



www.qbz.gov.al

FLETORJA ZYRTARE E REPUBLIKËS SË SHQIPËRISË

Botim i Qendrës së Botimeve Zyrtare

Viti: 2015 – Numri: 61

Tiranë – E mërkurë, 22 prill 2015

PËRMBAJTJA

	Faqe
Vendim i Këshillit të Ministrave nr. 299, datë 8.4.2015	Për miratimin e rregullores për dhënien e autorizimit të tregtimit të barnave e të klasifikimit të tyre në Republikën e Shqipërisë..... 2659

**VENDIM****Nr. 299, datë 8.4.2015**

**PËR MIRATIMIN E RREGULLORES
PËR DHËNIEN E AUTORIZIMIT TË
TREGTIMIT TË BARNAVE E TË
KLASIFIKIMIT TË TYRE NË
REPUBLIKËN E SHQIPËRISË**

Në mbështetje të nenit 100 të Kushtetutës dhe të neneve 11, pika 5, e 12, pika 3, të ligjit nr. 105/2014, “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”, me propozimin e ministrit të Shëndetësisë, Këshilli i Ministrave

VENDOSI:

Miratimin e rregullore për dhënie e autorizimit të tregtimit të barnave e të klasifikimit të tyre në Republikën e Shqipërisë, sipas tekstit bashkëlidhur këtij vendimi.

Ky vendim hyn në fuqi pas botimit në Fletoren Zyrtare.

**KRYEMINISTRI
Edi Rama**

RREGULLORE

**PËR DHËNIEN E AUTORIZIMIT TË
TREGTIMIT TË BARNAVE E TË
KLASIFIKIMIT TË TYRE NË REPUBLIKËN
E SHQIPËRISË**

**KAPITULLI I
DISPOZITA TË PËRGJITHSHME**

Neni 1**Objekti**

Objekt i kësaj rregulloreje është përcaktimi i procedurave për mënyrën e dhënies, rinovimin dhe revokimin e autorizimit për tregtimin e barnave në Republikën e Shqipërisë, nga Agjencia Kombëtare e Barnave dhe e Pajisjeve Mjekësore.

Neni 2**Praktika e aplikimit**

1. Aplikimi dhe praktika e dhënies së autorizimit të tregtimit kryhen pranë AKBPM-së nga prodhuesit vendas të licencuar, mbajtës të autorizimit për tregtim, edhe kur ky nuk është prodhues i barit, të cilët këtu e më poshtë do të quhen “aplikanti”.

2. Aplikanti dorëzon pranë AKBPM-së dosjen, në përputhje me llojin e aplikimit, grupin e barnave dhe bazën ligjore për dhënie e autorizimit të tregtimit për barin.

3. Dosja dorëzohet në formatin e dokumentit të përbashkët teknik – “*Common Technical Document*”(CTD), i cili përmban:

- a) Modulin 1: Të dhëna administrative dhe informacion mbi barin;
- b) Modulin 2: Përmbledhjet e CTD-së;
- c) Modulin 3: Cilësia;
- ç) Modulin 4: Studimet joklinike;
- d) Modulin 5: Studimet klinike.

4. Struktura e moduleve individuale CTD është e përcaktuar në shtojcën I, që i bashkëlidhet kësaj rregulloreje.

5. Dosja që paraqitet në AKBPM përmban materiale në formën elektronike të formatit CTD, së bashku me dokumentacionin që, sipas përcaktimeve të bëra në këtë rregullore, duhet të dorëzohet në *hard copy*.

6. Dosja paraqitet nga aplikanti në gjuhën shqipe ose në gjuhën angleze.

KAPITULLI II

**DHËNIA E AUTORIZIMIT TË TREGTIMIT
PËR BARNAT**

Neni 3**Procedurat dhe dokumentacioni i aplikimit**

1. Për aplikimin për dhënie e autorizimit për tregtim, aplikanti duhet të paraqesë pranë AKBPM-së një kërkesë me shkrim, si dhe mandatin e pagesës, të lëshuar nga banka, për kryerjen paraprakisht të pagesës së caktuar si tarifë për aplikimin. Të ardhurat nga këto tarifa derdhen në buxhetin e shtetit.

2. Kërkesa për aplikim për dhënie e autorizimit të tregtimit për barna në Republikën e Shqipërisë dorëzohet nga aplikanti si një dokument origjinal në gjuhën shqipe ose angleze dhe duhet të përmbajë adresat e sakta të kontakteve të aplikantit.

3. Kërkesa për aplikim dorëzohet veçmas për çdo formë dhe dozë farmaceutike, e shoqëruar nga formulari i aplikimit, sipas shtojcës II, bashkëlidhur kësaj rregulloreje.

4. Kërkesa për aplikim për dhënie e autorizimit për tregtim për barna duhet të përmbajë:



- a) emrin e barit;
- b) lëndën vepruese;
- c) dozën dhe formën farmaceutike;
- ç) grupin farmako-terapeutik, sipas klasifikimit ATC;

d) përshkrimin e bazës ligjore për dhënien e autorizimit;

dh) datën dhe nënshkrimin e personit përgjegjës, të autorizuar nga shoqëria, që duhet të ketë diplomë universitare në mjekësi, farmaci, stomatologji;

e) listë e dosjeve të dorëzuara me aplikimin.

5. Aplikanti duhet të dorëzojë, gjithashtu, edhe modulet 1, 2, 3, 4 dhe 5, përveç rasteve kur parashikohet ndryshe në këtë rregullore.

6. Aplikanti autorizon personin përgjegjës për të ndjekur procedurat e përcaktuara në këtë rregullore, në anglisht ose shqip, i cili dorëzohet në Agjenci.

7. Personi përgjegjës, që përfaqëson shoqëri, edhe të huaj, duhet të dorëzojë një deklaratë me shkrim të mbajtësit të autorizimit të tregtimit që nuk është me seli në Republikën e Shqipërisë.

8. Për dhënien e autorizimit të tregtimit, nëse është e nevojshme, aplikanti është i detyruar të dorëzojë të gjitha pjesët e modulit 1, (përveç, kërkesave të përcaktuara në pikat 1.3.3; 1.3.6; 1.5; 1.7; 1.9 dhe 1.10 të tij), si edhe:

A - Për të gjitha barnat:

a) “Certifikatën e produktit farmaceutik”, të lëshuar nga autoriteti shëndetësor përkatës, sipas rekomandimit të OBSH-së në origjinal, ku tregohet se bari është i pajisur me autorizimin për tregtim dhe qarkullon në vendin e origjinës, të lëshuar jo më parë se 12 muaj nga data e dorëzimit.

b) “Certifikatë e praktikës së mirë të prodhimit (GMP)” (kopje me vulë apostile në vendin përkatës, e vlefshme në momentin e aplikimit). Çdo aplikant duhet të dorëzojë një kopje me vulën apostile të GMP-së për një prodhues të produktit përfundimtar, vetëm një herë, duke iu referuar asaj për të gjitha barnat që kanë të njëjtin vend prodhimi, për të gjithë periudhën që GMP-ja është e vlefshme.

Në rastet kur, pavarësisht kryerjes së inspektimit të suksesshëm, nuk është lëshuar GMP-ja, pranohet deklarata zyrtare nga autoriteti shëndetësor përkatës. Nëse një autoritet shëndetësor i caktuar nuk lëshon format të mirëfilltë GMP-je, konsiderohet i vlefshëm

informacioni *on line* i këtij autoriteti, përsa i përket GMP-së. Agjencia ruan të drejtën të verifikojë informacionin e dorëzuar.

a) Autorizim tregtimi certifikatë/vendim në vendin referent (kopje e noterizuar e përkthyer në anglisht në vendin referent).

B - Për barnat imunologjike, barnat e derivuara nga gjaku dhe plazma, barnat e derivuara nga bioteknologjia:

a) “Certifikatë e produktit farmaceutik”, lëshuar nga autoriteti shëndetësor përkatës, sipas rekomandimit të OBSH-së në origjinal, ku tregohet se bari është i pajisur me autorizimin për tregtim dhe qarkullon në vendin e origjinës, e lëshuar jo më parë se 12 muaj nga data e dorëzimit.

b) “Certifikatë e praktikës së mirë të prodhimit (GMP)”, (kopje me vulë apostile në vendin përkatës, e vlefshme në momentin e aplikimit). Çdo aplikant duhet të dorëzojë një kopje të apostiluar të GMP-së për një prodhues të produktit përfundimtar, vetëm një herë, dhe t’i referohen asaj për të gjitha barnat që kanë të njëjtin vend prodhimi, për të gjithë periudhën që GMP-ja është e vlefshme. Në rastet kur, pavarësisht kryerjes së inspektimit të suksesshëm, nuk është lëshuar GMP-ja, pranohet deklarata zyrtare nga autoriteti shëndetësor përkatës. Nëse një autoritet shëndetësor i caktuar nuk lëshon format të mirëfilltë GMP-je konsiderohet i vlefshëm informacioni *on line* i këtij autoriteti përsa i përket GMP-së. Agjencia ruan të drejtën të verifikojë informacionin e dorëzuar.

c) Autorizim tregtimi certifikatë/vendim në SHBA ose nga EMA, ose në dy vende të Komunitetit Evropian (kopje e noterizuar dhe e përkthyer në anglisht në vendin referent).

9. Aplikanti që kërkon autorizim tregtimi është i detyruar të dorëzojë mostra të barnave nga vendi që ka lëshuar certifikatën e produktit farmaceutik, siç është parashikuar në paragrafin A dhe B, të këtij neni, dhe standard referencë të nevojshme për të kryer dy procedura analitike të barit.

10. Nëse është dorëzuar më shumë se një kërkesë për autorizim tregtimi për të njëjtin bar, emrat e propozuar të barnave duhet të jenë të ndryshëm.



Neni 4

Vlerësimi paraprak i dokumentacionit të paraqitur

1. Agjencia konfirmon vlefshmërinë e aplikimit dhe vlerëson dokumentacionin e paraqitur për barin, në përputhje me dispozitat e ligjit dhe të këtyre rregullave, brenda 30 ditëve.

2. Në rast se dokumentacioni, pas vlerësimit paraprak:

a) plotëson kërkesat kryesore të kësaj rregulloreje, siç përcaktohet në nenin 3, dhe modulën 1 e 2, në shtojcën I, Agjencia informon me shkrim aplikantin dhe i bashkëngjit formularin e aplikimit;

b) nuk i përmbush kërkesat kryesore të kësaj rregulloreje, Agjencia informon me shkrim aplikantin se dokumentacioni refuzohet, duke specifikuar arsyet e këtij vendimi dhe, në këtë rast, është e nevojshme një kërkesë e re. Dokumentacioni i kthehet aplikantit dhe tarifa e paguar për aplikim nuk kthehet.

3. Data e fillimit të procedurës për dhënien e autorizimit të tregtimit, në rast të një aplikimi të vlefshëm, konsiderohet data e dorëzimit të dokumentacionit pranë Agjencisë.

Neni 5

Vlerësimi i dosjes

1. Agjencia jep ose refuzon autorizimin e tregtimit për barin, sipas procedurës dhe në bazë të verifikimit të dosjes.

2. Agjencia vlerëson dokumentacionin për autorizim tregtimi brenda një periudhe prej 210 ditësh pas fillimit të procedurës, dhe në rast se:

a) dokumentacioni përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, e kalon atë në Komisionin e Përhershëm të Barnave (KPB) për shqyrtim të mëtejshëm të dokumentacionit klinik;

b) dokumentacioni nuk përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia e njofton me shkrim aplikantin në lidhje me vërejtjet dhe mangësitë e konstatuara.

i) Në rastet kur kërkohet që aplikanti të plotësojë mangësitë, apo të paraqesë dokumentacion shtesë, ai duhet t'i kryejë veprimet e plotësimit të praktikës brenda një afati prej 60 ditësh nga data e njoftimit.

ii) Periudha 60-ditore mund të zgjatet në 120 ditë, nëse aplikanti paraqet një letër zyrtare me

argumentet përkatëse, ku kërkon zgjatje të kësaj periudhe.

iii) Në rast se aplikanti nuk arrin të plotësojë kërkesat brenda afateve kohore të përcaktuara në nënndarjet “i” e “ii” të shkronjës “b”, të këtij neni ose dokumentacioni i dorëzuar nuk është i plotë, procedura për dhënien e autorizimit të tregtimit refuzohet dhe ai, për pajisjen me autorizim për tregtim, duhet të kryejë një aplikim të ri.

3. Komisioni i Përhershëm i Barnave (KPB) shqyrton dosjen përkatëse brenda 30 ditëve nga njoftimi me shkrim i Agjencisë dhe, në rast se:

a) dokumentacioni është i plotë, jep rekomandimin për dhënien e autorizimit të tregtimit;

b) dokumentacioni nuk është i plotë, KPB-ja dërgon përgjigje zyrtare të argumentuar në Agjenci, e cila informon më pas aplikantin.

Aplikanti duhet të plotësojë mangësitë ose të paraqesë dokumentacionin e plotësuar, kur kërkohet, brenda 60 ditëve nga data e njoftimit, apo e marrjes dijeni. Periudha e 60 ditëve mund të zgjatet në 120 ditë, nëse aplikanti paraqet një letër zyrtare, ku kërkon këtë zgjatje kohore. Në rast se aplikanti nuk arrin të plotësojë kërkesat brenda kësaj periudhe, procedura për dhënien e autorizimit të tregtimit refuzohet.

4. Pas dhënies së një vlerësimi pozitiv nga KPB-ja, Agjencia përgatit për ministrin e Shëndetësisë propozimin për dhënien e autorizimit të tregtimit për barin përkatës.

5. Ministri i Shëndetësisë miraton, me urdhër, dhënien e autorizimit. Pas miratimit nga ministri i Shëndetësisë, Agjencia njofton, zyrtarisht, aplikantin për dhënien e autorizimit për tregtim për barin, si dhe për tarifën përkatëse që duhet të paguhet.

6. Tarifa të paguhet jo më vonë se 30 ditë nga data e daljes së urdhrit të ministrit të Shëndetësisë.

7. Në rast se shoqëria nuk ka paguar tarifën përkatëse, brenda afatit kohor prej 30 ditësh, atëherë Agjencia, brenda 15 ditëve, përgatit propozimin për revokimin e autorizimit të tregtimit të barit, i cili dërgohet për miratim te ministri i Shëndetësisë.

8. Brenda 30 ditëve, pas konfirmimit bankar të pagesës së tarifës përkatëse dhe dorëzimit të saj në Agjenci, Agjencia lëshon certifikatën e autorizimit të tregtimit, sipas urdhrit përkatës të ministrit të Shëndetësisë, për çdo formë-dozë të barit, për të cilin është dhënë autorizimi për tregtim, i cili është i



vlefshëm për 5 vjet, duke filluar nga data në të cilën është lëshuar urdhri i ministrit të Shëndetësisë.

9. Për çdo ndryshim që i ndodh barit gjatë periudhës 5-vjeçare të autorizimit të tregtimit, shoqëria duhet të aplikojë, brenda 6 muajve nga data e miratimit të ndryshimit në vendin e referencës, nga i cili është lëshuar certifikata e produktit farmaceutik për procedurën e autorizimit të tregtimit, sipas kapitullit për ndryshimet.

10. Aplikanti nuk mund të aplikojë për asnjë procedurë tjetër administrative lidhur me barin, për sa kohë nuk është pajisur me certifikatën e autorizimit të tregtimit nga Agjencia.

11. Për të përmbyllur procedurat e vlerësimit, në lidhje me një aplikim të caktuar, Agjencia mund të kërkojë kryerjen e një inspektimi (për verifikim të kushteve dhe procesit të prodhimit) në fabrikën prodhuese. Ky inspektim duhet të kryhet brenda afateve kohore të dhënies së përgjigjes lidhur me aplikimin, duke njoftuar paraprakisht subjektin.

