Прилог бр.1

**ДО АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА**

Ул. "Св. Кирил и Медодиј" 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 ВАРИЈАЦИJA

лек за употреба во хуманата медицина

|  |
| --- |
| **ВАРИЈАЦИЈА (да се означи соодветното)**  **тип IAIN  поединечна варијација**  **тип IA**  **групирање на варијации**  **тип IB**  **вклучувајќи „проширување”**  **тип IB непредвидена** **на одобрението за ставање на лек во промет**  **тип II**    **Промената (те) вклучува (ат) (**само за тип IB 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)

**ВАРИЈАЦИЈА(И) ТИП** (да се означи соодветно)

Да се приложи копија од соодветната страна(и) од Насоките за ова/овие промена(и) и да се означат соодветно полињата за условите и документацијата (за двете, тип IA и тип IB)

**ПРОМЕНИ КОИ СЕ ВКЛУЧЕНИ ВО ОВА БАРАЊЕ/ИЗВЕСТУВАЊЕ ЗА ВАРИЈАЦИЈА:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Број и име на варијацијата, според класификацијата во Насоките** | | | **Тип на постапка** |
|  | a) | Да се наведе варијацијата за која се спроведува постапка, според класификацијата во Насоките | тип |

***(Да се одбере и вклучи*** *во овој дел варијацијата(те) што одговара според листата дадена на крајот од овој образец (погледнете ги деталните упатства наведени во листата). Горниот пример треба да се следи и пред да биде поднесен пополнетиот образец треба да се избрише листата дадена на крајот.*

|  |
| --- |
| **КРАТОК ОПИС НА ПРИЧИНАТА ЗА ПРЕДЛОЖЕНАТА ВАРИЈАЦИЈА, ОПРАВДАНОСТ НА ГРУПИРАЊЕТО НА ВАРИЈАЦИИТЕ И КЛАСИФИКАЦИЈА НА ПРОМЕНИТЕ КОИ СЕ НЕПРЕДВИДЕНИ** (ако е применливо)  (*Варијацијата мора да биде јасно опишана.Во случај на повеќе последователни варијации се*  *дава опис на причината и поврзаноста со главната варијација. Во случај на групирање на варијациите мора да се даде оправданост за тоа, во посебен дел. Ако варијацијата вклучува промена која е непредвидена мора да се даде оправданост за предложената класификација)*. |

|  |  |
| --- | --- |
| **ПОСТОЕЧКИ ТЕКСТ** | **ПРЕДЛОЖЕН ТЕКСТ** |
|  |  |

*Постоечкиот и предложениот текст се опишуваат прецизно. За промена во збирниот извештај за особините на лекот, упатството за пациентот и пакувањето променетите делови се подцртуваат или нагласуваат и се доставува комплетната корегирана верзија на текстот.*

|  |
| --- |
| **Промена на шифрата за идентификација на лекот (*EAN-* код, *BAR*-код)** |

**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 варијациии – 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

Vo izveštaJot se opravduva baranjeto za proširena podatoci / ekskluzivnost na pazarot e da se obezbedi vo Modul 1.5.3)

Dictionary - [Преглед на детален речник](http://www.google.com/dictionary?source=translation&hl=mk&q=&langpair=en|mk)

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

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

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

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)  Nema drugi promeni, osven onie navedeni vo ovaa aplikaciJa (osven za onie koi se opfateni vo drugi variJacii sponzor paralelno; 0 Koga e primenlivo, site uslovi kako što e navedeno za variJaciJa (i) zagriženi se ispolneti; 0 Za tip IA izvestuvanja: potrebni dokumenti kako što e navedeno za promeni zagriženi bile podneseni; 0 Koga e primenlivo, nacionalni taksi se plateni; Ova izvestuvanje 0 / baranje e podneseno istovremeno vo RMS i site CMSs (za proizvodite vo ramkite na priznavanje postapka i worksharing), ili i dvete da EMEA i (Ko-) izvestuvač (za proizvodite vo ramkite na centralno postapka) ili, vo slučaJ na worksharing vklučuvaat na EMEA, za dvete RMS / CMS i na EMEA; 0 Za worksharing ili grupirani tip IA variJacii koi vliJaat na poveḱe od eden m: Na Mas zagriženi pripaǵaat na ist Mah.  Dictionary - [Преглед на детален речник](http://www.google.com/dictionary?source=translation&hl=mk&q=&langpair=en|mk)  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***:*

