да имаат значајно влијание на квалитетот, безбедноста и ефикасноста на лекот		II
в)	Производот е биолошки/имунолошки лек и промената бара проценка на споредливост		II

d) Воведување на нестандартен завршен метод на стерилизација		II
e) Воведување или зголемување на вишокот на активна супстанција		II
f) Мала промена во процесот на производство на водена перорална суспензија		IV
Услови		
1. Нема промени во квалитативниот и квантитативниот профил на онечистувања или во физичко-хемиските својства.		
2. Промената се однесува на цврста дозирана форма со конвенционално ослободување/ перорален раствор и лекот за кој се однесува промената не е биолошки/имунолошки или хербален лек; или промената се однесува на процесниот параметар/и што се смета дека нема влијание на квалитетот на готовиот производ (без оглед на видот на производот и/или дозираната форма), во смисла на претходната проценка		
3. Основниот процес на производство вклучувајќи ги и поединечните чекори во процесот на производство остануваат исти (на пример, обработка на меѓупроизводи) и нема промена на било кој растворувач што се користи во процесот на производство.		
4. Одобрениот процес на производство треба да биде контролиран со соодветна процесна контрола и не се врши промена (проширување или бришење на границите) на оваа контрола.		
5. Спецификациите на готов производ или на меѓупроизводите остануваат непроменети.		
6. Новиот процес на производство мора да дава идентичен производ во однос на квалитетот, безбедноста и ефикасноста.		
7. Релевантни студии на стабилност се започнати во согласност со релевантните водичи на најмалку една пилот серија или индустриска серија и податоците од најмалку три месеци од спроведената студија на стабилност се достапни на подносителот на барањето. Доставена е изјава дека студијата на стабилност ќе биде завршена, како и дека надлежниот орган ќе биде веднаш запознаен ако се добијат резултати надвор од дозволените граници на спецификациите или ако се јават потенцијални резултати што можат да отстапуваат од спецификациите на крајот од одобрените рок на употреба (со предложена мерка).		

V.11.b.4 Промена на големина на серија (вклучувајќи промена на опсег на големина на серија) на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) До десет пати во споредба со одобрената големина на серија	1,2,3,4,5,7	IA
b) Намалување на големина на серија до 10 пати	1,2,3,4,5,6	IA
c) Промената бара проценка на споредливост на биолошки/имунолошки лек или промената на големина на серија бара нова студија на биеквиваленција		II
d) Промената се однесува на сите други фармацевтски форми произведени со сложен процес на производство		II

е) Повеќе од десет пати во споредба со одобрената големина на серија на форми (перорални) со конвенционално ослободување		IB
ф) Големината на серијата на биолошки / имунолошки лек е зголемена/намалена без промена во процесот на производство (на пример, дуплирање на линијата)		IB
Услови		
1. Промената не влијае врз репродукцибилноста и/или конзистентноста на производот.		
2. Промената се однесува на стандардните перорални фармацевтски форми со конвенционално ослободување или на нестерилни течни фармацевтски форми.		
3. Секоја промена на методот на производство и/или на процесната контрола е промена што е произлезена од промената во големината на серијата, (на пример употреба на опрема со различна големина).		
4. Валидационата шема е достапна или валидацијата на процесот на производство е успешно спроведена во согласност со важечкиот протокол на најмалку три серии со предложената нова големина на серија, во согласност со релевантните водичи.		
5. Производот не е биолошки/имунолошки лек.		
6. Промената не е резултат на неочекувани појави во текот на производството или не е поврзана со стабилноста.		
7. Големината на серијата е до десет пати во однос на одобрената големина на серија или е последователна промена што не е одобрена со варијација Тип IA		

В.II.b.5 Промена во испитувањата во процесната контрола или на дозволените граници воспоставени во процесот на производство на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Стеснување на дозволените граници	1,2,3,4	IA
б) Додавање на нови испитувања и дозволени граници	1,2,5,6	IA
в) Бришење на незначајно испитување во процесната контрола	1,2,7	IA
д) Бришење на испитување во процесната контрола што може да има значајно влијание на севкупниот квалитет на готовиот производ		II
е) Проширување на одобрените граници во процесната контрола што можат да имаат значајно влијание на севкупниот квалитет на готовиот производ		II
ф) Додавање или замена на испитување во процесната контрола како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот на		IB

производот		
Услови		
1.	Промената не се должи на забелешки од претходни проценки што се однесуваат на границите во спецификацијата (на пример, во постапка за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет или во постапка на одобрување на варијации од тип II).	
2.	Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството, на пример, ново неквалификувано онечистување; промена во границите на вкупни онечистувања.	
3.	Секоја промена треба да биде во рамките на веќе одобрените граници.	
4.	Постапката за испитување останува иста, или промените во постапката се мали.	
5.	Секој нов метод за испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.	
6.	Новиот метод за испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенс за биолошка активна супстанција (со исклучок на стандардните фармакопејски микробиолошки методи).	
7.	Испитувањето во процесната контрола не се однесува на контрола на критичен параметар, на пр. содржина; онечистувања (освен ако тој растворувач не е употребен во производството); било кои критични физички карактеристики (големина на честички, насипна (<i>bulk</i>) густина и натапкана (<i>tapped</i>) густина и т.н.); идентификација (освен ако постои соодветна алтернативна контрола) и микробиолошка контрола (освен ако не се бара за таа дозирана форма).	