12. Gjatë shqyrtimit të dosjes, Agjencia mund të kërkojë dokumentacion shtesë nga aplikanti në mënyrë që të garantojë cilësinë, sigurinë dhe efektshmërinë e barit, si dhe të bëjë verifikime të dokumentacionit në agjencitë përkatëse që kanë lëshuar dokumentacionin zyrtar.

13. Të gjitha tarifat, të cilave u referohemi në këtë rregullore, nuk mund të paguhen pa u pajisur me format pageze nga Agjencia.

Neni 6

Veçori të dokumentacionit për lloje të veçanta aplikimesh për dhënien e autorizimit për tregtim

1. Për një bar xhenerik:

a) krahas aplikimit për dhënien e autorizimit të tregtimit për barin xhenerik, aplikanti është i detyruar të bashkëngjitë modulet 1, 2 e 3, që përmbajnë të dhënat e përcaktuara në ligj dhe në këtë rregullore, si dhe të dhëna mbi biodisponueshmërinë dhe bioekuivalencën, ose biowaiver me barin referencë, në përputhje me udhëzimet e Bashkimit Evropian;

b) moduli 4 dhe/ose 5, të cilët paraqiten me aplikimin për dhënien e autorizimit të tregtimit, kur justifikohet, mund të përbëhen nga një kombinim i raporteve të provave klinike dhe/ose paraklinike dhe të dhënave nga literatura shkencore;

c) gjatë procedurës për dhënien e autorizimit të tregtimit, Agjencia përcakton legjitimitetin e

dokumentacionit dhe justifikimin për mungesën e kryerjes së disa provave klinike të caktuara, të parashikuara në shkronjën “a”, të këtij neni.

2. Për një bar biologjik:

a) së bashku me aplikimin për autorizim të tregtimit për barin biologjik, aplikanti është i detyruar të bashkëngjitë modulet 1, 2, 3, 4 e 5, që përmbajnë informacionet e përcaktuara në këtë rregullore. Moduli 4 dhe 5 duhet të përmbajnë informacion shtesë mbi provat paraklinike dhe/ose klinike që kryhen, me qëllimin për të provuar ngjashmërinë e dy barnave biologjike;

b) dhënave shtesë (p.sh. toksikologjike dhe dokumentacione të tjera joklinike, si dhe të dhënat klinike të përshtatshme), që duhet të dorëzohen, përcaktohen nga Agjencia, në procedurën e vlerësimit të aplikimeve individuale, në përputhje me gjetjet e duhura shkencore;

c) për shkak të shumëllojshmërisë së barnave biologjike, aplikanti është i detyruar që në modulet 4 e 5 të dorëzojë të dhëna për provat e zhvilluara, duke marrë në konsideratë karakteristikat specifike të çdo bari biologjik;

ç) në rastet kur bari referencë ka më shumë se një indikim, siguria e përdorimit dhe efektshmëria e barit biosimilar duhet të arsyetohet/justifikohet ose, nëse është e nevojshme, të vërtetohet në mënyrë të veçantë për secilin indikim të listuar;

d) së bashku me aplikimin për autorizim tregtimi për barin, i cili përmban të paktën dy lëndë vepruese, të cilat nuk kanë marrë më parë autorizim për një kombinim të tillë, aplikanti është i detyruar të paraqesë një dosje të plotë, d.m.th. modulet 1, 2, 3, 4 e 5, që përmbajnë kërkesat mbi të dhënat e parashikuara në këtë rregullore.

3. Për barnat që përmbajnë një kombinim të barnave dhe pajisjeve mjekësore, që mundëson përdorimin e barit dhe përbën një produkt integral me barin, dokumentacioni për pajisjen mjekësore është pjesë e dosjes së dorëzuar dhe duhet të përmbushë kushtet e përcaktuara për kategorinë e duhur të rrezikut të pajisjeve mjekësore, në përputhje me ligjin për pajisjet mjekësore dhe rregulloret e miratuara mbi bazën e këtij ligji.



KAPITULLI III PROCEDURA E PËRSHPEJTUAR E AUTORIZIMIT TË TREGTIMIT

Neni 7

1. Procedura e përshpejtuar e autorizimit të tregtimit aplikohet për barnat që kanë një autorizim tregtimi me procedurë të centralizuar nga Agjencia Evropiane për Produkte Mjekësore (EMA) ose nga Administrata e Barnave dhe e Ushqimeve në SHBA (FDA), referuar edhe dokumentacionit të mëposhtëm:

a) “Certifikatë e produktit farmaceutik”, e lëshuar nga autoriteti shëndetësor përkatës, sipas rekomandimit të OBSH-së, në origjinal, ku tregohet se bari është i pajisur me autorizimin për tregtim dhe qarkullon në vendin e origjinës, nga Agjencia Evropiane për Produkte Mjekësore (EMA) ose nga Administrata e Barnave dhe e Ushqimeve në SHBA (FDA);

b) “Certifikatë e praktikës së mirë të prodhimit (GMP)” (kopje me vulë apostile në vendin përkatës, e vlefshme në momentin e aplikimit). Çdo aplikant duhet të dorëzojë një kopje të apostikuar të GMP-së për një prodhues të produktit përfundimtar, vetëm një herë, dhe t’i referohet asaj për të gjitha barnat që kanë të njëjtin vend prodhimi, për të gjithë periudhën që GMP-ja është e vlefshme. Në rastet kur, pavarësisht kryerjes së inspektimit të suksesshëm, nuk është lëshuar GMP-ja, pranohet deklarata zyrtare nga autoriteti shëndetësor përkatës. Nëse një autoritet shëndetësor i caktuar nuk lëshon format të mirëfilltë GMP-je, konsiderohet i vlefshëm informacioni *on line* i këtij autoriteti, përsa i përket GMP-së. Agjencia ruan të drejtën të verifikojë informacionin e dorëzuar;

c) Autorizim tregtimi certifikatë/vendim në SHBA ose nga EMA (kopje e përkthyer në anglisht në vendin referent).

2. Agjencia kërkon nga autoritetet shëndetësore përkatëse informacion zyrtar për të konfirmuar procedurën e autorizimit të barit.

3. Agjencia konfirmon vlefshmërinë e aplikimit të paraqitur dhe vlerëson dokumentacionin e paraqitur për barin, në përputhje me dispozitat e ligjit dhe të kësaj rregulloreje, brenda 15 ditëve.

4. Në rast se, pas vlerësimit paraprak, aplikimi:

a) përmbush të gjitha kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon me shkrim

aplikantin dhe i bashkëngjit formularin e aplikimit;

b) nuk i përmbush të gjitha kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon me shkrim aplikantin se kërkesa refuzohet, duke specifikuar arsyet për këtë vendim dhe, në këtë rast, është i nevojshëm një aplikim i ri. Në këtë rast dokumentacioni i kthehet përsëri aplikantit, ndërsa tarifa e parapagesës nuk rikthehet.

5. Data e fillimit të procedurës, për dhënien e autorizimit të tregtimit, konsiderohet data e dorëzimit të dokumentacionit pranë Agjencisë, kur aplikimi është konsideruar i vlefshëm, sipas shkronjës “a”, të pikës 4, të këtij neni.

6. Agjencia vlerëson dokumentacionin për autorizim tregtimi, brenda 20 ditësh pune pas fillimit të procedurës, dhe e kalon atë për shqyrtim të mëtejshëm në Komisionin e Përheshëm të Barnave (KPB).

7. Komisioni i Përheshëm i Barnave (KPB) shqyrton dosjen përkatëse, brenda 5 ditësh pune:

a) në rast se dokumentacioni është i plotë, jep rekomandimin për dhënien e autorizimit të tregtimit;

b) në rast se dokumentacioni nuk është i plotë, KPB-ja dërgon një përgjigje zyrtare të argumentuar në Agjenci, e cila informon më pas aplikantin.

Aplikanti duhet të plotësojë mangësitë ose të paraqesë dokumentacionin shtesë, kur kërkohet, brenda 60 ditëve nga data e njoftimit. Periudha 60-ditore mund të zgjatet në 120 ditë, nëse aplikanti paraqet një letër zyrtare, ku kërkohet zgjatja kohore. Në rast se aplikanti nuk arrin të plotësojë kërkesat brenda kësaj periudhe, procedura për dhënien e autorizimit të tregtimit anulohet. Në rast se aplikanti është i interesuar për dhënien e autorizimit për tregtim, është i nevojshëm një aplikim i ri nga fillimi.

8. Pas dhënies së vlerësimit pozitiv nga KPB-ja, Agjencia përgatit, për ministrin e Shëndetësisë, propozimin për dhënien e autorizimit të tregtimit për barin përkatës. Ministri i Shëndetësisë miraton, me urdhër, dhënien e autorizimit për tregtim.

9. Pas miratimit nga ministri i Shëndetësisë, Agjencia njofton, zyrtarisht, aplikantin për dhënien e autorizimit për tregtim për barin si dhe për tarifën përkatëse që duhet të paguhet.

10. Tarifa të paguhet jo më vonë se 30 ditë nga data kur ka dalë urdhri i ministrit të Shëndetësisë.

11. Në rast se shoqëria nuk ka paguar tarifën përkatëse brenda afatit kohor prej 30 ditësh,



atëherë Agjencia, brenda 15 ditëve, përgatit propozimin për revokimin e autorizimit të tregtimit të barit, i cili dërgohet për miratim te ministri i Shëndetësisë.

KAPITULLI IV RINOVIMI I AUTORIZIMIT TË TREGTIMIT

Neni 8

Aplikimi dhe afatet

1. Për të aplikuar për rinovimin e autorizimit të tregtimit aplikanti duhet të paraqesë një kërkesë me shkrim për aplikim në Agjenci, në përputhje me dispozitat e ligjit dhe të kësaj rregulloreje.

2. Kërkesa për rinovimin e autorizimit të tregtimit duhet të dorëzohet, nga aplikanti, në origjinal, në gjuhën shqipe ose angleze, së bashku me mandatin e lëshuar nga banka për kryerjen e pagesës së aplikimit. Të ardhurat nga këto tarifa kalojnë në buxhetin e shtetit.

3. Kërkesa me shkrim, sipas pikës 1, i këtij neni, paraqitet veçmas për secilën formë dhe dozë farmaceutike të barit dhe shoqërohet nga formulari i aplikimit, sipas shtojcës III.

4. Kërkesa për rinovimin e autorizimit të tregtimit të një bari duhet të përmbajë:

- a) emrin e barit;
- b) lëndën vepruese;
- c) formën dhe dozën farmaceutike;
- ç) grupin farmako-terapeutik, sipas klasifikimit ATC;
- d) numrin e autorizimit;
- dh) të dhëna për aplikantin (emri dhe adresa);
- e) datën dhe nënshkrimin e personit përgjegjës;
- ë) listën e dokumentacionit të barit, bashkë-ngjitur me aplikimin.

5. Krahas aplikimit për rinovimin e autorizimit të tregtimit, mbajtësi i autorizimit për tregtim është i detyruar të paraqesë modulet 1, 2 e 3, që përmbajnë të dhënat dhe dokumentet, në bazë të nenit 9 e 10, të kësaj rregulloreje.

6. Agjencia njofton shoqërinë 150 ditë përpara përfundimit të vlefshmërisë së autorizimit për tregtim se shoqëria mund të aplikojë për rinovimin e autorizimit.

7. Në lidhje me rinovimin e autorizimit të tregtimit, aplikanti duhet të paraqesë një kërkesë për aplikim brenda një afati kohor prej 150 deri 90 ditë para datës së përfundimit të autorizimit të tregtimit. Nëse aplikimi dorëzohet pas një periudhe

prej më pak se 90 ditësh, para datës së përfundimit të vlefshmërisë së autorizimit, aplikohet një kamatë për vonesat, sipas parashikimeve në udhëzimin e përbashkët, që miratohet nga ministri i Financave dhe ministri i Shëndetësisë.

8. Në rast se nuk ka asnjë aplikim për rinovimin e autorizimit të tregtimit deri në fund të autorizimit të vlefshëm të tregtimit, atëherë është e nevojshme të paraqitet një aplikim i ri për dhënien e autorizimit të tregtimit.

9. Agjencia konfirmon vlefshmërinë e aplikimit të paraqitur dhe vlerëson dokumentacionin e barit, në përputhje me dispozitat e ligjit dhe të kësaj rregulloreje, brenda 30 ditëve. Në rast se dokumentacioni, pas vlerësimit paraprak:

a) përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon me shkrim aplikantin, duke i bashkëngjitur edhe formularin e aplikimit;

b) nuk i përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon me shkrim aplikantin se kërkesa e tij refuzohet, duke specifikuar arsyet për këtë vendim. Në këtë rast dokumentacioni i kthehet përsëri aplikantit. Data e fillimit të procedurës për rinovimin e autorizimit, në rast të një aplikimi të vlefshëm të tregtimit, është data e dorëzimit të dokumentacionit pranë Agjencisë.

Neni 9

Dokumentacioni i nevojshëm

1. Krahas kërkesës për rinovim dhe dokumentacionit, të përcaktuar në modulën 1, aplikanti është i detyruar të paraqesë edhe dokumentacionin e mëposhtëm:

a) Autorizim nga shoqëria për personin përgjegjës (në anglisht ose shqip), i cili duhet të ketë diplomë universitare në mjekësi, farmaci, stomatologji. Ky dokument dorëzohet vetëm një herë pranë Agjencisë.

b) Përveç kërkesës për dhënien e autorizimit të tregtimit, aplikanti është i detyruar të dorëzojë edhe një deklaratë me shkrim, nga mbajtësi i autorizimit të tregtimit që nuk është me seli në Republikën e Shqipërisë, për emërimin e një përfaqësuesi lokal me seli në Republikën e Shqipërisë dhe informacionin e duhur të kontaktit.

A - Për të gjitha barnat:

a) “Certifikatë të produktit farmaceutik”, të lëshuar nga autoriteti shëndetësor përkatës, sipas rekomandimit të OBSH-së, në origjinal, ku tregohet se bari është i pajisur me autorizimin për



tregtim dhe qarkullon në vendin e origjinës, lëshuar jo më parë se 12 muaj nga data e dorëzimit;

b) “Certifikatë të praktikës së mirë të prodhimit (GMP)” (kopje me vulë apostile në vendin përkatës, e vlefshme në momentin e aplikimit). Çdo aplikant duhet të dorëzojë një kopje të apostiluar të GMP-së për një prodhues të produktit përfundimtar, vetëm një herë, dhe t’i referohet asaj për të gjitha barnat, që kanë të njëjtin vend prodhimi, për të gjithë periudhën që GMP-ja është e vlefshme;

c) Në rastet kur, pavarësisht kryerjes së inspektimit të suksesshëm, nuk është lëshuar GMP, pranohet deklarata zyrtare nga autoriteti shëndetësor përkatës;

ç) Nëse një autoritet shëndetësor i caktuar nuk lëshon format të mirëfilltë GMP-je, konsiderohet i vlefshëm informacioni *on line* i këtij autoriteti, përsa i përket GMP-së. Agjencia ruan të drejtën të verifikojë informacionin e dorëzuar;

d) Autorizim tregtimi certifikatë/vendim në vendin referent (kopje e noterizuar e përkthyer në anglisht në vendin referent)

B - Për barnat imunologjike, barna të derivuara nga gjaku dhe plazma, barna të derivuara nga bioteknologjia:

a) “Certifikatë të produktit farmaceutik”, lëshuar nga autoriteti shëndetësor përkatës, sipas rekomandimit të OBSH-së, në origjinal, ku tregohet se bari është i pajisur me autorizimin për tregtim dhe qarkullon në vendin e origjinës, lëshuar jo më parë se 12 muaj nga data e dorëzimit;

b) “Certifikatë e praktikës së mirë të prodhimit (GMP)” (kopje me vulë apostile në vendin përkatës, e vlefshme në momentin e aplikimit). Çdo aplikant duhet të dorëzojë një kopje të apostiluar të GMP-së për një prodhues të produktit përfundimtar, vetëm një herë, dhe t’i referohet asaj për të gjitha barnat që kanë të njëjtin vend prodhimi, për të gjithë periudhën që GMP-ja është e vlefshme;

c) Në rastet kur, pavarësisht kryerjes së inspektimit të suksesshëm, nuk është lëshuar GMP-ja, pranohet deklarata zyrtare nga autoriteti shëndetësor përkatës;

ç) Nëse një autoritet shëndetësor i caktuar nuk lëshon format të mirëfilltë GMP-je, konsiderohet i vlefshëm informacioni *on line* i këtij autoriteti, përsa i përket GMP-së. Agjencia ruan të drejtën të verifikojë informacionin e dorëzuar;

d) Autorizim tregtimi certifikatë/vendim në SHBA ose nga EMA, ose në dy vende të Komunitetit Evropian (kopje e noterizuar, e përkthyer në anglisht, në vendin referent).