Samo na glavnata naslovot na promenite so izmenata što se bara treba da bidat vklučeni. Za da aplicirate za variJacii ne e predvidena vo Upatstvoto, MAHs treba da proglasi drugi takvi variJacii ("š") spored odredeni upatstva del stanuva zbor na naJniskoto možno nivo, odnosno bilo vo ramkite na odredena variJaciJa ili spored soodvetni upatstva del naslovot, kako što e soodvetno, vklučuvaJḱi svoJot predlog za klasifikaciJa. Ve molime navedete dali variJaciJa e predmet na člen 5 postapka. Primeri za takvi z) variJacii se veḱe vklučeni vo odreden broJ na soodvetni opcii i del naslovi, za praktičnost.

Dictionary - [Преглед на детален речник](http://www.google.com/dictionary?source=translation&hl=mk&q=&langpair=en|mk)

*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 ПРОМЕНИТЕ 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 однесувааат 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** | | |
| **z)** Друга варијација | **IA** | **IB** | **II** | **Датум на**  **воведување:** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип на постапка** | |
| **A.1 Промена на име и/или адреса на носителот на**  **одобрението за ставање на лек во промет** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
| \* \*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** | |
| **a)** За лекови регистрирани со централизирана постапка | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на**  **воведување:** |
| **b)** За лекови регистрирани со национална постапка | **IB** | |

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Тип на постапка** | |
| **A.3 Промена на име на активната супстанција или ексципиенс** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на**  **воведување:** | |
| **\* Ако еден од условите не е исполнет и промената не е поединечно наведена како Тип II** | | | | |
|  | **Тип на постапка** | | |
| **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 (*Active Substance Master File,***  ***ASMF*) 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**  **ексципиенс (кога е специфицирано во**  **техничката документација)** | **IA** | **IB\*** | | **Датум на**  **воведување:** |
| **\* 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/увозник на готов лек**  **(вклучувајќи ги местата каде се врши пуштање**  **на серија на лек во промет или контрола на**  **квалитет)** | **Тип на постапка** | |
| **a)** Активностите за кои производителот/увозникот е  одговорен вклучуваат пуштање на серија на лек во  промет | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на**  **воведување:** | |
| **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** | | | | |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Тип на постапка** | |
| **A.6 Промена на АТС код** | **IA** | **IB\*** | **Датум на**  **воведување:** |

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

|  |
| --- |
| **Тип на постапка** |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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))** ¤ | **IA** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
| **\* 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. | | | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **Тип на постапка** |
| **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 | **IAIN** | | **IB\*** | | | **Датум на воведување:** |
| **b)** | Воведување на нов производител на активна супстанција што поседува документација за активната супстанција (*Active Substance Master File, ASMF*) | **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 (*Active Substance Master File, ASMF*) 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** | | | | |
| **k)** | Ново место за чување на Master Cell Bank и/или Working Cell Banks | **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.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** | | **Датум на воведување:** |

**\* 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** | |
| **а)** 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 новo испитувањe и дозволени граници | **IA** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **c)** | Бришење на незначајнo испитувањe | **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**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.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** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **B.I.b Промена во контролата на активната супстанција** | | | **Тип на постапка** |
|  | **z)** | **Друга варијација** | **IA  IB  II** | **Датум на воведување:** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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** | |
|  | **a)** | Стеснување на границите во спецификацијата за медицински производи што се предмет на Official Control Authority Batch Release | **IAIN** | **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 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** | |
|  | **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)** | Mали 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:** |
|  | **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)** | 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**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.I.c.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**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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** | | | | **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]](#footnote-2) | **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 стабилностне 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**

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **B.I.е.1 Воведување на ново дизајнирано подрачје или проширување на одобрено дизајнирано подрачје за активната супстанција, што се однесува на:** | | | **Тип на постапка** |
| **а)** |  | 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**