В.ИИ.с) Контрола на ексципиенси

В.ИИ.с.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на ексципиенс	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Стеснување на границите во спецификацијата	1,2,3,4	IA
б) Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	1,2,5,6,7	IA
в) Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар)	1,2,8	IA
д) Промена надвор од одобрените граници во спецификацијата		II
е) Бришење на параметар во спецификацијата што може да има значајно влијание на севкупниот квалитет на готовиот производ		II
ф) Додавање или замена на параметар во спецификацијата (со исклучок на биолошки или имунолошки лек) со соодветен метод за испитување, како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот		IB

g) Кога нема монографија во Ph. Eur. или во националната фармакопеја на земјата членка, промена на спецификацијата на ексципиентот од интерна во не-официјална фармакопеја или фармакопеја на трета земја		IV
Услови		
1. Промената не се должи на забелешки од претходни проценки што се однесуваат на границите во спецификацијата (на пример, во постапка за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет или во постапка на одобрување на варијации од тип II).		
2. Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството, на пример, ново неквалификувано онечистување; промена во границите на вкупни онечистувања.		
3. Секоја промена треба да биде во рамките на веќе одобрените граници.		
4. Постапката за испитување останува иста, или промените во постапката се мали.		
5. Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.		
6. Методот на испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенс (со исклучок на стандардните фармакопејски микробиолошки методи).		
7. Промената не се однесува на генотоксично онечистување.		
8. Параметарот од спецификацијата не се однесува на контрола на критичен параметар, на пр. онечистувања (освен растворувач што не е употребен во производството на ексципиентот); било кои критични физички карактеристики (големина на честички, насипна (<i>bulk</i>) густина и натапкана (<i>tarred</i>) густина и т.н.); идентификација (освен ако постои соодветна алтернативна контрола) и микробиолошка контрола (освен ако не се бара за таа дозирана форма).		

B.II.c.2 Промена во постапката за испитување на ексципиент	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Мали промени во веќе одобрена постапка за испитување	1,2,3,4	IA
b) Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	5	IA
c) Значајна промена или замена на биолошки /имунолошки /имунохемиски метод за испитување или метод во кој се употребува биолошки реагенс		II
d) Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање)		IV
Услови		
1. Спроведена е соодветна валидација во согласност со важечките водичи и резултатите од валидацијата покажуваат дека ажурираната постапка за испитување е барем еквивалентна на претходната.		
2. Нема промени во границите на вкупните онечистувања; не се детектирани нови неквалификувани онечистувања.		

3.	Методот за анализа останува ист (на пример, се менува должината на колоната или температурата, но не се менува типот на колоната или методот).
4.	Методот за испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенс (со исклучок на стандардните фармакопејски микробиолошки методи).
5.	Алтернативната постапка е веќе одобрена за испитување на соодветниот параметар во спецификацијата и постапката не е додадена со одобрување на IA/IA(IN) нотификација.

V.II.c.3 Промена на потекло на ексципиенс или реагенс во однос на TSE ризик	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Од материјал со TSE ризик во материјал од растително или синтетско потекло		
1. За ексципиенси или реагенси што не се употребуваат во производство на биолошка/имунолошка активна супстанција или биолошки / имунолошки лек	1	IA
2. За ексципиенси или реагенси што се употребуваат во производство на биолошка/имунолошка активна супстанција или биолошки / имунолошки лек		IB
б) Промена или воведување на материјал со TSE ризик или замена на еден материјал со TSE ризик со друг материјал со TSE ризик што нема сертификат за TSE соодветност		II
Услови		
1.	Спецификациите при пуштање во промет и во рок на употреба на ексципиенсот и на готовиот производ остануваат непроменети.	

V.II.c.4 Промена во синтезата или приносот на нефармакопејски ексципиенс (кога е опишано во документацијата) или нов ексципиенс	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Мала промена во синтезата или приносот на нефармакопејски ексципиенс или нов ексципиенс	1,2	IA
б) Промена што има влијание на спецификациите или промена на физичко-хемиските својства на ексципиенсот што може да влијае на квалитетот на готовиот производ		II
в) Ексципиенсот е биолошка/имунолошка супстанција		II

Услови
1. Начинот на синтеза и спецификациите се исти и нема промена во квалитативниот и квантитативен профил на онечистувања (со исклучок на резидуалните растворувачи што се контролирани во согласност со пропишаните ICH граници) или нема промена во физичко-хемиските својства.
2. Адјувансите се исклучени.

В.И.д) Контрола на готов производ

В.И.д.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Стеснување на границите во спецификацијата	1,2,3,4	IA
b) Стеснување на границите во спецификацијата за лекови што се предмет на Official Control Authority Batch Release	1,2,3,4	IA _{IN}
c) Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	1,2,5,6,7	IA
d) Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (на пример, бришење на застарен параметар како што е мирис или вкус или идентификација на средство за боја или за вкус)	1,2,9	IA
e) Промена надвор од одобрените граници во спецификацијата		II
f) Бришење на параметар во спецификацијата што може да има значаен ефект на севкупниот квалитет на готовиот производ		II
g) Додавање или замена (со исклучок на биолошки или имунолошки лек) на параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот		IB
h) Ажурирање на документацијата да одговара со прописите на ажурирана општа монографија од Ph.Eur. за готов лек (*)	1,2,3,4,7,8	IA _{IN}
i) Ph.Eur. 2.9.40 (Воедначеност на дозирани единици) се воведува да го замени одобриот метод, или Ph.Eur. 2.9.5 (Воедначеност на маса) или Ph.Eur. 2.9.6 (Воедначеност на содржина)	1,2,10	IA
Услови		