2. Për të gjitha barnat, përveç dokumentacionit të sipërcituar, duhet:

a) Përmbledhja e karakteristikave të produktit (versioni i fundit, aprovuar nga Agjencia);

b) Fletëudhëzuesi (versioni i fundit, aprovuar nga Agjencia), në gjuhën angleze dhe shqip;

c) Lista e të gjitha ndryshimeve të strukturës përbërëse të barit si dhe ndryshimet që janë miratuar në Shqipëri gjatë 5 viteve të autorizimit të tregtimit. Një kopje e miratimit të këtyre ndryshimeve;

ç) Paraqitja grafike (*mock-up*) e paketimit parësor dhe atij të jashtëm;

d) Aplikanti që kërkon rinovim të autorizimit të tregtimit është i detyruar të dorëzojë mostrat e barit për verifikimin e cilësisë së tij, si dhe referencë standard, në sasi të mjaftueshme për të kryer dy procedura analitike.

Neni 10

Përmbajtja e aplikimit

1. Krahas aplikimit për rinovimin e autorizimit të tregtimit, aplikanti është i detyruar të paraqesë seksionet e mëposhtme të modulit 2:

a) Raportin e ekspertit mbi cilësinë, i cili duhet të përmbajë:

i) deklaratën e ekspertit, që konfirmon se në periudhën që nga dhënia e autorizimit të tregtimit janë bërë të gjitha ndryshimet e nevojshme, për të siguruar që bari është prodhuar në përputhje me metodat shkencore të pranuar dhe që cilësia e tij është verifikuar në përputhje me to;

ii) deklaratë se të gjitha amendimet, në lidhje me cilësinë e barit, janë raportuar dhe miratuar, dhe se bari, përsa i përket cilësisë së tij, është në përputhje me udhëzimet përkatëse;

iii) Përbërjen cilësore dhe sasiore e barit (lëndë/t vepruese dhe ndihmëse);

b) Raportin e ekspertëve mbi dokumentacionin paraklinik, i cili duhet të përmbajë të dhëna që mbështesin rivlerësimin e raportit rrezik-përfitim për barin, të bazuara në të dhënat paraklinike të mbledhura pas dhënies ose rinovimit të fundit të autorizimit të tregtimit, ose bazuar në të dhëna të reja. Në mungesë të të dhënave të fundit paraklinike, që mund të ndikojnë në raportin



rrezik-përfitim, kjo duhet të thuhet në raportin e ekspertit mbi dokumentacionin klinik dhe, në këtë rast, nuk është e nevojshme të bashkëngjitet shtojca mbi raportin e ekspertit të dokumentacionit paraklinik bashkë me aplikimin e rinovimit të autorizimit të tregtimit.

c) Raportin e ekspertit mbi dokumentacionin klinik, i cili duhet të reflektojë raportin aktual rrezik-përfitim, bazuar në të dhënat e raporteve periodike të përditësuara të sigurisë së barit dhe të dhënave mbi sigurinë dhe efektshmërinë, të mbledhura pas dhënies ose rinovimit të fundit të autorizimit të tregtimit, apo pas çdo informacioni të disponueshëm rrishtazi dhe duhet të përmbajë informacionin e mëposhtëm:

i) Të dhëna mbi kontrollat e kryera, përsa i përket sistemit të farmakovigjilencës dhe analizën e rezultateve të kontroleve të raportit rrezik-përfitim për barin, nëse është e zbatueshme;

ii) Të dhëna për statusin e miratimit të barnave në botë: listën e vendeve ku bari është miratuar dhe tregtohet;

iii) Të dhënat për masat pas hedhjes në treg, të marra për arsye sigurie, ose që nga rinovimi i fundit i autorizimit të tregtimit, deri 90 ditë para datës së dorëzimit të kërkesës së rinovimit;

iv) Përshkrimin e masave të rëndësishme që lidhen me sigurinë e barit, që kanë patur një ndikim potencial në raportin rrezik-përfitim të barit të miratuar, të tilla si ndërprerje të përkohshme, tërheqje nga tregu, bllokime të përkohshme ose nxjerrja e përfundimeve të parakohshme të provave klinike, për arsye sigurie, etj.;

v) Të dhënat e tabelave përmbledhëse duhet të përmbajnë një përmbledhje tabelore të efekteve anësore serioze nga provat klinike dhe të efekteve anësore pas hedhjes në treg, që nga rinovimi i fundit i autorizimit të tregtimit, deri 90 ditë para datës së dorëzimit të kërkesës së rinovimit;

vi) Të dhënat shkencore nga literatura: përmbledhje e botimeve të rëndësishme shkencore, të botuara që nga autorizimi i parë i tregtimit ose që nga rinovimi i fundit i autorizimit për tregtim, deri 90 ditë para datës së dorëzimit të kërkesës për rinovim të autorizimit, të cilat kanë një ndikim të mundshëm në raportin rrezik-përfitim të barit.

ç) Eksperti, në dokumentacionin klinik, duhet të konfirmojë se nuk ka të dhëna të reja klinike (ose të dhëna paraklinike, nëse nuk është paraqitur raporti

i ekspertit mbi dokumentacionin paraklinik) që ndikojnë ose çojnë në një vlerësim të ri të raportit rrezik-përfitim për barin.

2. Krahas aplikimit për rinovimin e autorizimit të tregtimit, aplikanti është i detyruar të paraqesë seksionet e mëposhtme të modulit 3:

a) Përshkrimi dhe përbërja e barit

Duhet të paraqitet përshkrimi dhe përbërja e barit, duke përfshirë informacion mbi formën farmaceutike dhe përbërësit e barit përfundimtar si dhe sasitë e tyre mbi bazë njësie dhe funksioni (rol në formulim) për:

i) lëndën(t) vepruese;

ii) lëndët ndihmëse, cilado qoftë origjina e tyre ose sasia e përdorur, duke përfshirë agjentët ngjyrues, konservuesit, adjuvantët, stabilizuesit, agjentët trashës, emulsifikuesit;

iii) përmirësuesit e shijes dhe lëndët aromatizuese, etj.;

iv) përbërësit e shtresës së jashtme të barit, që gjëllitet/jepet pacientit (kapsula të forta dhe të buta, kapsula rektale, tableta të veshura dhe tableta të veshura me film, etj.).

b) Procesi i prodhimit

Përshkrimi i metodës së prodhimit duhet të hartohet në mënyrë të tillë që të japë një përmbledhje të tij dhe llojin e operacioneve të prodhimit të përdorura.

Duhet të jepet emri, adresa dhe roli i secilit prodhues në procesin e prodhimit, duke përfshirë kontraktorët dhe listën e të gjitha vendeve të prodhimit apo të objekteve të përfshira në prodhim, si dhe në kontrollin e cilësisë.

c) Kontrolli i cilësisë së barit;

Duhet të jepet informacion i hollësishëm mbi specifikimet (çlirimi i lotit dhe koha e vlefshmërisë) justifikimi për zgjedhjen e tyre, metodat e analizës dhe validimi i tyre.

ç) Stabiliteti

Duhet të dorëzohen përmbledhjet e studimeve të stabilitetit (me llojet e studimeve të kryera), protokollet e përdorura dhe rezultatet e studimeve.

3. Krahas aplikimit për rinovimin e autorizimit të tregtimit, aplikanti mund të raportojë ndryshimet për të cilat ai është i detyruar të paraqesë një aplikim të veçantë për miratim në Agjenci.

4. Në rast se Agjencia konstaton se aplikanti nuk ka deklaruar dhe aprovuar në Shqipëri ndryshimet e miratuara në vendin e referencës, gjatë 5 viteve të vlefshmërisë së autorizimit të



tregtimit, aplikimi për rinovimin e autorizimit të tregtimit nuk pranohet.

Neni 11

Vlerësimi i dosjes

1. Agjencia miraton ose refuzon rinovimin e autorizimit të tregtimit për barin, sipas procedurës dhe në bazë të verifikimit të dosjes, sipas dispozitave të ligjit “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik” dhe akteve nënligjore të dala në zbatim të tij.

2. Në çdo rast, kur Agjencia refuzon rinovimin e autorizimit të tregtimit për një bar të caktuar, tarifa e parapaguar nuk rikthehet.

3. Agjencia vlerëson dokumentacionin për rinovimin e autorizimit të tregtimit, brenda 150 ditësh pas fillimit të procedurës, dhe në rast se:

a) dokumentacioni përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia përgatit për ministrin e Shëndetësisë propozimin për rinovimin e autorizimit të tregtimit për barin përkatës;

b) nëse dokumentacioni nuk përmbush kërkesat e rregullores, Agjencia e njofton me shkrim aplikantin, në lidhje me vërejtjet dhe mangësitë e konstatuara. Në këtë rast:

i) aplikanti duhet të plotësojë mangësitë ose të paraqesë dokumentacionin shtesë, kur kërkohet, brenda 60 ditëve nga data e njoftimit;

ii) periudha e 60 ditëve mund të zgjatet në 120 ditë, nëse aplikanti paraqet një letër zyrtare, ku kërkon këtë zgjatje kohore;

iii) nëse aplikanti nuk arrin të plotësojë kërkesat brenda kësaj periudhe, procedura për dhënien e rinovimit të autorizimit të tregtimit ndërpritet. Në rast se aplikanti është i interesuar për dhënien e autorizimit për tregtim, është i nevojshëm një aplikim i ri nga fillimi.

4. Pas dorëzimit të dokumentacionit nga aplikanti, Agjencia e shqyrton atë brenda 60 ditëve nga paraqitja e tij zyrtare. Në rast se:

a) dokumentacioni është i plotë, Agjencia përgatit për ministrin e Shëndetësisë propozimin për rinovimin e autorizimit të tregtimit për barin përkatës;

b) dokumentacioni rezulton përsëri i paplotë, procedura për rinovimin e autorizimit të tregtimit ndërpritet. Në rast se aplikanti është i interesuar për dhënien e autorizimit për tregtim, aplikanti mund të rifillojë procedurat nëpërmjet një aplikimi të ri.

5. Pas daljes së urdhrit të ministrit të Shëndetësisë, Agjencia njofton zyrtarisht aplikantin për rinovimin e autorizimit për tregtim, për barin si dhe për tarifen përkatëse që duhet të paguhet.

6. Tarifa duhet të paguhet jo më vonë se 30 ditë pas datës kur është lëshuar urdhri i ministrit të Shëndetësisë.

7. Brenda një afati prej 30 ditësh, nga marrja e konfirmimit bankar të pagesës së tarifës përkatëse, Agjencia lëshon certifikatën e rinovimit të autorizimit të tregtimit, sipas urdhrit përkatës të ministrit të Shëndetësisë, për çdo formë-dozë të barit, për të cilin është dhënë rinovimi i autorizimit për tregtim, i cili është i vlefshëm për 5 vjet, duke filluar nga data në të cilën është lëshuar urdhri i ministrit të Shëndetësisë.

8. Subjekti nuk mund të aplikojë për asnjë procedurë tjetër administrative, në lidhje me barin, për sa kohë ai nuk është pajisur me certifikatën e rinovimit të autorizimit të tregtimit nga Agjencia.

9. Në rast se, pas 30 ditësh, subjekti nuk ka paguar tarifen përkatëse, atëherë Agjencia përgatit propozimin për revokimin e autorizimit të tregtimit të barit, i cili dërgohet brenda 15 ditëve për miratim të ministri të Shëndetësisë.

10. Të gjitha tarifat, të cilave u referohemi në këtë rregullore, nuk mund të paguhet nga asnjë subjekt pa u pajisur, paraprakisht, me formatin e pagesës, i cili lëshohet nga Agjencia.

KAPITULLI V

REVOKIMI I AUTORIZIMIT TË TREGTIMIT

Neni 12

Revokimi me kërkesë të mbajtësit të autorizimit për tregtim

1. Në mbështetje të shkronjës “dh”, të nenit 16, të ligjit 105/2014, “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”, mbajtësi i autorizimit të tregtimit për barin mund të kërkojë revokimin e autorizimit të tregtimit me një kërkesë të argumentuar me shkrim, drejtuar Agjencisë.

2. Kërkesa paraqitet veçmas për çdo formë dhe dozë farmaceutike të barit.

3. Bashkë me kërkesën, aplikantit i kërkohet të bashkëngjisë edhe:

a) kopje të certifikatave të vlefshme të autorizimit të tregtimit;



b) konfirmim të pagesës së tarifave administrative;

4. Pasi aplikanti ka përmbushur kriteret që parashikohen në këtë nen, ministri i Shëndetësisë me propozimin e Agjencisë, merr vendim për revokimin e autorizimit të tregtimit, brenda 30 ditëve nga data e dorëzimit të kërkesës.

Neni 13

Revokimi nga ministri

1. Agjencia duhet të përgatitë, për ministrin e Shëndetësisë, propozimin për revokimin e autorizimit të tregtimit për barin përkatës.

2. Në rast se Agjencia merr konfirmimin, nga institucioni referent që ka lëshuar certifikatën e produktit farmaceutik, për qëllimin e dhënies së autorizimit të tregtimit, se bari nuk është më i autorizuar dhe/ose nuk tregtohet në atë vend, në mbështetje të shkronjës “a” të nenit 16, të ligjit 105/2014, “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”, Agjencia duhet të përgatitë propozimin për revokimin e autorizimit të tregtimit në Shqipëri.

3. Agjencia i propozon ministrit të Shëndetësisë revokimin e autorizimit të tregtimit për barin, në mbështetje të shkronjave “b”, “c”, “ç” dhe “d”, të nenit 16, të ligjit 105/2014, “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”.

4. Pas lëshimit të urdhrit të ministrit të Shëndetësisë, Agjencia njofton, zyrtarisht, aplikantin për revokimin e autorizimit të tregtimit të barit.

KAPITULLI VI PAKETIMI, ETIKETIMI DHE FLETËUDHËZUESI

Neni 14

Të përgjithshme

1. Përmbajtja dhe mënyra e etiketimit të paketimit parësor dhe të jashtëm të një bari, si dhe përmbajtja e fletëudhëzuesit, duhet të jenë në përputhje me autorizimin e tregtimit dhe nuk duhet të përmbajnë elemente të publicitetit në lidhje me barin.

2. I gjithë informacioni që gjendet në paketimin e jashtëm dhe në atë parësor, si dhe në fletëudhëzuesin, duhet të paraqitet me ndarje të mjaftueshme midis rreshtave dhe në mënyrë të tillë që të mos ndryshohet, për të siguruar kështu

lexueshmëri, qartësi dhe qëndrueshmëri të informacionit.