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Тип на постапка** | |
| **B.I.e.3 Бришење на одобрен протокол за управување со промена, што се однесува на активна супстанција** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.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** | |
|  |  | **1.** | Спроведувањето на промената не бара дополнителни податоци за поддржување на промената | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **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**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **B.II Готов производ** | | | **Тип на постапка** |
|  | **z)** | **Друга варијација** | **IA  IB  II** | **Датум на воведување:** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **B.II.a Промена на описот и составот на готовиот производ** | | | **Тип на постапка** |
|  | **z)** | **Друга варијација** | **IA  IB  II** | **Датум на воведување:** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.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** | | | **Тип на постапка** | |
|  | **a)** | Промени на втиснати или други ознаки или печатени ознаки | **IAIN** | **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**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.a.2 Промена на формата или димензиите на фармацевтската дозирана форма** | | | | | **Тип на постапка** | |
|  | **a)** | | Таблети со конвенционално ослободување, капсули, супозитории или вагитории | | **IAIN** | **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**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.a.3 Промени на ексципиенси во состав на готов производ** | | | | **Тип на постапка** | |
|  | **a)** | **Промени во компоненти на системот за боја или за вкус** | |  | |
|  |  | **1.** | Додавање, бришење или замена | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  |  | **2.** | Зголемување или намалување | **IA** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **b)** | **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** | |
|  | **z)** | **Друга варијација** | | **IA  IB  II** | | **Датум на воведување:** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.a.4 Промена во масата на слојот за обложување на пероралните дозирани форми или промена во масата на капсуларното тело** | | | **Тип на постапка** | |
|  | **a)** | Цврсти перорални фармацевтски дозирани форми | **IA** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **b)**  Гастро-резистентни, фармацевтски дозирани форми со модифицирано или продолжено ослободување, каде обложувањето е критичен фактор за механизмот на ослободување | | **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**

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **B.II.a.5 Промена на концентрација на еднодозни парентерални производи, каде количеството на активна супстанција на единица доза (на пример, јачина) останува исто** | **II** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **B.II.a.6 Бришење на контејнерот за растворувач/ дилуент од пакувањето** | **IB** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **B.II.b Промена во производство на готов производ** | | | **Тип на постапка** |
|  | **z)** | **Друга варијација** | **IA  IB  II** | **Датум на воведување:** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.b.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 | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **b)** | Место каде се врши контактно пакување | **IAIN** | **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** | |
|  | **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, контактно 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** | |
|  | **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.b.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/испитувањена 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 билошки /имунолошки метод** | | **II** | |
|  | **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 | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **2.** | Промената вклучува контрола/испитување на серија | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **3.** | Промената вклучува контрола/испитување на серија на биолошки/имунолошки производ и еден од методите што се изведува на местото е билошки /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**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.b.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 нестандарден 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**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.b.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 биоеквиваленција | **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**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.b.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 незначајнo испитувањe 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**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **B.II.c Промена во контролата на ексципиенсите на готовиот производ** | | | **Тип на постапка** |
|  | **z)** | Друга варијација | **IA  IB  II** | **Датум на воведување:** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.c.1 Промена во параметрите и/или дозволените граници во спецификацијата на екципиенс** | | | **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 ексципиеност 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**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.c.2 Промена во постапката за испитување на ексципиенс** | | | **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) | **IB** | |

**\* 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 ТЅЕ ризик** | | | | **Тип на постапка** | |
|  | **a)** | **Од материјал со ТЅЕ 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\*** | **Датум на воведување:** |
|  |  | **2.** | За ексципиенси или реагенси што се употребуваат во производство на биолошка/имунолошка активна супстанција или биолошки / имунолошки лек | **IB** | |
|  | **b)** | **Промена или воведување на материјал со TSE ризик или замена на еден материјал со ТЅЕ ризик со друг материјал со ТЅЕ ризик што нема серификат за ТЅЕ 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\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **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\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **b)** | Стеснување на границите во спецификацијата за лекови што се предмет на Official Control Authority Batch Release | **IAIN** | | **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 како што е мирис или вкус или идентификација на средство за боја или за вкус) | **IA** | | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **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 (\*) | **IAIN** | **IB\*** | |
|  | **i)** | Ph.Eur. 2.9.40 (Воедначеност на дозирани единици) се воведува да го замени одобрениот 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)** | Mали 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) | **IB** | | |
|  | **е)** | Ажурирање на постапката за испитување да одговарa 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**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **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** | **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.е.1 Промена во контактното пакување на готов производ** | | | | **Тип на постапка** | | |
|  | **a)** | **Квалитативен и квантитативен состав** | |  | | |
|  |  | **1.** | Цврсти фармацевтски дозирани форми | **IA** | | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **2.** | Полуцврсти и нестерилни течни фармацевтски дозирани форми | **IB** | | |
|  |  | **3.** | Стерилни лекови и биолошки /имунолшки 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 /имунолшки медицински производи | **II** | | |
|  |  | **3.** | Бришење на контејнер за контактно 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 | **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.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 | **IB** | |