1.	Промената не се должи на забелешки од претходни проценки што се однесуваат на границите во спецификацијата (на пример, во постапка за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет или во постапка на одобрување на варијации од тип II), освен ако документацијата за поддршка на промената е веќе проценета и одобрена со друга постапка.
2.	Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството, на пример, ново неквалификувано онечистување; промена во границите на вкупни онечистувања.
3.	Секоја промена треба да биде во рамките на веќе одобрените граници.
4.	Постапката за испитување останува иста, или промените во постапката се мали.
5.	Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.
6.	Методот на испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенс за биолошка активна супстанција.
7.	Промената не се однесува на било кое онечистување (вклучувајќи и генотоксично онечистување) или растворливост.
8.	Промената се однесува на ажурирање на границите за микробиолошкото испитување да бидат во согласност со важечкото издание на Фармакопејата, и одобрените граници за микробиолошко испитување (сегашна состојба) се во согласност со состојбата пред јануари 2008 (не-хармонизирана состојба) и не вклучува било какви дополнителни специфични контроли од барањата во Фармакопејата за дозираната форма и предложените контроли се во согласност со хармонизираната монографија.
9.	Параметарот од спецификацијата или предлогот за специфичната дозирана форма не се однесува на критичен параметар, на пр. содржина; онечистувања (освен растворувач што не е употребен во производството на готов производ); било кои критични физички карактеристики (тврдина или трошност за необложени таблети, димензии и др.); постапка што е барање за дозираната форма во согласност со општите забелешки во Ph.Eur. и барање за изземање на испитување).
10.	Предложената контрола е целосно во согласност со Табела 2.9.40-1 од Ph.Eur. монографијата и не вклучува алтернативен предлог за испитување на Воедначеност на дозирани единици преку Варирање на маса наместо преку Воедначеност на содржина кога Воедначеност на содржина е специфицирано во Табела 2.9.40-1.

(*)*Забелешка:* не е потребно да се известат надлежните органи за ажурирана монографија во Европската фармакопеа или националната фармакопеа на земја членка во случај кога како референца во документацијата на одобрениот лек е наведена 'важечко издание'. Оваа варијација се применува во случаи кога техничката документација не содржи референца на ажурираната монографија од фармакопеата и варијацијата се пријавува за да се наведе референца на ажурираната верзија

В.ИИ.д.2 Промена во постапката за испитување на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Мали промени на веќе одобрена постапка за испитување	1, 2, 3, 4	IA
б) Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	4	IA
в) Значајна промена или замена на биолошки		II

/имунолошки /имунохемиски метод за испитување или метод во кој се употребува биолошки реагенс или замена на биолошки референтен производ што не е опфатен со одобрен протокол		
d) Други промени во постапка за испитување (вклучувајќи замена или додавање)		IB
e) Ажурирање на постапката за испитување да одговара со ажурирана општа монографија во Ph.Eur.	2,3,4,5	IA
f) Да се изрази усогласност со Ph.Eur. и да се отстрани референца на застарениот интерен метод за испитување и бројот на методот за испитување (*)	2,3,4,5	IA
Услови		
1. Спроведена е соодветна валидација во согласност со важечките водичи и резултатите од валидацијата покажуваат дека ажурираната постапка за испитување е барем еквивалентна на претходната.		
2. Нема промени во границите на вкупните онечистувања; не се детектирани нови неквалификувани онечистувања.		
3. Методот за анализа останува ист (на пример, се менува должината на колоната или температурата, но не се менува типот на колоната или методот).		
4. Методот за испитување не е биолошки/имунолошки/имунохемиски метод или метод во кој се употребува биолошки реагенс (со исклучок на стандардните фармакопејски микробиолошки методи).		
5. Одобрената постапка за испитување веќе се однесува на општата монографија во Ph.Eur. и било какви промени се мали по природа и бараат ажурирање на техничката документација.		

(*)Забелешка: не е потребно да се известат надлежните органи за ажурирана монографија во Европската фармакопеа во случај кога како референца во документацијата на одобрениот лек е наведена 'важечко издание'.

B.II.d.3 Варијации поврзани со воведување на real/ time пуштање на серија на лек во промет или пуштање по параметар од производството на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II

B.II.e) Контејнер - затворувач систем

B.II.e.1 Промена во контактното пакување на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
---	--	-----------------------

a) Квалитативен и квантитативен состав		
1. Цврсти фармацевтски дозирани форми	1,2,3	IA
2. Полуцврсти и нестерилни течни фармацевтски дозирани форми		IB
3. Стерилни лекови и биолошки /имунолошки лекови		II
4. Промената се однесува на пакување што помалку заштитува во случаи кога има промени во условите на чување и/или намалување на рокот на употреба		II
b) Промена на тип на контејнер или додавање на нов контејнер		
1. Цврсти, полуцврсти и нестерилни течни фармацевтски дозирани форми		IB
2. Стерилни медицински производи и биолошки /имунолошки медицински производи		II
3. Бришење на контејнер за контактено пакување што не води до целосно бришење на јачина или фармацевтска дозирана форма	4	IA
Услови		
1. Промената се однесува само на истиот тип на пакување/ контејнер (на пример, блистер останува блистер).		
2. Предложениот материјал за пакување мора да биде барем еквивалентен со веќе одобрениот во однос на неговите релевантни својства.		
3. Релевантните студии на стабилност се започнати под ИЧН услови и релевантните параметри за следење на стабилноста се оценети на најмалку две пилот серии или индустриски серии и податоците за задоволителна стабилност за најмалку три месеци се на располагање на подносителот во време на имплементацијата. Меѓутоа, ако предложеното пакување е поотпорно од постоечкото (на пример, подебело блистер пакување), податоците за стабилноста не мора да бидат на располагање во време на имплементацијата. Овие студии мора да бидат завршени и податоците веднаш да бидат доставени до надлежниот орган ако отстапуваат од спецификациите или потенцијално отстапуваат од спецификациите на крајот на одобрениот рок на употреба (со предложена мерка).		
4. Останатата презентација (и) на производот мора да биде соодветна на упатствата за дозирање и времетраењето на лечењето како што е наведено во збирниот извештај за особините на лекот		

B.II.e.2 Промена во параметрите на спецификацијата и/или дозволените граници на контактното пакување на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
a) Стеснување на границите во спецификацијата	1, 2, 3, 4	IA

b)	Додавање на нов параметар во спецификацијата со соодветен метод за испитување	1, 2, 5	IA
c)	Бришење на незначаен параметар во спецификацијата (пр. исклучување на застарен параметар)	1, 2	IA
d)	Додавање или замена на параметри во спецификацијата како резултат на прашања што се однесуваат на безбедноста или квалитетот		IB
Услови			
1.	Промената не се должи на забелешки од претходни проценки што се однесуваат на границите во спецификацијата (на пример, во постапка за добивање на одобрение за ставање на лекот во промет или во постапка на одобрување на варијации од тип II).		
2.	Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството, на пример, ново неквалификувано онечистување; промена во границите на вкупни онечистувања.		
3.	Секоја промена треба да биде во рамките на веќе одобрените граници.		
4.	Постапката за испитување останува иста, или промените во постапката се мали.		
5.	Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.		