3. I gjithë informacioni, i cili i referohet etiketimit të paketimit të jashtëm dhe parësor të një bari, duhet të shkruhet:

a) në gjuhën shqipe ose gjuhën angleze;

b) në gjuhën shqipe dhe në një ose më shumë gjuhë të BE-së;

c) në gjuhën angleze dhe në një ose më shumë gjuhë të BE-së.

4. Nëse paketimi i jashtëm dhe ai parësor i një bari përmban informacion në disa gjuhë, informacioni duhet të jetë i njëjtë në të gjitha gjuhët e përdorura.

5. Vendoset etiketë ngjitëse shtesë në gjuhën shqipe në paketimin origjinal, informacioni që gjendet në paketimin e jashtëm, vetëm në raste të veçanta, për ato barna që janë alternativë e vetme në treg, alternativë e parë e rimbursueshme apo për nevoja spitalore dhe sasia që importohet nuk e kalon konsumin për një periudhë 4-mujore. Informacioni që përmban etiketa ngjitëse duhet të miratohet, paraprakisht, pranë Agjencisë.

Neni 15

Paketimi i jashtëm

1. Paketimi i jashtëm i një bari, si dhe paketimi parësor, i cili përfaqëson, në të njëjtën kohë, paketimin e jashtëm të një bari, duhet të përmbajë informacionin, siç përmendet në nenin 49 të ligjit “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”.

2. Paketimi i jashtëm i një bari duhet të përmbajë edhe informacionin shtesë: “Pulla e kontrollit të lëshuar nga Agjencia”.

Neni 16

Emri i barit dhe emri i përbashkët ndërkombëtar i çdo lënde vepruese

Paketimi i jashtëm përmban emrin e një bari, që mund të jetë:

a) emri tregtar;

b) emri i përbashkët ndërkombëtar (EPN) dhe/ose emrin xhenerik, me markë të regjistruar tregtare ose me emrin e prodhuesit, ose me asnjë prej tyre;

c) emri kimik, me një markë të regjistruar tregtare ose me emrin e prodhuesit, ose me asnjë prej tyre;

ç) emri i zakonshëm i njohur, ose në qoftë se nuk ka asnjë të tillë, emri shkencor, me një markë



të regjistruar tregtare, ose me emrin e prodhuesit, ose me asnjë prej tyre;

d) emri i përbashkët ndërkombëtar (EPN) duhet të jetë emri i përcaktuar nga Organizata Botërore e Shëndetësisë.

Neni 17

Alfabeti *Braille*

1. Emri i një bari, për përdorim nga njerëzit, mund të shprehet, gjithashtu, edhe në alfabetin *Braille* në paketimin e jashtëm, për personat e verbër ose me shikim të dëmtuar.

2. Për barnat, për të cilat paketimi parësor është paketim i jashtëm, prodhuesit mund të vendosin, njëkohësisht, edhe emrin e barit në alfabetin *Braille*, në paketimin parësor.

3. Shenjat e alfabetit *Braille* mund të jenë të vendosura kudo në paketimin e jashtëm ose parësor të një bari, në një mënyrë që teksti bazë të jetë lehtësisht i lexueshëm si për personat me shikim normal, ashtu dhe për personat me shikim të rënduar.

4. Pavarësisht paragrafit 1 e 3, të këtij neni, emri i një bari, të përdorur në një institucion të kujdesit shëndetësor, nën kontrollin e një mjeku, ose kur administrohet nga punonjësit e trajnuar të kujdesit shëndetësor, kur rezulton në përputhje me një autorizim tregtimi, ndryshim, shtesë dhe/ose me rinovimin e autorizimit të tregtimit, mund të mos jetë i shkruar edhe në alfabetin *Braille*.

Neni 18

Lista e lëndëve ndihmëse

1. Paketimi i jashtëm duhet të përmbajë lëndët ndihmëse me një veprim të njohur, siç parashikohet në nenin 49, të ligjit nr. 105/2014, “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”.

2. Paketimi i jashtëm i një bari që është për injeksion dhe për aplikim topik ose okular, duhet të përmbajë të gjitha lëndët ndihmëse.

3. Përveç emrit të lëndës ndihmëse, duhet të vendoset edhe numri i lëndës ndihmëse, nëse ka, sipas parashikimeve të direktivave të Bashkimit Evropian shkronja E e shoqëruar nga një numër përkatës, të cilat, në paketimin e jashtëm mund të shprehen pa emrin e lëndës ndihmëse, nëse fletëudhëzuesi përmban emrin e plotë dhe shkronjën E të shoqëruar nga një numër përkatës, (kur barnat vijnë nga BE-ja).

Neni 19

Përmbajtja dhe mënyra e etiketimit të paketimit parësor të një bari

1. Paketimi parësor i një bari është paketimi me të cilin bari është në kontakt të drejtpërdrejtë. Në kuptim të kësaj dispozite, paketimi parësor i një bari duhet të përmbajë, të paktën, sa më poshtë vijon:

a) emrin e barit dhe emrin e përbashkët ndërkombëtar (EPN) të lëndës vepruese, nëse ka, dhe/ose emrin xhenerik ose emrin kimik dhe, nëse nuk ka emër, EPN dhe/ose xhenerik ose kimik, duhet të vendoset emri i zakonshëm i lëndës vepruese;

b) dozën dhe formën farmaceutike të barit;

c) datën e skadencës së barit (muajin dhe vitin);

ç) numrin e serisë së barit.

2. Në rast se paketimi parësor është i vogël (ena është me madhësi 10 ml, ose edhe më e vogël, p.sh. shishe, ampulë, etj), si dhe në qoftë se paketimi parësor nuk mund të përmbajë të gjitha të dhënat, paketimi parësor, që vendoset brenda paketimit të jashtëm të një bari, duhet të përmbajë të dhënat e mëposhtme:

a) emrin e barit dhe emrin e përbashkët ndërkombëtar (EPN) të lëndës vepruese, nëse ka, dhe/ose emrin xhenerik ose emrin kimik dhe, nëse nuk ka emër, EPN dhe/ose xhenerik ose kimik, duhet të vendoset emri i zakonshëm i lëndës vepruese;

b) metodën e administrimit të barit;

c) sasinë e shprehur në njësi të peshës, njësi të vëllimit ose njësi të dozës;

ç) numrin e serisë;

d) datën e skadencës së barit (muajin dhe vitin).

Neni 20

Fletëudhëzuesi

Fletëudhëzuesi duhet të përmbajë informacionin, sipas parashikimeve të nenit 50, të ligjit “Për barnat dhe shërbimin farmaceutik”. Fletëudhëzuesi mund të përmbajnë informacion shtesë, si dhe simbole dhe etiketime, për një kuptim më të mirë, dhe nuk duhet të përmbajë elemente të publicitetit të një bari.



KREU VII

ETIKETIMI I VEÇANTË I PAKETIMIT TË
JASHTËM, ATIJ PARËSOR, SI DHE I
FLETËUDHËZUESIT TË NJË BARI

Neni 21

**Barna që përmbajnë lëndë të kontrolluara
psikoaktive**

Paketimi i jashtëm dhe fletëudhëzuesi i një bari, që përmban lëndë të kontrolluara psikoaktive, duhet të përmbajë shenjat e mëposhtme për përkujdesjen dhe paralajmërimet:

a) Një trekëndësh, sipas parametrave të vendit referent, që tregon: ndalim relativ të drejtimit të mjeteve motorike dhe përdorimit të makinerive;

b) Një trekëndësh, sipas parametrave të vendit referent, që tregon: ndalim absolut të drejtimit të mjeteve motorike dhe përdorimit të makinerive.

Neni 22

Bari biologjik

1. Paketimi i jashtëm i një bari biologjik duhet të përmbajë informacionin që përputhet me parashikimet e nenit 15, të kësaj rregulloreje.

3. Përveç informacionit të referuar në pikën 1, të këtij neni, paketimi i jashtëm i një bari biologjik duhet të përmbajë informacion në lidhje me dozën e tij, të shprehur, nëse është e mundur, në njësi të peshës dhe/ose njësi të aktivitetit biologjik, ose njësi ndërkombëtare, në një mënyrë të përshtatshme për barin.

3. Paketimi parësor i një bari biologjik duhet të përmbajë informacionin e përcaktuar në nenin 19, të kësaj rregullore.

Neni 23

Bari imunologjik

1. Paketimi i jashtëm i një bari imunologjik duhet të përmbajë informacionin që përmbajnë parashikimet e nenit 21, të kësaj rregulloreje.

2. Përveç informacionit, referuar në pikën 1, të këtij neni, paketimi i jashtëm i një vaksine, duke qenë se është një bar imunologjik, duhet të përmbajë informacion në lidhje me sasinë e lëndës vepruese, e cila duhet të shprehet për një dozë humane (p.sh. 0,5 ml).

3. Nëse vaksina, e përmendur në pikën 2, të këtij neni, përmban adjuvantë, në paketimin e jashtëm duhet të deklarohet përbërja e tyre cilësore dhe sasiore.

4. Paketimi i jashtëm i vaksinës, të përmendur në pikën 2, të këtij neni, duhet, gjithashtu, të përmbajë mbetjet me një rëndësi të veçantë (p.sh. ovalbunim në vaksinat nga embrioni i pulave).

5. Paketimi parësor i një bari imunologjik duhet të përmbajë informacionin e parashikuar në nenin 19, të kësaj rregulloreje.

Neni 24

Barna të derivuara nga gjaku i njeriut

1. Paketimi i jashtëm i një bari të derivuar nga gjaku dhe/ose nga komponentët e tij duhet të përmbajë informacion në përputhje me parashikimet e nenit 15, të kësaj rregulloreje.

2. Përveç informacionit, paketimi i jashtëm i një bari të derivuar nga gjaku dhe/ose nga komponentët e tij, duhet të përmbajë fjalinë: “Bar i derivuar nga gjaku i njeriut. Për më shumë informacion, shih fletëudhëzuesin e paketimit”.

Neni 25

Bar për prova klinike

Një bar që është i destinuar për një provë klinike duhet të përmbajë, në paketimin e jashtëm, fjalët: “Për prova klinike”.

Neni 26

Bar për qëllime të veçanta

Paketimi i jashtëm i një bari, i destinuar për informimin e komunitetit profesional dhe/ose për publicitetin e tij, duhet të përmbajë tekstin: “Bar pa çmim, jo për shitje”.

Neni 27

Bar tradicional dhe bar bimor tradicional

1. Përveç kërkesave për etiketimin e përgjithshëm, në paketimin e jashtëm të një bari tradicional dhe të një bari bimor tradicional, si edhe në fletëudhëzues, duhet të jepet informacioni se bari është një bar tradicional dhe/ose bar bimor tradicional dhe se administrohet, në raste të një indikimi të veçantë, mbi bazën e përvojës së fituar nga përdorimi i tij për një periudhë të gjatë kohore.

2. Paketimi i jashtëm i një bari tradicional dhe i një bari bimor tradicional nuk duhet të përmbajë informacion referuar klasifikimit ATC.

3. Paketimi i jashtëm i një bari tradicional, si dhe fletëudhëzuesi i tij duhet të përmbajë informacion mbi shkollën terapeutike tradicionale, nga e cila ka



originën bari, në qoftë se ky informacion është i disponueshëm.

4. Fletëudhëzuesi i një bari tradicional duhet të përmbajë paralajmërimin se pacienti duhet të kontaktojë një mjek, nëse simptomat vazhdojnë gjatë përdorimit të tij, si dhe në qoftë se ka efekte anësore ndaj barit, të cilat nuk janë specifikuar në fletëudhëzues.

KAPITULLI VIII

PRODUKTET TRADICIONALE BIMORE

Neni 28

Produktet bimore mjekësore

1. Kjo rregullore do të zbatohet për produktet tradicionale bimore, të cilat përmbushin të gjitha kriteret, si më poshtë vijojnë:

a) kanë indikime veçanërisht të përshtatshme dhe për shkak të përbërjes dhe qëllimit të tyre të përdorimit, janë të parashikuara dhe përcaktuara për t'u përdorur pa kontrollin e një profesionisti të kujdesit shëndetësor; për kryerjen e diagnozës, për përshkrim ose për monitorimin e trajtimit;

b) ruhen dhe administrohen në një dozë specifike dhe në një mënyrë të veçantë përdorimi;

c) janë përgatesa për përdorim nga goja, për përdorim të jashtëm dhe/ose për inhalacion;

ç) periudha e përdorimit tradicional ka përfunduar të dhënat për përdorimin tradicional të produktit janë të mjaftueshme, në veçanti duhet të jetë provuar se produkti nuk është i dëmshëm në kushte të veçanta përdorimi dhe efektet farmakologjike ose efektshmëria e tij është e besueshme, bazuar në përvojë dhe në kohën e gjatë të përdorimit.

Neni 29

Fusha e zbatimit

1. Kjo rregullore do të zbatohet për:

a) produktet tradicionale bimore;

b) lëndë tradicionale jobimore, të cilat janë përdorur në produktet që kanë përdorim mjekësor, të tilla si:

i) vaj peshku;

ii) qumësht blete apo produkte nga insekte të tjera.

c) produktet bakteriale si acidophilus / acidobifidus/lactobacillus dhe produkte të tjera bakteriale;

ç) të tjera;

d) kombinimet e lëndëve bimore tradicionale ose kombinimet e lëndëve tradicionale jobimore, si dhe produkte të lëndëve të tjera jobimore, jotradicionale (psh vitamina/minerale, të cilat janë me doza më të vogla se ato që i përcaktojnë si produkte mjekësore, që i nënshtrohen legjislacionit farmaceutik), në rastet kur përbërësi kryesor aktiv i këtij produkti është një bimë tradicionale ose një produkt tradicional jobimor.

2. Kjo rregullore nuk do të zbatohet për:

a) asnjë bimë ose produkt mjekësor jobimor, i cili duhet të autorizohet sipas rregulloreve të tjera (në përputhje me parashikimet ligjore për helmet);

b) produktet që përmbajnë një ose më shumë lëndë vitaminoze ose minerale, apo kombinime të një apo disa prej këtyre lëndëve;

c) Prania e vitaminave ose mineraleve në produktin bimor mjekësor (për të cilat ekzistojnë të dhëna të plota dhe të dokumentuara) nuk i japin produktit të drejtën për t'u klasifikuar si shtesa ushqimore, me kusht që veprimi i vitaminave dhe mineraleve të varet nga veprimi i lëndëve vepruese të bimës, e lidhur kjo me indikimin e caktuar të deklaruar.

Neni 30

Produktet tradicionale bimore

1. Produkti tradicional bimor është një produkt që në përmbajtjen e tij ka si lëndë vepruese vetëm një ose më shumë preparate bimore, të cilat janë të kombinuara me një apo më shumë preparate bimore.

2. Lëndët/përgatesat bimore janë të gjitha bimët e pacopëtuara (të paprekura), të fragmentuara ose të prera, pjesë bimore, alga, kërpudha, likene në një formë të papërpunuar dhe, zakonisht, të thara, por, ndonjëherë, edhe të freskëta. Disa eksudate, të cilat nuk i nënshtrohen një trajtimi të veçantë, konsiderohen, gjithashtu, lëndë bimore. Lëndët bimore janë të përcaktuara ekzaktësisht nga pjesët e bimës së përdorur dhe emrit botanik, në pajtim me sistemin binomial (gen, specia, shumëllojshmëria dhe autori).

3. Preparati bimor është përgatitja e përfituar nga vendosja e lëndës bimore nën trajtimeve, të tilla si: ekstraktimi, distilimi, fraksionimi, purifikimi, përqëndrimi ose fermentimi. Këto përfshijnë lëndë bimore të copëzuara ose të pluhurizuara, tinktura, ekstrakte, vajra esenciale, lëngje të procesuara dhe eksudate.