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **B.II.е.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 | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **2.** | Промената е надвор од рамките на веќе одобрена големина на пакување | **IB** | |
|  | **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 | **IAIN** | **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 | **IAIN** | | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **2.** | После првото отворање | **IAIN** | | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **3.** | После растворање или реконституција | **IAIN** | | **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 отварање (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]](#footnote-3)) | **II** | | |
|  |  | **5.** | Продолжување на периодот на чување на биолошки/имунолошки лек што е во согласност со одобрениот протокол за  стабилност | **IB** | | |
|  | **c)** | **Промена во условите на чување за биолошки лекови, кога студиите на стабилност не се изведени во согласност со одобрениот протокол за стабилност** | | **II** | | |
|  | **d)** | **Промена во условите на чување на готов производ или разреден/реконституиран производ** | | **IB** | | |
|  | **е)** | **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** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **B.II.g.2 Воведување на протокол за управување со промена по добивање на одобрение што се однесува на готов производ** | **II** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | **Тип на постапка** | |
|  | **B.II.g.3 Бришење на одобрен протокол за управување со промена што се однесува на готов производ** | **IAIN** | | **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** |
|  | **а)** | 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.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** | **IAIN** | **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** | |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **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.h.1 Ажурирање на информации за „Eвалуација на безбедност од неочекувани агенси” (дел 3.2.А.2)** | | | | **Тип на промена** |
|  | **а)** | **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 | **IAIN** | **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) | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** | |
|  |  | **4.** | Бришење на серификати (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 | **IAIN** | **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 серификати (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/ии на супстанција што претходно била нефармакопејска да соодветствува со Ph. Eur. или со национална фармакопеја на земја членка** | | |  | | |
|  |  | | **1.** | | Активна супстанција | **AIN** | | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  |  | | **2.** | | Ексципиенс/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 | **IAIN** | **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** | | **IAIN** | **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 | **IAIN** | **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 | **IAIN** | **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 | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **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**.** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **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 дополнителени 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 коja не е потребно да се достават дополнителени податоци од страна на носителот на одобрението за промет | **IB** |
|  | **b)** | Воведување на промена(и) за коja 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) | **IAIN** | | **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**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **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.** | **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 збирен извештај на Системот за фармаковигиланца, промени во QPPV (вклучувајќи ги контакт детлите) и/или промени во локацијата на Pharmacovigilance System Master File (PSMF) | **IAIN** | **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 | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | **b)** | Промени во базата на податоците за безбедност и/или во главните договори за исполнување на обврски од облaста на фармаковигиланцата, и/или промена на местата каде што се вршат активности на фармаковигиланцата | **IAIN** | **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. | **IAIN** | **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** | **IAIN** | **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) | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |
|  | | **b)** | Воведување на промена(и) за коja 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**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** | |
|  | **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** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** | |
|  | **C.I.13 Други варијации што не се специфицирани во Анексот, а кои вклучуваат поднесување на студии на надлежните органи\*** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |

**\* 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:** |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | **Тип на постапка** | |
|  |  | **D.1 Промена на име и/или адреса на носителот на**  **VAMF сертификатот** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | **Тип на постапка** | |
|  |  | **D.2 Промена на име и/или адреса на носителот на РMF сертификатот** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | **Тип на постапка** | |
|  |  | **D.3 Промена или трансфер на важечкиот носител на PMF**  **сертификат на нов носител на PMF сертификат (на пр.**  **различно правно лице)** | **IAIN** | **IB\*** | **Датум на воведување:** |

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** | |
|  | **D.4 Промена на име и/или адреса на институцијата за крв, вклучувајќи центри за собирање на крв/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.5 Замена или додавање на центар за собирање крв/плазма во рамките на институцијата за крв што е веќе вклучена во PMF** | **IB** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** | |
|  | **D.6 Бришење или промена на статусо****т (оперативен/не-оперативен) на институцијата (институциите) / центарот (центрите) што се користат за собирање на крв/плазма или за испитување на донациите и плазма пуловите** | **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.7 Додавање на новa институција за крв, за собирање на крв/плазма, што не е вклучена во PMF** | **II** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **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** | **IB** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **D.9 Додавање на новa институција за крв за испитување на донации и/или плазма пулови што не е вклучена во PMF** | **II** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | **Тип на постапка** |
|  | **D.10 Замена или додавање на новa 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, ќеси, 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** |

1. [↑](#footnote-ref-2)
2. [↑](#footnote-ref-3)