B.II.e.3	Промена во постапката за испитување на контактното пакување на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
a)	Мали промени на веќе одобрена постапка за испитување	1, 2, 3	IA
b)	Останати промени во постапката за испитување (вклучувајќи замена или додавање)	1, 3, 4	IA
c)	Бришење на постапка за испитување ако алтернативна постапка е веќе одобрена	5	IA
Услови			
1.	Спроведена е соодветна валидација во согласност со важечките водичи и резултатите од валидацијата покажуваат дека ажурираната постапка за испитување е барем еквивалентна на претходната.		
2.	Методот за анализа останува ист (на пример, се менува должината на колоната или температурата, но не се менува типот на колоната или методот).		
3.	Секој нов метод на испитување не треба да вклучува нова нестандартна техника или нов начин на користење на стандардна техника.		
4.	Активната супстанција/готов производ не е биолошки/имунолошки.		
5.	Постои одобрена постапка за испитување за соодветниот параметар од спецификацијата што не е додадена со IA/IA(IN) нотификација.		

В.И.е.4 Промена во формата или димензии на контејнерот или затворувачот (контактно пакување)	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Нестерилни медицински производи	1, 2, 3	IA
б) Промена во формата или димензиите што се однесува на основниот дел од материјалот за пакување, што може да има значајно влијание на испораката, употребата, безбедноста или стабилноста на готовиот производ		II
с) Стерилни лекови		IB
Услови		
1. Нема промена во квалитативниот или квантитативен состав на контејнерот.		
2. Промената не се однесува на основниот дел од материјалот за пакување, што има влијание на испораката, употребата, безбедноста или стабилноста на готовиот производ.		
3. При промена во слободниот простор во контејнерот или промена во односот помеѓу површината и волуменот, студии на стабилност се започнати во согласност со соодветните водичи, и соодветни параметри на стабилност се оценети на најмалку две пилот серии (три за биолошки/имунолошки медицински производи) или на индустриски серии и податоците од најмалку три месеци (шест месеци за биолошки/имунолошки медицински производи) од спроведената студија на стабилност се достапни на подносителот на барањето. Подносителот се обврзува дека студиите ќе ги заврши и дека сите резултати надвор од дозволените граници на спецификациите или ако се јават потенцијални резултати што можат да остапуваат од спецификациите на крајот од одобрениот рок на употреба веднаш ќе ги пријави во Агенцијата (со предложена мерка).		

В.И.е.5 Промена на големина на пакување на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Промена на бројот на единици (на пр. бројот на таблети, ампули, итн.) во пакувањето		
1. Промената е во рамки на веќе одобрена големина на пакување	1,2	IA_{IN}
2. Промената е надвор од рамките на веќе одобрена големина на пакување		IB
б) Бришење на големина(и) на пакување(а)	3	IA
с) Промена на маса на полнење/волумен на полнење кај стерилни повеќедозни (или еднодозни, делумна употреба) парентерални лекови, вклучувајќи и биолошки /имунолошки лекови		II
д) Промена на маса на полнење/волумен на полнење кај повеќедозни производи кои не се за парентерална употреба (или еднодозни, делумна употреба)		IB
Услови		

1.	Новата големина на пакување мора да биде во согласност со препорачаното дозирање и времетраење на лекувањето како што е одобрено во збирниот извештај за особините на лекот.
2.	Материјалот на контактното пакување останува ист.
3.	Преостанатата презентација(и) на готовиот производ мора да биде соодветна на упатствата за дозирање и времетраење на лекувањето како што е одобрено во збирниот извештај за особините на лекот.

В.И.е.6 Промена на било кој дел од материјалот за примарно пакување што не доаѓа во контакт со формулацијата на готовиот производ (на пример, боја на заштитното капаче, кодот на бојата на прстените на ампулите, промена на заштитникот на иглата (различен тип на пластика))	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Промена што влијае на информацијата за производот	1	IA_{IN}
б) Промена што не влијае на информацијата за производот	1	IA
Услови		
1. Промената не се однесува на дел од материјалот за пакување што влијае на испораката, употребата, безбедноста и стабилноста на готовиот производ.		

В.И.е.7 Промена на добавувач на компоненти на пакувањето или помагалата (кога е наведено во документацијата)	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Бришење на добавувач	1	IA
б) Замена или додавање на добавувач	1,2,3,4	IA
в) Секоја промена на добавувачи на помагала за инхалатори со одмерни дози		II
Услови		
1. Не се брише компонента на пакувањето или помагалото.		
2. Квалитативниот и квантитативен состав на компонентите на пакувањето/помагалото и спецификациите на дизајнот остануваат исти.		
3. Спецификациите и методот за контрола на квалитет остануваат барем еквивалентни.		
4. Методот и условите на стерилизација остануваат исти, ако е применливо.		

В.И.ф) Стабилност

В.И.ф.1 Промена на рокот на употреба или условите на чување на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Скратување на рокот на употреба на готов производ		
1. На пакување што е во промет	1	IA _{IN}
2. После првото отворање	1	IA _{IN}
3. После растворање или реконституција	1	IA _{IN}
б) Продолжување на рокот на употреба на готов производ		
1. На пакување што е во промет (поддржан со резултати прикажани во студијата на стабилност)		IB
2. После првото отворање (поддржан со резултати прикажани во студијата на стабилност)		IB
3. После растворање или реконституција (поддржан со резултати прикажани во студијата на стабилност)		IB
4. Продолжување на рокот на употреба врз основа на екстраполација на податоци од стабилноста што не е во согласност со насоките на ICH водичите ⁽²⁾		II
5. Продолжување на периодот на чување на биолошки/имунолошки лек што е во согласност со одобрениот протокол за стабилност		IB
с) Промена во условите на чување за биолошки лекови, кога студиите на стабилност не се изведени во согласност со одобрениот протокол за стабилност		II
д) Промена во условите на чување на готов производ или разреден/реконституиран производ		IB
е) Промена на одобрен протокол за стабилност	1, 2	IA
Услови		
1. Промената не се должи на неочекувани појави во текот на производството или не е поврзана со стабилноста .		
2. Промената не се однесува на проширување на одобрените граници за испитуваните параметри, на бришење на параметри што укажуваат на стабилност или на намалување на фреквенцијата на испитување.		