Neni 31

Procedura për autorizimin për tregtim

1. Një produkt tradicional bimor do të tregtohet në vendin tonë nëse është përdorur në Komunitetin Evropian gjatë një periudhe 30-vjeçare, para datës së aplikimit. Kërkesa që bari duhet të jetë përdorur gjatë gjithë kësaj periudhe quhet e plotësuar edhe kur tregtimi i produktit nuk është bërë, bazuar në një autorizim të veçantë. Kjo kërkesë quhet gjerësisht e plotësuar kur numri dhe sasia e përbërësve të produktit mjekësor është zvogëluar gjatë periudhës së përmendur në këtë nen.

2. Si alternativë për të provuar përdorimin e produktit gjatë periudhës kohore 30-vjeçare në vendet e BE-së, aplikanti duhet të sjellë një dëshmi të përdorimit të produktit për një periudhë 30-vjeçare, në:

- a) një territor ose disa teritore të veçanta, brenda apo jashtë Komunitetit Evropian; ose
- b) pjesërisht në një ose disa vende të Komunitetit Evropian dhe pjesërisht në teritore të tilla të veçanta.

3. Procedura për të nxjerrë vendime, në lidhje me autorizimin për tregtim të produktet tradicionale bimore, fillon me një kërkesë me shkrim, shoqëruar nga formulari i aplikimit, sipas parashikimeve në aneksin II.

4. Krahas detyrimit të parashikuar në pikën 1, të këtij neni, aplikanti është i detyruar të bashkëngjitë:

- a) të dhënat administrative (emri i produktit, përbërja, prodhuesi(t) etj);
- b) përmbledhjen e karakteristikave të produktit (SPC);
- c) të dhëna për çdo autorizim për tregtim të produktit, të cilat janë siguruar nga aplikanti nga vendet e BE-së, ose vende të tjera, vendimet për refuzim, anulim ose revokim të autorizimit të tregtimit, si dhe arsyet për marrjen e këtyre vendimeve (nëse ka të tillë);

ç) autorizimi i prodhimit ose shpërndarjes së aplikantit, i cili duhet të disponohet nga çdo subjekt që prodhon një produkt tradicional bimor të autorizuar për tregtim, sipas kësaj rregulloreje, duhet të ketë një autorizim për prodhim të lëshuar nga autoriteti përgjegjës, në përputhje me legjislacionin kombëtar;

d) kopje të etiketimit të propozuar dhe fletëudhëzuesin;

dh) bibliografi të efekteve që ky produkt, apo një produkt i ngjashëm dhe i lidhur me të, i cili është përdorur në vendet e BE-së, gjatë gjithë periudhës 30-vjeçare, para datës së aplikimit;

e) një dosje të plotë mbi cilësinë;

ë) një përmbledhje bibliografike të të dhënave për sigurinë. Për produktet e kombinuara, këto të dhëna duhet të kenë të bëjnë me kombinimin specifik që është përdorur. Të dhënat duhet të kenë të bëjnë vetëm me lëndën vepruese, kur këto të fundit nuk janë të njohura aq sa duhet;

f) evidenca që mbështetin statusin tradicional të produktit dhe përdorimin tradicional të propozuar;

g) raportin e ekspertit që jep në detaje, shpjegon, justifikon dhe vlerëson informacionin e dorëzuar, të paraqitur në shkronjat “dh” – “P”, më sipër.

5. Kërkesa për autorizimin e tregtimit të një produkti tradicional bimor refuzohet dhe dokumentacioni i kthehet aplikantit, nëse:

a) produkti nuk i plotëson kërkesat e kësaj rregulloreje;

b) përbërja cilësore dhe sasiore nuk është ashtu siç është deklaruar;

c) indikimet e propozuara nuk përmbushin kërkesat e kësaj rregulloreje;

ç) produkti mund të jetë i dëmshëm, në kushtet normale të përdorimit;

d) informacioni për përdorimin tradicional është i pamjaftueshëm, sidomos kur efektet farmakologjike ose efektshmëria nuk janë bindëse, në lidhje me përdorimin afatgjatë dhe përvojën;

dh) produkti klasifikohet si produkt tradicional bimor me përshkrim nga mjeku;

e) produkti nuk është preparat për përdorim nga goja, për përdorim të jashtëm ose për inhalacion;

ë) cilësia farmaceutike nuk është demonstruar në mënyrë të mjaftueshme.

6. Agjencia njofton zyrtarisht, me shkrim, aplikantin për arsyet e refuzimit.

Neni 32

Etiketimi dhe fletëudhëzuesi

1. Çdo etiketë dhe fletëudhëzues në paketim duhet të përmbajë një deklaratë se:

a) produkti është një produkt tradicional bimor, për përdorim në indikime të veçanta, bazuar vetëm në përdorimin afatgjatë; dhe

b) në qoftë se simptomat vazhdojnë, gjatë përdorimit të produktit mjekësor ose ndodhin efekte të padëshiruara, të cilat nuk janë përmendur



në fletëudhëzuesin e paketimit, përdoruesi duhet të konsultohet me një mjek ose me një punonjës të kujdesit shëndetësor.

Neni 33

Publiciteti

1. Publiciteti i produkteve tradicionale bimore, të autorizuar sipas kësaj rregulloreje, duhet të plotësojë kërkesat për publicitetin e barnave.

2. Në publicitetin e një produkti tradicional bimor, të autorizuar sipas kësaj rregulloreje, duhet të përfshihet se:

a) produkti është një produkt tradicional bimor, i përdorur për një indikim të veçantë, efektshmëria e të cilit bazohet vetëm në përdorimin afatgjatë;

b) përdoruesi duhet të konsultohet me një mjek ose një person tjetër të kualifikuar, nëse simptomat vazhdojnë gjatë përdorimit të këtij produkti.

Neni 34

Aplikimi për autorizim për tregtim

1. Agjencia konfirmon vlefshmërinë e aplikimit të paraqitur dhe vlerëson dokumentacionin e paraqitur të produktit tradicional bimor, në përputhje me dispozitat e ligjit dhe të kësaj rregulloreje, brenda 30 ditëve.

2. Në rast se dokumentacioni, pas vlerësimit paraprak:

a) përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon aplikantin me shkrim, duke i bashkëngjitur edhe formularin e aplikimit;

b) nuk i përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon aplikantin me shkrim se kërkesa e tij refuzohet, duke përcaktuar, gjithashtu, dhe vërejtjet apo mungesat e konstatuara, dhe, në këtë rast, është i nevojshëm një aplikim i ri. Në këtë rast tarifa e parapaguar nga aplikanti nuk rikthehet.

3. Data e fillimit të procedurës për dhënien e autorizimit të tregtimit konsiderohet data e dorëzimit të dokumentacionit pranë Agjencisë, kur aplikimi është konsideruar i vlefshëm, sipas parashikimeve të shkronjës “a”, të pikës 2, të këtij neni.

Neni 35

Vlerësimi i Agjencisë

1. Agjencia jep apo refuzon autorizimin e tregtimit për produktin bimor mjekësor sipas procedurës dhe verifikimit të dosjes, në përputhje

me dispozitat ligjore dhe akteve nënligjore për zbatim.

2. Në të gjitha ato raste kur Agjencia refuzon autorizimin e tregtimit, për produktin tradicional bimor, sipas dispozitave të ligjit dhe rregullores, tarifa e parapaguar për regjistrim nuk i rikthehet aplikantit.

3. Agjencia vlerëson dokumentacionin për autorizim të tregtimit, brenda 210 ditësh pas fillimit të procedurës dhe, në rast se:

a) dokumentacioni përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia përgatit për ministrin e Shëndetësisë propozimin për dhënien e autorizimit të tregtimit për produktin tradicional bimor përkatës;

b) dokumentacioni nuk përmbush kërkesat e rregullores, Agjencia e njofton me shkrim aplikantin, në lidhje me vërejtjet dhe mungesat e vërejtura;

c) aplikanti duhet të plotësojë mungesat ose të paraqesë dokumentacionin plotësues, kur kërkohet, brenda 60 ditëve nga data e njoftimit;

ç) periudha 60-ditëshe mund të zgjatet deri në 120 ditë, nëse aplikanti paraqet një kërkesë zyrtare, duke motivuar nevojën e shtyrjes së afatit;

d) në rast se aplikanti nuk arrin të plotësojë kërkesat brenda kësaj periudhe, procedura për dhënien e autorizimit të tregtimit ndërpritet.

4. Pas dorëzimit të dokumentacionit nga aplikanti, Agjencia e shqyrton atë brenda 60 ditëve nga paraqitja e tij zyrtare dhe:

a) në rast se dokumentacioni është i plotë, Agjencia përgatit për ministrin e Shëndetësisë propozimin për dhënien e autorizimit të tregtimit për produktin tradicional bimor përkatës;

b) në rast se dokumentacioni është përsëri i paplotë, procedura për dhënien e autorizimit të tregtimit ndërpritet. Në rast se aplikanti është i interesuar për dhënien e autorizimit për tregtim, është i nevojshëm një aplikim i ri, nga fillimi.

5. Pas daljes së urdhrin të ministrit të Shëndetësisë, Agjencia njofton zyrtarisht aplikantin për dhënien e autorizimit për tregtim për produktet tradicionale bimore si dhe për tarifën përkatëse që duhet të paguhet.

6. Tarifa duhet të paguhet jo më vonë se 30 ditë pas datës kur ka dalë urdhri i ministrit.

7. Brenda 30 ditëve pas konfirmimit bankar të pagesës së tarifës përkatëse Agjencia lëshon certifikatën e autorizimit të tregtimit, sipas urdhrin



përkatës të ministrit, për çdo formë-dozë të produktit mjekësor, për të cilin është dhënë autorizimi për tregtim, i cili është i vlefshëm për 5 vjet, duke filluar nga data në të cilën ka dalë urdhri i ministrit të Shëndetësisë.

8. Shoqëria nuk mund të aplikojë për asnjë procedurë tjetër administrative, për sa kohë nuk është pajisur me certifikatën e autorizimit të tregtimit nga Agjencia.

9. Në rast se pas 30 ditësh shoqëria nuk ka paguar tarifën përkatëse, atëherë Agjencia, brenda 15 ditëve, përgatit propozimin për revokimin e autorizimit të tregtimit të produktit mjekësor, i cili dërgohet për miratim te ministri i Shëndetësisë.

KAPITULLI IX DISPOZITA TË PËRGJITHSHME MBI NDRYSHIMET (VARIACIONET)

Neni 36

Klasifikimi i ndryshimeve

Ndryshimet e barnave klasifikohen, si më poshtë:

- a) Ndryshime minore të tipit IA (A- ndryshime administrative);
- b) Ndryshime minore të tipit IB (B- ndryshime të cilësisë);
- c) Ndryshime madhore të tipit II.

Neni 37

Kërkesa për aplikim

1. Me qëllim që të aplikojë për një ndryshim, lidhur me autorizimin për tregtim ose dokumentacionin teknik të barit, aplikanti duhet të paraqesë pranë Agjencisë një kërkesë me shkrim për aplikim, në përputhje me parashikimet e bëra në këtë rregullore, si dhe mandatin e lëshuar nga banka për kryerjen e pagesës. Të ardhurat nga këto tarifa derdhen në buxhetin e shtetit.

2. Kërkesa për ndryshim për barin në Republikën e Shqipërisë do të dorëzohet nga aplikanti (mbajtësi i autorizimit për tregtim/zyra e përfaqësimit në Republikën e Shqipërisë, nëse një zyrë e tillë është e regjistruar, sipas parashikimeve të nenit 9, të ligjit nr. 9901, datë 14.4.2008, “Për tregtarët dhe shoqëritë tregtare”, të ndryshuar, si dhe të neneve 26, pika 4, 28, pika 5, dhe 37, të ligjit nr. 9723, datë 3.5.2007, “Për Qendrën Kombëtare të Regjistrimit”, si dokument origjinal në gjuhën shqipe ose atë angleze.

3. Kërkesa për ndryshim, referuar pikës 1, të këtij neni, paraqitet veçmas për çdo formë farmaceutike dhe dozë të barit, e shoqëruar nga formulari i aplikimit, sipas shtojcës 4, të plotësuar nga aplikanti.

4. Kërkesa për aplikim për ndryshim, për një bar, përmban:

a) kërkesën nga mbajtësi i autorizimit për tregtim/zyra e përfaqësimit në Republikën e Shqipërisë;

b) formularin e plotësuar të kërkesës për ndryshim (botuar në shtojcën 4), duke përfshirë detajet e mbajtësit të autorizimit për tregtim, si edhe një përshkrim të të gjitha ndryshimeve, të dorëzuara së bashku. Kur një ndryshim është rrjedhojë e/ose e lidhur me një ndryshim tjetër, një përshkrim i lidhjes ndërmjet këtyre ndryshimeve duhet të përshkruhet në pjesën përkatëse të formularit të aplikimit;

c) tipin e ndryshimit, siç përcaktohet në këtë rregullore, duke treguar se të gjitha kushtet dhe kërkesat për dokumentacionin janë plotësuar. I gjithë dokumentacioni i kërkuar është specifikuar në këtë rregullore.

5. Në rast se ndryshimet prekin përmbledhjen e karakteristikave të produktit, etiketimin ose fletë udhëzuesin, informacioni i përditësuar i barit duhet të paraqitet në formatin e duhur, si dhe me përkthimin përkatës. Aty ku grafika e përgjithshme dhe lexueshmëria e paketimit të jashtëm dhe parësor të barit ose fletëudhëzuesi ndikohet nga ndryshim minor i tipit II, duhet që dokumentacioni të shoqërohet edhe me prezantimin e paketimit grafik të paketimit të jashtëm.

6. Agjencia do të kryejë një vlerësim formal të dokumentacionit të ndryshimeve të dorëzuara brenda 15 ditëve.

7. Në rast se dokumentacioni, pas vlerësimit paraprak:

a) përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon me shkrim aplikantin;

b) nuk përmbush kërkesat e kësaj rregulloreje, Agjencia informon me shkrim aplikantin se dokumentacioni refuzohet, duke specifikuar arsyet e këtij vendimi. Në këtë rast është nevojshme një kërkesë e re si dhe tarifa e pagesës nuk rikthehet.

8. Nëse aplikanti propozon një ndryshim minor, tip “T” (A ose B), ai do të miratohet brenda 45 ditëve. Data e fillimit të procedurës për miratimin e ndryshimit konsiderohet data e dorëzimit të



dokumentacionit pranë Agjencisë, kur aplikimi është konsideruar i suksesshëm, sipas shkronjës “a”, të pikës 7, të këtij neni.

9. Nëse aplikanti propozon një ndryshim madhor, tip “II”, ai do të miratohet brenda 60 ditëve. Data e fillimit të procedurës për miratimin e ndryshimit konsiderohet data e dorëzimit të dokumentacionit pranë Agjencisë, kur aplikimi është konsideruar i suksesshëm, sipas shkronjës “a”, të pikës 7, të këtij neni.

10. Mbajtësi i autorizimit për tregtim është i detyruar të aplikojë, brenda një periudhe 6-mujore pranë Agjencisë, të gjitha ndryshimet, tashmë të miratuara, në vendin e referencës, nga i cili është lëshuar certifikata e produktit farmaceutik, me qëllim autorizimin për tregtim të barit. Në rast se ky afat kohor tejkalohet, aplikimi do të refuzohet.

11. Pas vlerësimit paraprak të aplikimit për

ndryshim, Agjencia ruan të drejtën të kërkojë që aplikanti të dorëzojë informacion shtesë (në varësi të karakterit të ndryshimit të propozuar).

12. Çdo ndryshim i miratuar nga Agjencia duhet të implementohet brenda 6 muajve në Republikën e Shqipërisë. Në rast se ndryshimet implementohen përpara përfundimit të periudhës 6-mujore, “grace period” do të konsiderohet e përfunduar.

13. Të gjitha ndryshimet që nuk janë të përcaktuara në këtë rregullore do të klasifikohen si ndryshime madhore, tip “II”.

14. Të gjitha tarifat, të cilave u referohemi në këtë rregullore, nuk mund të paguhen pa u pajisur me formatin e pagesës nga Agjencia.

15. Të gjitha tarifat, kamatëvonesat ose gjokat e vendosura në këtë rregullore do të derdhen në buxhetin e shtetit.

KLASIFIKIMI I NDRYSHIMEVE

A. NDRYSHIME ADMINISTRATIVE

A.1 Ndryshim në emrin dhe/ose adresën e mbajtësit të autorizimit për tregtim.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
	1	1, 2	IA
Kushtet			
1. Mbajtësi i autorizimit për tregtim duhet të mbetet i njëjti entitet ligjor.			
Dokumentacioni			
1. Një dokument formal nga një organ përkatës zyrtar, në të cilin përmenden emri i ri dhe/ose adresa e re.			
2. Informacioni i barit i përditësuar (SmPC, PIL, paketimi i ri i jashtëm i propozuar)			

A.2 Ndryshim në emrin tregtar të barit	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) me procedurë të centralizuar	1	1, 2	IA
b) me procedurë normale		2, 3	IB
Kushtet			
1. Konfirmimi nga EMA mbi pranimin e emrit të ri tregtar/konfirmimi nga Agjencia e vendit referent mbi pranimin e emrit të ri tregtar.			
Dokumentacioni			
1. Kopja e aprovimit nga EMA për pranimin e emrit të ri tregtar.			



2. Informacioni i barit i përditësuar (SMPC, PIL, paketimi i ri i jashtëm i propozuar).

3. Një kopje e certifikatës së produktit farmaceutik me emrin e ri tregtar ose një kopje e aprovimit të emrit të ri tregtar nga Agjencia e vendit referencë.

A.3 Ndryshim në emrin e lëndës aktive ose të një lënde ndihmëse	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
	1	1, 2	IA

Kushtet

1. Lënda aktive/lënda ndihmëse duhet të mbetet i njëjtë.

Dokumentacioni

1. Konfirmim nga OBSH ose kopje e listës INN. Nëse është e aplikueshme, prova se ndryshimi është në përputhje me farmakopenë europiane. Për produkte bimore mjekësore, një deklaratë se emri është në përputhje me NGQ (*Note for Guidance on Quality*), si dhe me udhëzimet për deklaratën e lëndëve bimore/ preparateve bimore.

2. Informacioni i barit i përditësuar (SmPC, PIL, paketimi i ri i jashtëm i propozuar).

A.4 Ndryshime të emrit dhe/ose adresës së: një prodhuesi (duke përfshirë vendndodhjet përkatëse të kontrollit të cilësisë); ose të një mbajtësi të ASMF-së (<i>Active Substance Master File</i>); apo të një furnizuesi të lëndës aktive, lëndës së parë, të reagentëve ose produkteve të ndërmjetme të përdorura në prodhimin e lëndës aktive (të specifikuar në dosjen teknike) kur nuk ka Certifikatë Europiane të Përshtatshmërisë si pjesë e dosjes së miratuar; ose një prodhuesi të një lënde ndihmëse të re (të specifikuar në dosjen teknike).	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni kërkuar	Tipi i procedurës
	1	1, 2, 3	IA

Kushtet

1. Vendi i prodhimit dhe të gjitha hapat e prodhimit duhet të mbeten të njëjta.

Dokumentacioni

1. Një dokument formal nga një organ përkatës zyrtar (p.sh. nga Dhoma e Tregtisë) në të cilën është përmendur emri i ri dhe/ose adresa.

2. Pjesa përkatëse e dosjes (e paraqitur në format CTD).

3. Në rast ndryshimi të mbajtësit të ASMF (*Active Substance Master File*), letër e përditësuar e autorizimit ("*letter of access*", LOA).

A.5 Ndryshime të emrit dhe/ose adresës së një prodhuesi të produktit përfundimtar (duke përfshirë vendin e lëshimit të serisë ose të kontrollit të cilësisë)	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Kur prodhuesi është përgjegjës për lëshimin e serisë.	1	1, 2	IA



b) Kur prodhuesi nuk është përgjegjës për lëshimin e serisë.	1	1, 2	IA
Kushtet			
1. Prodhuuesi që i nënshtrohet ndryshimit të emrit ose adresës, si dhe të gjitha proceset e prodhimit duhet të mbeten të njëjta.			
Dokumentacioni			
1. Kopje të autorizimit të prodhimit të ndryshuar, në qoftë se është e disponueshme; ose një dokument formal nga një organ zyrtar përkatës (p.sh. Dhoma e Tregtisë, ose në qoftë se nuk është në dispozicion, një kopje e GMP nga Autoriteti Rregullator) ku është përmendur emri i ri dhe/ose adresa e re.			
2. Nëse është e aplikueshme, ndryshimet përkatëse të dosjes (e paraqitur në formatin CTD) duke përfshirë informacionin e përditësuar të barit në mënyrën e duhur.			

A.6 Ndryshim në kodin ATC	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
	1	1, 2	IA
Kushtet			
1. Ndryshim për sa i përket dhënies së një vendimi për kodin ATC nga OBSH.			
Dokumentacioni			
1. Kopje e pranimi (nga OBSH).			
2. Informacioni i barit i përditësuar. (SmPC, PIL, paketimi i ri i jashtëm i propozuar).			

A.7 Heqje e një fabrike prodhuese: për lëndën aktive, për produktin e ndërmjetëm ose përfundimtar, për vendin ku bëhet paketimi, për prodhuesin përgjegjës për lëshimin e serisë, vendin ku bëhet kontrolli i serisë, ose furnizuesin e lëndës së parë, reagentëve ose lëndëve ndihmëse (të përmendur në dosje).	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
	1, 2	1, 2	IA
Kushtet			
1. Duhet të mbetet të paktën një prodhues, i autorizuar paraprakisht, për kryerjen e të njëjtit funksion si ai që hiqet. Aty ku mund të aplikohet, të paktën një prodhues përgjegjës për lëshimin e serisë, i cili bën kontrollin e produktit përfundimtar për lëshimin e serisë brenda BE ,të mbetet në BE.			
2. Heqja nuk duhet të bëhet si shkak i mangësive të rëndësishme, që lidhen me prodhimin.			
Dokumentacioni			



1. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë qartë prodhuesit "aktual" dhe ata "të propozuar".
2. Ndryshimet përkatëse të dosjes (e paraqitur në formatin CTD) duke përfshirë informacionin e përditësuar të produktit në mënyrë të duhur.
3. Miratimin nga Agjencia e vendit referencë për heqjen e prodhuesit.

B. NDRYSHIMET E CILËSISË

B.I LËNDA AKTIVE

B.I. a) Prodhimi

B.I.a.1 Ndryshim në prodhuesin e lëndës së parë/ reagentëve / produkteve të ndërmjetme të përdorur në procesin e prodhimit të lëndës aktive ose ndryshim në prodhuesin (duke përfshirë vendet përkatëse të kontrollit) të lëndës aktive ku Certifikata Europiane e Përshtatshmërisë është pjesë e dosjes së miratuar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Prodhuesi i propozuar është pjesë e të njëjtit grup farmaceutik si prodhuesi i miratuar aktualisht.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA
b) Prezantimi i një prodhuesi të lëndës aktive të mbështetur nga ASMF (<i>Active Substance Master File</i>).			II
c) Prodhuesi i propozuar përdor një rrugë në mënyrë të konsiderueshme të ndryshme të sintezës ose të kushteve të prodhimit, të cilat mund të shkaktojnë ndryshime të rëndësishme të karakteristikave të cilësisë së lëndës aktive, të tilla si profili i cilësisë dhe sasitë e papastërtive, që kërkojnë klasifikim, ose të vetive fiziko-kimike që ndikojnë mbi bioekuivalencën.			II
d) Prodhuesi i ri i një lënde për të cilin është i nevojshëm një vlerësim i sigurtisë virale ose i risk TSE.			II
e) Ndryshimi lidhet me një lëndë aktive biologjike ose një lëndë të parë/ reagent/substancë e ndërmjetme e përdorur në prodhimin e një produkti biologjik/ imunologjik.			II



f)Ndryshime në mënyrën e organizimit të vendit ku bëhet kontrolli i cilësisë i lëndës aktive – zëvendësim ose zgjerim i vendit ku bëhet kontrolli/ lëshimi i serisë.	2, 4	1, 5	IA
g)Prezantimi i një prodhuesi të ri të lëndës aktive që nuk mbështetet nga një ASMF dhe kërkon përditësim të rëndësishëm të seksionit përkatës të lëndës aktive të dosjes.			II
h)Shtimi i një vendi alternativ për sterilizimin e lëndës aktive duke përdorur një metodë nga farmakopeja europiane.		1, 2, 4, 5, 8	IB
i)Paraqitja e një vendi të ri për procesin e mikronizmit.	2, 5	1, 4, 5, 6	IA

j) Ndryshime në mënyrën e organizimit të një vendi ku bëhet kontrolli i cilësisë së lëndës aktive biologjike: zëvendësim ose shtim i një vendi ku bëhet kontrolli / testimi i serisë duke përfshirë një metodë biologjike/imunologjike.			II
k) Vend i ri për ruajtjen e <i>Master Cell Bank</i> ose <i>Working Cell Bank</i> .		1, 5	IB

Kushtet

1.Për lëndët e para dhe reagentët specifikimet (duke përfshirë dhe kontrollet gjatë procesit, metodat e analizimit e të gjitha materialeve) janë identike me ato aktualisht të miratuara. Për lëndën aktive specifikimet (duke përfshirë kontrollet gjatë procesit, metodat e analizave të të gjitha materialeve), mënyra e përgatitjes (duke përfshirë madhësinë e serisë) dhe mënyra e detajuar e sintezës janë identike me ato aktualisht të miratuara.

2. Lënda aktive nuk është lëndë biologjike/imunologjike ose sterile.

3. Nëse gjatë procesit përdoren lëndë me origjinë njerëzore ose shtazore, prodhuesi nuk përdor ndonjë furnizues të ri, për të cilin është e nevojshme vërtetimi i sigurisë virale ose i pajtueshmërisë me *udhëzimin aktual për minimizimin e riskut të agentëve encefalopatikë spongiformë nëpërmjet njeriut dhe produkteve mjekësore veterinare*.

4. Mënyra e transferimit nga vendi i vjetër, te vendi i ri ka përfunduar plotësisht.

5. Specifikimi i madhësisë së grimcave dhe metoda korresponduese analitike duhet të mbetet e njëjtë.

Dokumentacioni

1. Ndryshimet përkatëse të dosjes (të paraqitura në formatin CTD).

2. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të tregtimit ose mbajtësi i ASMF, kur është e mundur, se rruga sintetike (ose në rastin e produkteve bimore mjekësore, kur është e përshtatshme, metoda e përgatitjes, burimi gjeografik, prodhimi i barit bimor dhe rruga e prodhimit), procedurat e kontrollit të cilësisë dhe specifikimet e lëndës aktive dhe lëndëve të para /reagentëve/lëndëve të ndërmjetme në procesin e prodhimit të lëndës aktive (nëse aplikohet) janë të njëjta me ato aktualisht të miratuara.



3. Certifikatë Europiane TSE e Përshtatshmërisë për çdo burim të ri të materialit ose, ku është e aplikueshme, një dokument që evidenton se burimi specifik i lëndës me risk për TSE është vlerësuar paraprakisht nga autoritetet kompetente dhe është në përputhje me <i>udhëzimin aktual për minimizimin e riskut të transmetimit të agjenteve encefalopatikë spongiformë nëpërmjet njeriut dhe produkteve mjekësore veterinare</i>. Informacioni duhet të përfshijë: emrin e prodhuesit, specieve dhe indeve nga të cilat ka derivuar materiali, vendin e origjinës së burimeve të kafshëve, përdorimin e saj dhe pranimin e mëparshëm.			
4. Të dhëna nga analizat e serive (në një format tabelle krahasuese) për të paktën dy seri (shkalla minimale) të lëndës aktive nga prodhuesit/vendet aktuale dhe ato të propozuara.			
5. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë qartë prodhuesit “aktuale” dhe ata “të propozuar”.			
6. Një deklaratë nga personi i kualifikuar (QP) për secilin prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit të listuar në aplikim ku lënda aktive përdoret si lëndë e parë dhe një deklaratë nga ana e personit të kualifikuar (Qualified Person) të secilit prej mbajtësve të autorizimit të prodhimit të listuar në aplikim si përgjegjës për lëshimin e serisë. Në këto deklarata duhet të citohet se prodhuesi i lëndës aktive i përmendur në aplikim operon në përputhje me udhëzimet e detajuara mbi praktikën e mirë të prodhimit të lëndëve të para. Një deklaratë e vetme mund të jetë e pranueshme në kushte të caktuara.			
7. Aty ku është e përshtatshme, një letër angazhimi nga ana e prodhuesit të lëndës aktive për të informuar mbajtësin e autorizimit për tregtim për çdo ndryshim në procesin e prodhimit, specifikimet dhe procedurat e kontrollit të lëndës aktive.			
8. Dëshmi se vendi i propozuar është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme për formën farmaceutike apo produktin apo procesin e prodhimit në fjalë, d.m.th.: Për një vend prodhimi brenda BE-së: një kopje të autorizimit aktual të prodhimit. Referenca nga baza e të dhënave EudraGMP do të mjaftonte. Për një vend prodhimi jashtë BE-së me GMP bazuar në marrëveshjen reciproke (MRA) ndërmjet vendit të interesuar dhe BE-së: certifikata GMP e lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoritetet kompetente përkatëse. Për një prodhues jashtë BE-së ku ekziston një GMP operationale me marrëveshje njohjeje dypalëshe midis atij vendi dhe EU: certifikata GMP e lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti kompetent përkatës. Për një prodhues jashtë BE-së për të cilin nuk ekziston marrëveshje njohjeje dypalëshe: certifikata GMP e lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga një inspektim i një prej shteteve anëtare të BE.			
B.I.a.2 Ndryshime në procesin e prodhimit të lëndës aktive.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të lëndës aktive.	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Ndryshime thelbësore në procesin e prodhimit të lëndës aktive, të cilat mund të kenë një impakt të rëndësishëm në cilësi, siguri ose në efektshmërinë e barit.			II
c) Ndryshimet i referohen një lënde biologjike/imulogjike ose përdorimit të një lënde që vjen si pasojë e një procesi kimik të ndryshëm në prodhimin të një lënde biologjike/imunologjike, të cilat mund të kenë një impakt të rëndësishëm në cilësi, siguri ose në efektshmërinë e barit dhe nuk lidhen me një protokoll të miratuar.			II