² Забелешка: Екстраполацијата не се однесува за биолошки/имунолошки лек

В.И.г) Дизајнирано подрачје (*Design space*) и протокол за управување со промени по добивање на одобрение

В.И.г.1 Воведување на ново дизајнирано подрачје или проширување на одобрено дизајнирано подрачје за готовиот производ, што се однесува на:	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Една или повеќе операции во производниот процес на готовиот производ вклучувајќи ги процесните контроли и/или постапки за испитување што произлегуваат од тоа		II
б) Постапки за испитување на ексципиенси/меѓупроизводи и/или готов производ		II

В.И.г.2 Воведување на протокол за управување со промена по добивање на одобрение што се однесува на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
		II

В.И.г.3 Бришење на одобрен протокол за управување со промена што се однесува на готов производ	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
	1	IA_{IN}
Услови		
1. Бришењето на одобрениот протокол за управување со промена што се однесува на готов производ не се должи на неочекувани појави или на резултати надвор од спецификацијата за време на имплементација на промената(ите) опишани во протоколот.		

В.И.г.4 Промени на одобрен протокол за управување со промена	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Големи промени на одобрен протокол за управување со промена		II
б) Мали промени на одобрен протокол за управување со промена што не ја менуваат стратегијата дефинирана во протоколот		IB

В.И.г.5 Спроведување на промени предвидени во одобрен протокол за управување со промена	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Спроведувањето на промена не бара дополнителни податоци за поддржување на промената	1	IA_{IN}

b)	Спроведувањето на промена бара дополнителни податоци за поддржување на промената		IV
c)	Спроведување на промена за биолошки/имунолошки лек		IV
Услови			
1.	Предложената промена е извршена целосно во согласност со одобрениот протокол за управување со промена, што бара известување веднаш по имплементација.		

B.II.h Безбедност од неочекувани агенси

B.II.h.1 Ажурирање на информации за „Евалуација на безбедност од неочекувани агенси“ (дел 3.2.A.2)	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
a) Студии што се однесуваат на чекори во производство истражени за прв пат за еден или повеќе неочекувани агенси		II
b) Замена на застарени студии што се однесуваат на чекори во производство и неочекувани агенси веќе пријавени во документацијата		
1. со модификација на проценка на ризик		II
2. без модификација на проценка на ризик		IV

B.III CEP /TSE /Монографии

B.III.1 Поднесување на нов или ажуриран сертификат за соодветност со монографиите на Ph.Eur. или бришење на сертификат за соодветност со монографиите на Ph.Eur.:	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
За активна супстанција		
За појдовна супстанција/реагенс/меѓупроизвод употребени во процесот на производство на активна супстанција		
За експциенс		
a) Сертификат за соодветност со монографијата на Ph.Eur.		
1. Нов сертификат од веќе одобрен	1,2,3,4,5,8	IA _{IN}

производител			
2.	Ажуриран сертификат од веќе одобрен производител	1,2,3,4,8	IA
3.	Нов сертификат од нов производител (замена или додавање)	1,2,3,4,5,8	IA_{IN}
4.	Бришење на сертификати (во случај кога постојат повеќе сертификати за еден материјал)	10	IA
5.	Нов сертификат за нестерилна активна супстанција наменета за употреба во стерилен лек, кога се користи вода во последните чекори на синтеза и нема потврда за материјалот дека е без ендотоксини		IB
b)	Европски фармакопејски TSE сертификат за соодветност за активна супстанција/појдовна супстанција/меѓупроизвод/или ексципиенс		
1.	Нов сертификат за активна супстанција од нов или веќе одобрен производител	3,6	IA_{IN}
2.	Нов сертификат за појдовна супстанција/меѓупроизвод/или ексципиенс од нов или веќе одобрен производител	3,6	IA
3.	Ажуриран сертификат од веќе одобрен производител	7	IA
4.	Бришење на сертификати (во случај кога постојат повеќе сертификати за еден материјал)	10	IA
5.	Нов/ажуриран сертификат од веќе одобрен/нов производител што користи материјали од хумано или животинско потекло за кои е потребна проценка на ризик во однос на потенцијална контаминација со неочекувани агенси		II
Услови			
1.	Спецификациите при пуштање во промет и во рок на употреба на готовиот производ остануваат непроменети.		
2.	Непроменети (со исклучок на стеснување) дополнителни (на Ph.Eur.) спецификации за онечистувања (со исклучок на резидуалните растворувачи што се контролирани во согласност со пропишаните ICH граници) и специфични барања за производот (на пример, профил на големина на честици, полиморфни форми), ако е применливо.		
3.	Процесот на производство на активна супстанција, појдовни супстанции/реагенси/меѓупроизводи не вклучува употреба на материјали од хумано или животинско потекло за кои е потребна проценка на безбедност од вируси.		
4.	Активната супстанција ќе биде испитана непосредно пред употреба само ако во сертификат за		

	соодветност со монографијата на Ph.Eur. не е вклучен ре-тест период или податоците што го поддржуваат ретест периодот не се вклучени во документацијата.
5.	Активната супстанција/појдовната супстанција/реагенсот/ексципиенсот не е стерилен.
6.	За активни супстанции од растително потекло: производната постапка, физичката форма, растворувачот за екстракција и односот на екстрахираната компонента треба да остане ист.
7.	Желатина произведена од коски наменета за лек за парентерална употреба, треба да биде произведена само во согласност со релевантните национални барања.
8.	Најмалку еден производител за истата супстанција останува во документацијата.
9.	Ако активната супстанција не е стерилна супстанција, но е наменета за употреба во стерилен лек, тогаш во согласност со СЕР не смее да се користи вода во последните чекори на синтеза или, ако се користи вода, мора да има потврда дека активната супстанција е без бактериски ендотоксини.