d)Ndryshimi lidhet me një produkt bimor mjekësor dhe ka një nga ndryshimet e mëposhtme: burime gjeografike, rruga e prodhimit ose prodhimi.			II
e)Ndryshime të vogla në pjesën e kufizuar të një <i>master file</i> të lëndës aktive		1, 2, 3, 4	IB
Kushtet			
1. Asnjë ndryshim i rëndësishëm cilësor ose sasior në profilin e papastërtive ose në karakteristikat fiziko-kimike.			
2. Rruga e sintezës mbetet e njëjtë p.sh produktet e ndërmjetme mbeten të njëjta dhe nuk ka reagentë të rinj, katalizator ose tretës të përdorur gjatë procesit. Në rastin e produkteve bimore mjekësore, burimi gjeografik, prodhimi i lëndës bimore dhe rruga e prodhimit mbeten të njëjta			
3. Specifikimet e lëndës aktive ose të lëndëve të ndërmjetme janë të pandryshuara.			
4. Ndryshimi përshkruhet plotësisht në pjesën e hapur të <i>master file</i> -it të lëndës aktive kur është e aplikueshme.			
5. Lënda aktive nuk është një lëndë aktive biologjike/ imunologjike.			
6. Ndryshimet nuk i referohen burimit gjeografik, rrugës së prodhimit ose prodhimit të një produkti bimor mjekësor.			
7. Ndryshimet nuk i referohen pjesës së kufizuar të <i>master file</i> -it të lëndës aktive.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimet në seksionet përkatëse të formatit CTD dhe të <i>master file</i> -it të lëndës aktive të autorizuar, kur është e aplikueshme, përfshirë një krahasim direk të proceseve “aktuale” dhe atyre “të reja”.			
2. Të dhënat e analizës të serive (në format tabele krahasuese) për të paktën dy seri (minimum seri pilote) të prodhuara sipas procesit aktual dhe atij të propozuar.			
3. Kopje të specifikimeve të aprovuara për lëndën aktive.			
4. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit për tregtim ose nga mbajtësi i ASMF, kur është e aplikueshme, se nuk ka asnjë ndryshim cilësor dhe sasior në profilin e papastërtive, ose në karakteristikat fiziko-kimike, dhe se rruga e sintezës mbetet e njëjtë, dhe se specifikimet e lëndës aktive ose të lëndëve të ndërmjetme janë të pandryshuara.			
B.I.a.3 Ndryshim në madhësinë e serisë së lëndës aktive ose të lëndëve të ndërmjetme të përdorura në procesin e prodhimit të lëndës aktive (përfshirë gamën e madhësive të serive).	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Deri në 10-fish krahasuar me madhësinë e serisë aktualisht të miratuar.	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Duke u reduktuar deri në 10 –fish.	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA



c) Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një lënde aktive biologjike / imunologjike.			II
d) Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë origjinale të aprovuar.		1, 2, 3, 4	IB
e) Shkalla e një lënde aktive biologjike/ imunologjike rritet / zvogëlohet pa ndryshime procesi. (p.sh. dublikimi i rreshtit).		1, 2, 3, 4	IB
Kushtet			
1. Të gjitha ndryshimet në procesin e prodhimit janë vetëm ato të cilat janë të nevojshme për rritjen ose zvogëlimin, p.sh. përdorimi i pajisjeve me madhësi të ndryshme.			
2. Rezultatet e kontrollit për të paktën dy seri sipas specifikimeve duhet të vihen në dispozicion për madhësinë e serisë së propozuar.			
3. Produkti në fjalë nuk është një bar biologjik/imunologjik.			
4. Ndryshimi nuk e prek negativisht riprodhueshmërinë e procesit.			
5. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që vijnë gjatë procesit të prodhimit ose si pasojë e çështjeve të stabilitetit.			
6. Specifikimet e lëndës aktive ose të lëndëve të ndërmjetme janë të pandryshuara.			
7. Lënda aktive nuk është sterile.			
8. Madhësia e serisë është brenda gamës 10-fish të madhësisë së serisë, të parashikuar me dhënien e autorizimit për tregtim ose pas një ndryshimi të mëvonshëm, ndryshim ky i papërfshirë si një ndryshim i tipit IA.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).			
2. Numrat e serisë të serive të testuara të cilat kanë madhësinë e serisë së propozuar.			
3. Të dhënat e analizës së serisë (në një format krahasues në formë table) për një minimum prej një serie prodhimi, të lëndës aktive ose të një lënde të ndërmjetme prodhuar si për përmasat e miratuara aktualisht të serisë ashtu edhe për ato të propozuara. Të dhënat e serisë për dy prodhimet e plota të serive të ardhshme do të vihen në dispozicion sipas kërkesës dhe raportohen nga mbajtësi i autorizimit të tregtimit në rast se specifikimet dalin jashtë atyre të deklaruara, (me veprimin e duhur të propozuar).			
4. Kopje të specifikimeve të miratuara të çlirimit dhe të fundit të kohës së vlefshmërisë të produktit përfundimtar.			
5. Një deklaram nga mbajtësi i autorizimit për tregtim ose nga mbajtësi i ASMF-së se ndryshimet e përshtatshme të metodave të prodhimit janë vetëm ato të nevojshme për rritjen ose zvogëlimin, p.sh. përdorimi i pajisjeve me madhësi të ndryshme, dhe që ndryshimi nuk prek në mënyrë të pafavorshme riprodhueshmërinë e procesit, dhe që nuk është rezultat i ngjarjeve të papritura të dala gjatë prodhimit ose si rezultat i çështjeve të stabilitetit dhe që specifikimet e lëndës aktive/ lëndëve të ndërmjetme mbetet të njëjta.			



B.I.a.4 Ndryshime në metodat e kontrollit ose limitet gjatë procesit të prodhimit të lëndës aktive.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ngushtim në limitet gjatë metodave të kontrollit gjatë procesit.	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një metode kontrolli ose limiteve gjatë procesit	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Heqje e një metode kontrolli të parëndësishëm gjatë procesit.	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
d) Zgjerim i limiteve të kontrollit gjatë procesit, të miratuara, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të lëndës aktive.			II
e) Heqja e një metode kontrolli gjatë procesit, që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të lëndës aktive.			II
f) Shtim ose zëvendësim i një metode kontrolli gjatë procesit si rezultat i një çështje të sigurisë apo të cilësisë.		1, 2, 3, 4, 6	IB

Kushtet
1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimi i mëparshëm i përditësuar. Limitet e specifikimit (p.sh. të bëra gjatë procedurës së aplikimit për autorizim për tregtim ose gjatë procedurës së një ndryshimi tip II.)
2. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarje të papritura të cilat dalin gjatë procesit të prodhimit, p.sh. një papastërti e paklasifikuar; ndryshim në limitet totale të papastërtisë.
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda kufijve të limiteve aktuale të miratuara.
4. Metoda e kontrollit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në metodën e kontrollit janë të vogla.
5. Çdo metodë e re kontrolli nuk ka të bëjë me një teknikë të re jostandarde ose me një teknikë standarde e cila përdoret në një mënyrë të re.
6. Metoda e re e kontrollit nuk është një metodë biologjike/immunologjike/immunokimike ose një metodë në të cilën përdoret një reagent biologjik për një lëndë aktive biologjike (nuk përfshihen metodat mikrobiologjike farmakopeale standarde).
7. Parametrat e specifikimeve nuk kanë të bëjnë me një parametër kritik, p.sh. me asnjë nga të mëposhtmit: përcaktimi sasior (përmbajtja ose doza), papastërtitë (vetëm nëse një tretës i veçantë nuk është përdorur në prodhimin e lëndës aktive), ndonjë karakteristikë fizike kritike si p.sh. grimcat, densiteti i bulkut ose dendësia e vlerësuar, testi i identifikimit, uji, çdo kërkesë për ndryshimin e shpeshësisë së kontrollit.
Dokumentacioni
1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (e prezantuar në format CTD).
2. Tabela krahasuese e testeve gjatë procesit aktual dhe të propozuar.
3. Detaje të çdo metode të re jofarmakopeale dhe të dhënat e validimit, kur janë të përshtatshme (të rëndësishme).



4. Të dhënat e analizave të serisë për dy seri të prodhuara (3 seri të prodhuara për barnat biologjike, vetëm nëse janë të justifikuara ndryshe) të lëndës aktive për të gjitha parametrat e specifikimeve.
5. Justifikimi/vlerësimi i riskut nga mbajtësi i autorizimit të tregtimit ose mbajtësi ASMF, sipas rastit, që kontrollat gjatë procesit janë të parëndësishme, ose që kontrollat gjatë procesit janë të vjetruara.
6. Justifikimi nga mbajtësi i autorizimit për tregtim ose mbajtësi ASMF, sipas rastit për kontrollat dhe limitet e reja gjatë procesit

B.I.b Kontrolli i lëndës aktive

B.I.b.1 Ndryshime në parametrat e specifikimit dhe /ose në limitet a lëndës aktive, lëndëve të para/produnkteve të ndërmjetme/reagentëve të përdorur në procesin e prodhimit të lëndës aktive.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ngushtimi i limiteve të specifikimit.	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri specifikimi me metodën e tij përkatëse.	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Heqja e një parametri specifikimi jo të rëndësishëm (p.sh. heqja e një parametri të vjetruar).	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
d) Heqja e një parametri specifikimi i cili mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të lëndës aktive dhe/ose produktin përfundimtar.			II
e) Ndryshimi jashtë kufijve të miratuar të specifikimeve për lëndën aktive.			II
f) Zgjerimi i kufijve të miratuar të specifikimeve për lëndët e para / të ndërmjetme, të cilat mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të lëndës aktive dhe/ose produktit përfundimtar.			II
g) Shtimi ose zëvendësimi (përfundimtar lëndët biologjike ose imunologjike) i një parametri specifikimi me metodën përkatëse të tij të kontrollit si rrjedhojë e një çështjeje të sigurisë apo të cilësisë.		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Kur nuk ka asnjë monografi të farmakopesë europiane ose të një farmakopeje të një vendi anëtar në BE për lëndën aktive, një ndryshim specifikimi nga specifikimi i vetë shoqërisë (<i>in-house</i>) në një specifikim të bazuar në një farmakope jo zyrtare të një vendi të tretë.		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Kushtet			
1. Ndryshimi nuk vjen nga ngjarjet e papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. një papastërti e re e paklasifikuar; ndryshim në kufijtë totalë të papastërtisë.			



2. Çdo ndryshim duhet të ndodhë brenda gamës së kufijve aktualisht të miratuar.
3. Metoda e kontrollit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në metodën e kontrollit janë të vogla.
1. Çdo metodë e re kontrolli nuk përbën një teknikë të re jo- standarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
5. Metoda e kontrollit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë e cila përdor një reagent biologjik për një lëndë aktive biologjike (nuk përfshihen metodat mikrobiologjike farmakopeale standarde) aktive biologjike (nuk përfshin metoda standarde të farmakopesë mikrobiologjike).
6. Për çdo material, ndryshimi nuk ka të bëjë me një papastërti gjenotoksike. Nëse ai përfshin lëndën aktive përfundimtare, përveç tretësve të mbetur të cilët duhet të jenë në përputhje me kufijtë ICH / VICH, çdo kontrolli i ri i papastërtive duhet të jetë në përputhje me F. Eur. ose Farmakopenë Kombëtare të një Shteti Anëtar.
7. Parametri i specifikimit nuk përbën një parametër kritik, për shembull për ndonjë nga shembujt e mëposhtëm: përcaktimi sasiar (përmbajtja ose doza), papastërtitë (vetëm nëse një tretës i veçantë nuk është përdorur në prodhimin e lëndës aktive), ndonjë karakteristikë kritike fizike p.sh. madhësia e grimcave, densiteti i bulkut ose dendësia e vlerësuar, testi i identifikimit, uji, çdo kërkesë për kapërcimin e kontrollit.

Dokumentacioni

1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të dhënat e procesit të validimit, kur kërkohen.
4. Të dhënat e analizës së serive për dy seri prodhimi (3 seri prodhimi për produktet biologjike) për lëndën e kërkuar për të gjithë parametrat e specifikimit
5. Ku është e përshtatshme, të dhëna krahasuese të profilit të disolucionit për produktin përfundimtar për të paktën një seri pilote që përmban lëndën aktive në përputhje me specifikimet aktuale dhe ato të propozuara. Për produktet bimore mjekësore, mund të pranohen të dhënat krahasuese të shpërbërjes.
6. Justifikim /vlerësimi i riskut nga mbajtësi i autorizimit për tregtim ose mbajtësi i ASMF, nëse duhet, që parametri gjatë procesit të prodhimit është jo i rëndësishëm ose i vjetruar.
7. Justifikimi nga mbajtësi i autorizimit për tregtim ose mbajtësi i ASMF, nëse duhet, të parametrut të ri të specifikimit dhe limiteve.

B.I.b.2 Ndryshime në procedurën e kontrollit të lëndës aktive ose të lëndës së parë/reagentit/ lëndëve të ndërmjetme të përdorura në procesin e prodhimit të lëndës aktive.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla të një procedure kontrolli të aprovuar.	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Heqja e një procedure kontrolli për lëndën aktive ose një lëndë të parë/reagent/lëndë të ndërmjetme, në rast se një procedurë alternative kontrolli është aktualisht e autorizuar.	7	1	IA



c) Ndryshime të tjera në procedurën e kontrollit (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) e një reagenti, i cili nuk ka një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të lëndës aktive.	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Ndryshime thelbësore ose zëvendësim i një metode kontrolli biologjike/imunologjike /imunokimike ose një metode kontrolli e cila përdor një reagent biologjik për një lëndë aktive biologjike.			II
e) Ndryshime të tjera në procedurën e kontrollit (përfshirë zëvendësimin ose shtimin) për lëndën aktive ose një lëndë të parë / të ndërmjetme.		1, 2	IB
Kushtet			
1. Studimet e duhura të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e përditësuar e kontrollit është të paktën ekuivalente me procedurën formale të kontrollit.			
2. Nuk ka pasur ndryshim të kufijve total të limitit të papastërtisë totale; nuk janë zbuluar papastërti të reja të paklasifikuara.			
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë e kolonës ose temperaturës, por jo një lloj i ndryshëm i kolonës ose i metodës).			
4. Metoda e kontrollit nuk është një metodë biologjike/ imunologjike / imunokimike, ose një metodë e cila përdor një reagent biologjik për një lëndë aktive biologjike (nuk përfshihen metoda mikrobiologjike standarde farmakopeale).			
5. Çdo metodë e re kontrolli nuk ka të bëjë me një teknikë të re jo-standarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.			
6. Lënda aktive nuk është një lëndë biologjike/imunologjike.			
7. Aktualisht është autorizuar një metodë alternative kontrolli për parametrin e specifikimit dhe kjo metodë nuk është shtuar.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin CTD), duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikime të rishikuara për papastërtitë (nëse zbatohet).			
2. Rezultatet e krahasuara të validimit, ose kur justifikohen rezultate krahasuese të analizës të cilat tregojnë se situata e propozuar është ekuivalente me atë ekzistuese. Kjo kërkesë nuk zbatohet në rast të një shtimi të një metode të re kontrolli.			