В.ИИ.2 Промена за да соодветствува со Ph. Eur. или со национална фармакопеја на земја членка	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Промена на спецификација/ии на супстанција што претходно била нефармакопејска да соодветствува со Ph. Eur. или со национална фармакопеја на земја членка		
1. Активна супстанција	1,2,3,4,5	IA_{IN}
2. Ексципиенс/појдовен материјал за активна супстанција	1,2,4	IA
б) Промена за да соодветствува со ажурирана релевантна монографија на Ph.Eur. или на национална фармакопеја на земја членка	1,2,4,5	IA
в) Промена во спецификациите од национална фармакопеја на земја членка во Ph. Eur.	1,4,5	IA
Услови		
1.	Промената е направена исклучиво за да соодветствува со фармакопејата. Сите постапки во спецификацијата треба да одговараат на фармакопејскиот стандард по промената, освен било кои дополнителни постапки.	
2.	Спецификациите (дополнително од барањата на фармакопејата) за својства специфични за производот (на пример, профил на големина на честички, полиморфизам или биолошки определувања, агрегати) остануваат непроменети.	
3.	Нема значајни промени во квалитативниот и квантитативен профил на онечистувања (освен стеснување на границите во спецификациите).	
4.	Не се бара дополнителна валидација на нови или променети фармакопејски методи.	
5.	За активни супстанции од растително потекло: производната постапка, физичката форма, растворувачот за екстракција и односот на екстрахираната компонента треба да остане ист.	

В.IV Медицински средства

В.IV.1 Промена на помагало за одмерување или администрирање	Услови што треба да се исполнат	Тип на промена
а) Додавање или замена на помагало што не е интегрален дел од примарното пакување		
1. Помагало со СЕ ознака	1,2,3,5,6	IA_{IN}
2. Помагало за инхалатори со одмерни дози или друго помагало што може да има значајно влијание на испораката на активната супстанција во производот (на пр. небулизер)		II
б) Бришење на помагало	4,5	IA_{IN}
с) Додавање или замена на помагало што е интегрален дел од примарното пакување		II
Услови		
1. Предложеното помагало за мерење мора точно да ја испорачува потребната доза од производот за кој се работи, во согласност со одобреното дозирање и начин на употреба и резултатите од тие студии треба да бидат достапни.		
2. Новото помагало е компатибилно со лекот.		
3. Промената не треба да доведува до значителни промени на информациите за производот.		
4. Лекот сеуште може точно да се испорача.		
5. Медицинското помагало не се употребува како растворувач на лекот.		
6. Ако помагалото има мерна функција, тогаш СЕ ознаката треба да ја опфати мерната функција.		

В.V. Промени во добиеното одобрение за ставање на лек во промет како резултат на други регулаторни постапки

В.V.a) PMF/VAMF (Plasma Master File/Vaccine Antigen Master File)

В.V.a.1 Вклучување на нов, ажуриран или подобрен Plasma Master File во документацијата за ставање на лекот во промет (PMF во втора фаза на постапка)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Прво вклучување на нов Plasma Master File што има влијание на својствата на готовиот производ		II
б) Прво вклучување на нов Plasma Master File што нема влијание на својствата на готовиот производ		IB
с) Вклучување на ажуриран/подобрен Plasma Master File кога промените имаат влијание на		IB

својствата на готовиот производ		
d) Вклучување на ажуриран/подобрен Plasma Master File кога промените немаат влијание на својствата на готовиот производ	1	IA_{IN}
Услови		
1. Ажурираниот или подобрен Plasma Master File поседува сертификат за сообразност со законодавството на Унијата во согласност со Анекс I од Директивата 2001/83/ЕС.		

В.В.а.2 Вклучување на нов, ажуриран или подобрен Vaccine Antigen Master File во документацијата за ставање на лекот во промет (VAMF во втора фаза на постапка)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Прво вклучување на нов Vaccine Antigen Master File		II
b) Вклучување на ажуриран/подобрен Vaccine Antigen Master File кога промените имаат влијание на својствата на готовиот производ		IB
c) Вклучување на ажуриран/подобрен Vaccine Antigen Master File кога промените немаат влијание на својствата на готовиот производ	1	IA_{IN}
Услови		
1. Ажурираниот или подобрен Vaccine Antigen Master File поседува сертификат за сообразност со законодавството на Унијата во согласност со Анекс I од Директивата 2001/83/ЕС		

В.В.б) Постапка на упатување

В.В.б.1 Ажурирање на документацијата за квалитет наменета за имплементирање на заклучокот од постапката за упатување на Унијата	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Промената го имплементира заклучокот од постапка на упатување	1	IA_{IN}
b) Хармонизацијата на документацијата за квалитет не е дел од постапка на упатување и ажурирањето е наменето за негова хармонизација		II
Услови		
1. Заклучокот не бара понатамошна проценка		

С. ПРОМЕНИ ВО ДЕЛОТ НА БЕЗБЕДНОСТА, ЕФИКАСНОСТА И ФАРМАКОВИГИЛАНЦАТА

С.1 ЛЕКОВИ ЗА УПОТРЕБА ВО ХУМАНАТА МЕДИЦИНА

С.1.1 Промена во збирниот извештај за особините на лекот, означувањето или упатството за употреба за да се имплементира заклучокот од европска постапка на упатување (referral procedure)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Лекот е опфатен во дефинираниот опсег на постапката.	1	IA _{IN}
б) Лекот не е опфатен во дефинираниот опсег на постапката но промената е со цел имплементација на заклучокот од постапката и не е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет.		IB
в) Лекот не е опфатен во дефинираниот опсег на постапката но промената е со цел имплементација на заклучокот од постапката со нови дополнителни податоци.		II
Услови		
1. Воведувањето на промената е на барање на регулаторен орган и за неа не е потребно да се достават додатни информации и/или додатна проценка.		

С.1.2 Промена во збирниот извештај за особините на лекот, означувањето или упатството за употреба на генерички лек, биолошки сличен лек или на лек со хибридна документација, која е во согласност со процената на истата промена кај референтниот лек.	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Воведување на промена(и) за која не е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет		IB
б) Воведување на промена(и) за која е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет (пр. компарабилност)		II

С.1.3 Промена во збирниот извештај за особините на лекот, означувањето или упатството за употреба на лек за хумана употреба за да се имплементира одлуката од постапка која се однесува на периодичен извештај за безбедноста на лекот (Periodic Safety Updated Report - PSUR) или постмаркетиншко испитување за безбедност на лекот (Post-authorisation safety study – PASS), или одлуката во согласност со процената на надлежните органи согласно Член 45 или 46 од Регулацијата 1901/2006	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Воведување на утврдени промени во текстот		

одобрени од надлежните органи (Регулаторни агенции)	1	IA _{IN}
b) Воведување на утврдени промени за кои треба да се обезбедат нови дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет		II
Услови		
1. Воведувањето на промената е на барање на регулаторен орган и за неа не е потребно да се достават додатни информации и/или додатна проценка.		

C.I.4 Промени кои се однесуваат на значајни промени во Збирниот Извештај за особините на лекот поради нови податоци во однос на квалитетот, претклинички, клинички податоци или податоци за фармаковигиланцата.	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II
Забелешка: Оваа варијација не се однесува на случаите кога се поднесуваат нови податоци со варијацијата C.I.13. Во такви случаи, промените во Збирниот Извештај за особините на лекот, означувањето или упатството за употреба се покриени со варијацијата C.I.13		

C.I.5 Промена во легалниот статус на лек кој има одобрение за промет по централизирана постапка	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) За генерички лек, биолошки сличен лек или лек со хибридна документација после добивање на промената на легалниот статус на референтниот лек.		IB
b) Сите други легални промени во статусот		II
Забелешка: За лекови со добиено одобрение во национална у постапка или со препознавање на MRP/DCP, промената на легалниот статус треба да се спроведува на национално ниво (не преку MRP варијација).		

C.I.6 Промена/и во терапевтска/и индикација/и	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Додавање на нова терапевтска индикација или модификација на веќе одобрена.		II
b) Бришење на терапевтска индикација		IB
Забелешка: Кога се додава или модифицира терапевтска индикација што е во согласност со воведување на промена кај референтниот лек во однос на кој е докажана есенцијалната сличност или промени на информациите кај генерички лек, биолошки сличен лек или лек со хибридна документација кои се должат на проценка на истата промена кај референтниот лек (се применуваат варијации C.I.1, односно C.I.2.)		

C.I.7 Бришење на:	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) фармацевтска форма		IB
b) јачина		IB
Забелешка: Во случај кога за фармацевтската дозирана форма или јачина е добиено одобрение за ставање во промет кое е посебно од одобрението за промет на другите фармацевтски дозирани форми или јачини, бришењето на претходната нема да се смета како промена туку како укинување на одобрението за промет.		

C.I.8 Воведување на, или промени во, збирниот извештај на Системот за фармаковигиланца за лекови за употреба во хумана медицина	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Воведување на збирен извештај на системот за фармаковигиланца, промени на одговорно за фармаковигиланца (Qualified person for pharmacovigilance – QPPV) (вклучувајќи ги контакт деталите) и/или промени во локацијата на Главен документ на системот на фармаковигиланца Pharmacovigilance System Master File (PSMF)		IA_{IN}
Забелешка: Оваа варијација го покрива воведувањето на PSMF независно од тоа дали досието на MA содржи DDPS.		

C.I.9 Промени во постоечкиот систем за фармаковигиланца како што е опишано во DDPS	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
a) Промена на лицето одговорно за фармаковигиланца (QPPV) и/или на податоците за контакт на лицето и/или back-up постапката	1	IA_{IN}
b) Промени во базата на податоците за безбедност и/или во главните договори за исполнување на обврски од областа на фармаковигиланцата, и/или промена на местата каде што се вршат активности на фармаковигиланцата	1, 2, 3	IA_{IN}
c) Други промена(и) на DDPS што не влијаат на функционирањето на системот на фармаковигиланца (на пр. промена на главната локација за чување/архивирање, административни промени	1	IA
d) Промена (и) во DDPS после спроведена проценка на ист DDPS на друг лек од истиот носител на одобрението за промет.	4	IA_{IN}

Услови
1. Самиот систем на фармаковигиланца останува непроменет
2. Базата на податоци е валидирана
3. Пренесувањето на податоците од друг систем на база на податоци е валидиран
4. Воведени се одредени промени во DDPS за сите лекови од ист носител на одобрението за промет (финална DDPS верзија)

С.І.10 Промени во фреквенција и/или дата на поднесување на периодичен извештај за безбедноста на лекот (PSUR) за лекови за употреба во хумана медицина	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA _{IN}
Услови		
1. Промената во фреквенцијата и/или датумот на поднесувањето на PSUR-от е одобрена од CHMP/CMDh/NCA		

С.І.11 Воведување на, или промена во, обврски и услови од одобрението за ставање во промет, вклучувајќи го планот за управување со ризик	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Имплементација/ воведување на текст утврден од надлежните органи (Регулаторни агенции)	1	IA _{IN}
б) Воведување на промена(и) за која е потребно да се достават дополнителни податоци од страна на носителот на одобрението за промет за која има потреба од проценка на надлежниот орган*		II
Услови		
1. Воведувањето на промената е на барање на регулаторен орган и за неа не е потребно да се достават додатни информации и/или додатна проценка.		

С.І.12 Вклучување или бришење на црниот симбол како и објаснување за лековите од листата на лекови што се предмет на дополнително следење/ мониторинг	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA _{IN}
Услови		

1. Лекот е вклучен или отстранет од листата на лекови што се предмет на додатен мониторинг.
Забелешка: Оваа варијација ги покрива ситуациите кога се воведува или се брише црн симбол и не е доставена изјава како дел од регулаторната процедура (пр. обнова или варијација што влијае на информациите за производот).

С.І.13 Други варијации што не се специфицирани во Анексот, а кои вклучуваат поднесување на студии на надлежните органи*	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II
Забелешка: Во случај кога проценката од страна на регулаторниот орган на поднесените податоци резултира со промена на збирниот извештај на особините на лекот, означувањето или упатството за употреба, релевантиот амандман на збирниот извештај на особините на лекот, означувањето или упатството за употреба е покриен со варијацијата.		
Вклучувањето на изјава за согласност според Член 28 (3) на Регулативата (ЕС) No 1901/2006 е покриена со оваа варијација (барањата се покриени со Регулативата (ЕС) No 1901/2006)		
*Оваа варијација не се однесува на варијациите што се сметаат за Тип IB кои вообичаено припаѓаат на било кој друг дел од овој правилник .		

D. PMF/VAMF (Plasma Master File/Vaccine Antigen Master File)

D.1 Промена на име и/или адреса на носителот на VAMF сертификатот	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA _{IN}
Услови		
1. Носителот на VAMF сертификатот останува истото правно лице.		

D.2 Промена на име и/или адреса на носителот на PMF сертификатот	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA _{IN}
Услови		
1. Носителот на PMF сертификатот останува истото правно лице.		

D.3 Промена или трансфер на важечкиот носител на PMF сертификат на нов носител на PMF сертификат (на пр. различно правно лице)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IA _{IN}

D.4 Промена на име и/или адреса на институцијата за крв, вклучувајќи центри за собирање на крв/плазма	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1, 2	IA
Услови		
1. Институцијата за крв останува истото правно лице.		
2. Промената е административна (на пр. спојување, превземање); промена на името на институцијата за крв/центарот за собирање во случај ако институцијата за крв останува иста.		

D.5 Замена или додавање на центар за собирање крв/плазма во рамките на институцијата за крв што е веќе вклучена во PMF	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IB

D.6 Бришење или промена на статусот (оперативен/не-оперативен) на институцијата (институциите) / центарот (центрите) што се користат за собирање на крв/плазма или за испитување на донациите и плазма пуловите	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1, 2	IA
Услови		
1. Причината за бришењето или промената на статусот не треба да биде поврзана со GMP.		
2. При промена на статусот од не-оперативен во оперативен институцијата(институциите)/центарот (центрите) треба да бидат во согласност со законодавството.		

D.7 Додавање на нова институција за крв, за собирање на крв/плазма, што не е вклучена во PMF	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II

D.8 Замена или додавање на центар за крв за испитување на донации и/или плазма пулови во рамките на институција што е веќе вклучена во PMF	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IB

D.9 Додавање на нова институција за крв за испитување на донации и/или плазма пулови што не е вклучена во PMF	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка

	исполнат	
		II

D.10 Замена или додавање на нова институција за крв или центар/центри за крв каде се чува плазма	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IB

D.11 Бришење на институција или центар/центри за крв каде се чува плазма	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA
Услови		
1. Причината за бришењето не треба да биде поврзана со GMP.		

D.12 Замена или додавање на организација вклучена во транспорт на плазма	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IB

D.13 Бришење на организација вклучена во транспорт на плазма	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA
Услови		
1. Причината за бришењето не треба да биде поврзана со GMP		

D.14 Додавање на кит за испитување со CE ознака за испитување на поединечни донации како нов кит за испитување или како замена на постоечкиот	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA
Услови		
1. Новиот кит за испитување има CE ознака.		

D.15 Додавање на кит за испитување без CE ознака за испитување на поединечни донации како нов кит за испитување или како замена на постоечкиот	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Новиот кит за испитување не е претходно одобрен во РМФ за испитување на донациите во било кој центар за крв		II
б) Новиот кит за испитување е претходно одобрен во РМФ за испитување на донациите во друг центар(центри) за крв		IA
D.16 Промена на китот/методот што се користи за испитување на пулови (антитело или антиген или испитување со NAT (<i>Nucleic Acid Amplification Technology</i>))	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II

D.17 Воведување или продолжување на постапка за чување на залихи	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
	1	IA
Услови		
1. Постапката за чување на залихи треба да биде поригорозна постапка (пример, пуштање на залихите само по ретестирање на донорите)		

D.18 Укинување или скратување на периодот за чување на залихи	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IB

D.19 Замена или додавање на контејнери за крв (на пример, кеси, шишиња)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Новите контејнери за крв имаат CE ознака	1,2	IA
б) Новите контејнери за крв немаат CE ознака		II
Услови		
1. Контејнер има CE ознака.		
2. Критериумите за квалитет на крвта во контејнерот остануваат непроменети.		

D.20 Промена во чување/транспорт	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
а) Услови на чување и/или транспорт	1	IA
б) Максимално време на чување на плазмата	1,2	IA
Услови		
1. Промената треба да ги стесни условите и да биде во согласност со барањата на Ph.Eur., за Хумана Плазма за Фракционирање.		
2. Максималното време на чување треба да биде пократко отколку претходното.		

D.21 Воведување на испитување на вирусни маркери во случаи кога ова испитување има значајно влијание за проценка на безбедност од вируси	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II

D.22 Промена во подготовката на плазма пул (на пр. метод на производство, големина на пул, чување на примероци на плазма пул)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		IB

D.23 Промена во фазите што треба да се превземат ако ретроспективно се најде дека донацијата/донациите треба да бидат исклучени од преработка („look-back” постапка)	Услови што треба да се исполнат	Тип на постапка
		II