B.I.c) Ena mbajtëse dhe sistemi i mbylljes

B.I.c.1 Ndryshim në paketimin parësor të lëndës aktive	Kushtet për t'u plotësuar	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Përbërja cilësore dhe/ose sasiore	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA



b) Përbërja cilësore dhe/ose sasiore për lëndët aktive sterile dhe jo të ngrira biologjike/ imunologjike			II
c) Lëndë aktive të lëngshme (jo sterile)		1, 2, 3, 5, 6	IB
Kushtet			
1. Materiali i propozuar i materialit paketues duhet të jetë të paktën ekuivalent me materialin e miratuar përsa i përket veçorive të tij përkatëse.			
2. Studimet përkatëse të stabilitetit të nisura nën kushtet ICH / VICH dhe parametrat përkatës të stabilitetit duhet të jenë vlerësuar në të paktën dy seri pilote ose në seri industriale dhe të paktën të disponohen të dhëna të kënaqshme të tre muajve të stabiliteti nga aplikuesin në kohën e implementimit.			
3. Përfshihen substancat aktive sterile, të lëngshme dhe biologjike / imunologjike.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).			
2. Të dhëna të sakta për paketimin e ri (p.sh. të dhëna të krahasueshme mbi përshkueshmërinë p.sh. për O ₂ , lagështinë, CO ₂), duke përfshirë edhe një konfirmim se materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse farmakopeale ose në përputhje me legjislacionin aktual për materialet plastike dhe objektet në kontakt me produktet ushqimore.			
3. Atje ku është e përshtatshme, duhen siguruar prova që nuk ka ndërveprime ndërmjet përmbajtjes dhe materialit paketues (p.sh. të ketë kalim të përbërësve të materialit të propozuar në përmbajtje dhe të mos ketë humbje të përbërësve të produktit në materialin paketues), duke përfshirë konfirmimin se materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse farmakopeale ose të legjislacionit aktual për materialet plastike dhe objektet në kontakt me produktet ushqimore.			
4. Një deklaratë nga mbajtësi i autorizimit të tregtimit ose mbajtësit të ASMF sipas rastit, që studimet e kërkuara të stabilitetit kanë filluar nën kushtet ICH / VICH (me treguesin e numrave përkatës të serive) dhe se sipas nevojës, të dhënat minimale të kënaqshme të kërkuara të stabilitetit kanë qenë në dispozicion të aplikantit në kohën e implementimit dhe se ato nuk paraqesin ndonjë problem. Gjithashtu duhet dhënë angazhimi se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'iu jepen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se ato janë jashtë specifikimeve ose potencialisht jashtë specifikimeve në fund të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).			
5. Rezultatet e studimeve të stabilitetit të cilat janë kryer nën kushtet ICH / VICH, në parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy seri pilote ose në seri industriale, të mbulojnë një periudhë minimale prej 3 muajsh, duhet dhënë angazhimi se studimet do të finalizohen dhe se të dhënat do t'iu jepen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se ato janë jashtë specifikimeve ose potencialisht jashtë specifikimeve në fund të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).			
6. Krahasimi i specifikimeve të paketimit parësor aktual dhe atij të propozuar, kur aplikohet.			

B.I.c.2 Ndryshim në parametrat e specifikimit dhe / ose limitet e paketimit parësor të lëndës aktive.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ngushtim i kufijve të specifikimit	1, 2, 3	1, 2	IA



b) Shtimi i një parametri të ri specifikimi në specifikime me metodën përkatëse të kontrollit.	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Heqja e një parametri të parëndësishëm specifikimi (p.sh. fshirja e një parametri të vjetruar).	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Shtimi ose zëvendësimi i një parametri specifikimi si rrjedhojë e një çështjeje sigurie apo cilësie.		1, 2, 3, 4, 6	IB
Kushtet			
1. Ndryshimi nuk rezulton si pasojë e ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit të materialit paketues ose gjatë ruajtjes së lëndës aktive.			
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda gamës së kufijve aktualisht të miratuar.			
3. Metoda e kontrollit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në metodën e kontrollit janë të vogla.			
4. Çdo metodë e re kontrolli nuk përbën një teknikë të re jo-standarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin CTD).			
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe ato të propozuara.			
3. Detajet e metodave të reja analitike dhe të dhëna të validimit, kur kërkohen.			
4. Të dhëna të analizës mbi dy seri të paketimit parësor për të gjithë parametrat e specifikimit.			
5. Justifikim/vlerësimi i riskut nga mbajtësi i autorizimit të tregtimit ose mbajtësi i ASMF, sipas rastit, që parametrat e procesit të prodhimit nuk janë të rëndësishëm, ose që parametri i procesit të prodhimit është i vjetëruar.			
6. Justifikimi nga mbajtësi i autorizimit për tregtim ose mbajtësi i ASMF, sipas rastit, i parametratit të ri të specifikimit dhe i kufijve.			

B.I.c.3 Ndryshim në metodën e kontrollit për paketimin parësor të lëndës aktive.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla të një metode të aprovuar kontrolli.	1, 2, 3,	1, 2	IA
b) Ndryshime të tjera në metodën e kontrollit (duke përfshirë zëvendësim ose shtim).	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Heqja e një metode kontrolli në rast të aprovimit të një metode kontrolli alternative.	5	1	IA
Kushtet			
1. Studimet e duhura të vlerësimit në përputhje me udhëzimet përkatëse janë kryer dhe tregojnë se metoda e përditësuar e kontrollit është të paktën ekuivalente me metodën e kontrollit të kryer më parë.			
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë e kolonës ose temperaturës, por jo një lloj i ndryshëm i kolonës ose i metodës).			



3. Çdo metodë e re kontrolli nuk ka të bëjë me një teknikë të re jostandarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.
4. Lënda aktive/produkti përfundimtar nuk është biologjik / imunologjik.
5. Ekziston ende një metodë kontrolli e regjistruar për parametrin e specifikimit dhe kjo metodë nuk është shtuar nëpërmjet një ndryshimi tip IA.
Dokumentacioni
1. Ndryshimi i seksionit (-eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD), duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit.
2. Rezultate krahasuese të validimit, ose nëse justifikohet rezultate krahasuese të analizës ku tregohet se metoda aktuale dhe ajo e propozuar janë ekuivalente. Kjo kërkesë nuk zbatohet në rast të shtimit të një metode të re kontrolli.

B.I.d) Stabiliteti

B.I.d.1 Ndryshim në periudhën e rikontrollit / periudhën e ruajtjes ose kushtet e ruajtjes së lëndës aktive ku nuk ka Certifikatë përshtatshmërie sipas farmakopesë europiane e cila mbulon periudhën e ri-kontrollit si pjesë e dosjes së miratuar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Periudha e rikontrollit /periudha e ruajtjes			
1. Reduktimi	1	1, 2, 3	IA
2. Zgjatja e periudhës së ruajtjes të një lënde aktive biologjike/imunologjike që nuk përputhet me protokollin e një stabiliteti të miratuar.			II
3. Zgjatja ose prezantimi i një periudhe të ri-kontrollit / periudhë ruajtjeje të mbështetur në të dhëna në kohë reale.		1, 2, 3	IB
b) Kushtet e ruajtjes			
1. Ndryshim në kushte më kufizuese ruajtjeje të lëndës aktive.	1	1, 2, 3	IA
2. Ndryshim në kushtet e ruajtjes së lëndëve aktive biologjike / imunologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me një protokoll aktualisht të miratuar të stabilitetit.			II
3. Ndryshim në kushtet e ruajtjes së lëndës aktive.		1, 2, 3	IB
c) Ndryshim në një protokoll të miratuar të stabilitetit.	1, 2	1, 4	IA
Kushtet			



1. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose si rezultat i problemeve të stabilitetit.

2. Ndryshimet nuk përbëjnë zgjerim të kriterëve të pranimit të parametrave të testuar, heqje të një parametri tregues të stabilitetit ose një reduktim në shpeshtësinë e kontrollit.

Dokumentacioni

1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin CTD) ku duhet të përmbahen rezultatet e studimeve të përshtatshme të stabilitetit në kohë reale, të kryera në përputhje me udhëzimet përkatëse të stabilitetit në të paktën dy seri pilote (tre seri për barnat biologjike) ose seri industriale të prodhimit të lëndës aktive në materialin e autorizuar të paketimit dhe që mbulon kohëzgjatjen e periudhës së kërkuar të rikontrollit ose kushtet e kërkuara të ruajtjes.

2. Konfirmim që studimet e stabilitetit janë bërë sipas protokollit të miratuar aktualisht. Studimet duhet të tregojnë përmbushjen e specifikimeve të miratuara përkatëse.

3. Kopje të miratimit të specifikimeve të lëndës aktive.

4. Arsyetim për ndryshimet e propozuara.

* Shënim. Periudha e rikontrollit nuk zbatohet për lëndët aktive biologjike / imunologjike.

B.II. PRODUKTI PËRFUNDIMTAR

B.II.a) Përshkrimi dhe përbërja

B.II.a.1 Ndryshimi ose shtesa në stampimin, vulosjen apo shenjat e tjera duke përfshirë zëvendësimin, apo shtimin e ngjyresve të përdorur për shënjimin e produktit.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshimet në stampimin, vulosjen apo shenjat e tjera	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Ndryshimet në shënjimin / vijën ndarëse me qëllim ndarjen në doza të barabarta		1, 2, 3	IB
Kushtet			
1. Lëshimi i produktit përfundimtar dhe specifikimet e fundit të kohës së vlefshmërisë nuk kanë ndryshuar (me përjashtim për paraqitjen).			
2. Çdo ngjyres duhet të përputhet me legjislacionin përkatës farmaceutik.			
3. Shënjimi / vijat ndarëse nuk kanë për qëllim ndarjen në doza të barabarta.			
4. Shenjat e çdo produkti të përdorura për diferencimin e dozave nuk duhet të hiqen tërësisht.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në format CTD), duke përfshirë një vizatim të hollësishëm ose përshkrim me shkrim të paraqitjes së aktuale dhe të paraqitjes së re, dhe duke përfshirë informacionin e përditësuar të produktit sipas rastit.			
1. Mostrat e produktit përfundimtar, kur është e nevojshme.			
2.			
3. Rezultatet e kontroleve sipas F. Eur të cilat demonstrojnë ekuivalencë në karakteristikat/dozimin e saktë.			



B.II.a.2 Ndryshim në formën ose në përmasat e formës farmaceutike.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a)Tableta me çlirim të menjëhershëm, kapsula, supozitorë dhe ovula vaginale.	1, 2, 3, 4	1, 4	IA
b) Forma farmaceutike gastro-rezistente e përndryshuar ose me çlirim të zgjatur dhe tableta të shënuara që synohen të ndahen në doza të barabarta.		1, 2, 3, 4, 5	IB
Kushtet			
1. Nëse nevojitet, profili i disolucionit i produktit të riformuluar është i krahasueshëm me të vjetrin. Për produktet mjekësore bimore, ku kontrolli i disolucionit mund të mos jetë i realizueshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri krahasuar me të vjetrin.			
2. Specifikimet e lëshimit dhe fundit të kohës së vlefshmërisë të produktit përfundimtar nuk kanë ndryshuar (me përjashtim të përmasave).			
3. Përbërja cilësore apo sasiore dhe masa mesatare mbeten të pandryshuara.			
4. Ndryshimi nuk lidhet me një tabletë të shënuar, e cila synohet të ndahet në doza të barabarta.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në format CTD), duke përfshirë një vizatim të detajuar të situatës aktuale dhe asaj të propozuar, dhe duke përfshirë informacionin e përditësuar të produktit sipas rastit.			
2. Të dhënat krahasuese të disolucionit për të paktën një seri pilote të dimensioneve aktuale dhe atyre të propozuara (nuk ka dallime të mëdha në lidhje me krahasueshmërinë). Për produktet bimore mjekësore mund të pranohen të dhënat krahasimore të disolucionit.			
3. Justifikimi për mos dorëzimin e një studimi të ri bio-ekuivalence.			
4. Mostrat e produktit përfundimtar, kur është e nevojshme.			
5. Rezultatet e testeve sipas F. Eur të cilat demonstrojnë ekuivalencë në karakteristikat/dozimin e saktë.			
B.II.a. 3 Ndryshime në përbërjen (lëndë ndihmëse) e produktit përfundimtar	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshimet në përbërësit e shijes ose të sistemit ngjyruar			
1. Shtimi, heqja ose zëvendësimi	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA
2. Rritja ose reduktimi	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
b) Lëndët ndihmëse të tjera			
1. Çdo ndryshim minor i përbërjes sasiore të produktit përfundimtar i lidhur me lëndët ndihmëse.	1, 2, 4, 8, 9	1, 2, 7	IA



2. Ndryshimet cilësore apo sasiore në një ose më shumë lëndë ndihmëse, të cilat mund të kenë një ndikim të rëndësishëm në sigurinë, cilësinë ose efektshmërinë e barit.			II
3. Ndryshim i cili ka të bëjë me një produkt biologjik/imunologjik			II
4. Çdo lëndë ndihmëse e re, e cila përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore, për të cilat nevojitet vlerësimi i të dhënave të sigurisë virale ose riskut të TSE.			II
5. Ndryshim i cili mbështetet në një studim bio-ekuivalence.			II
6. Zëvendësimi i një lënde ndihmëse të vetme me një lëndë ndihmëse të ngjashme me të njëjtat karakteristika funksionale dhe në një nivel të ngjashëm.		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
Kushtet			
1. Nuk ka ndryshim në karakteristikat funksionale të formës farmaceutike p.sh. në kohën e shpërbërjes, profilin e disolucionit.			
2. Çdo ndryshim minor në formulimin për të mbajtur peshën totale duhet të bëhet nga një lëndë ndihmëse, e cila aktualisht përbën një pjesë të madhe të formulimit të produktit të përfundimtar.			
3. Specifikimi i produktit përfundimtar është përditësuar vetëm duke respektuar pamjen / erën / shijen dhe nëse është e nevojshme, heqjen e një testi identifikues.			
4. Studimet e stabilitetit janë nisur nën kushtet ICH / VICH (me identifikim të numrave të serive) dhe parametrat e rëndësishëm të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy seri pilote ose seri industriale dhe të paktën tre muaj me të dhëna të kënaqshme të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit (në kohën e implementimit të ndryshimeve minore IA dhe IB) dhe që profili i stabilitetit është i ngjashëm me situatën e autorizuar aktualisht. Është dhënë siguri që këto studime do të përfundojnë dhe se të dhënat do të vihen në dispozicion të autoriteteve kompetente menjëherë në rast se specifikimet bien jashtë apo mund potencialisht të bien jashtë në fund të kohës së vlefshmërisë së miratuar të produktit përfundimtar (me veprimin e duhur të propozuar). Përveç kësaj, aty ku nevojitet, duhet të kryhen testimet e foto-stabilitetit.			
5. Çdo përbërës i ri i propozuar duhet të jetë në përputhje me direktivat përkatëse të BE.			
6. Çdo përbërës i ri nuk përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilët kërkohet vlerësim i të dhënave të sigurisë virale.			
7. Aty ku është e aplikueshme, ndryshimi nuk ndikon në diferencimin ndërmjet dozave dhe nuk ka një ndikim negativ në pranueshmërinë e shijes për formulimet pediatrike.			
8. Profili i disolucionit të produktit të ri, është i përcaktuar nga një minimum prej dy serish pilote , të krahasueshme me të vjetrën (nuk ka dallime të mëdha në lidhje me krahasueshmërinë). Për produktet bimore mjekësore ku testi i disolucionit nuk mund të jetë i realizueshëm, koha e shpërbërjes së produktit të ri është e krahasueshme me atë të produktit të mëparshëm (të vjetër).			
9. Ndryshimi nuk është rezultat i çështjeve të stabilitetit dhe / ose nuk duhet të rezultojë në probleme të mundshme të sigurisë, d.m.th. diferencim të dozave.			



10. Bari në fjalë nuk është një bar biologjik imunologjik.

Dokumentacioni

1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (të paraqitur në format CTD), duke përfshirë metodën e identifikimit për çdo ngjyres të ri, aty ku nevojitet, dhe duke përfshirë informacionin e përditësuar të barit sipas rastit.

2. Një deklaratë që studimet e stabilitetit kanë nisur në kushtet ICH / VICH (me tregues numrat e serisë së përfshirë) dhe se, sipas nevojës, të dhëna minimale të kënaqshme të stabilitetit të vihen në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe se këto të dhëna të disponueshme nuk paraqesin probleme. Duhet të jepet gjithashtu siguri që këto studime do të përfundojnë dhe se të dhënat do të sigurohen menjëherë për autoritetet kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo mund të bien potencialisht jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar të produktit përfundimtar (me veprimin e duhur të propozuar) .

3. Rezultatet e studimeve të stabilitetit që janë kryer në kushtet ICH / VICH, mbi parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy seri pilote ose seri industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe është dhënë siguri që këto studime do të përfundojnë dhe se të dhënat do të sigurohen menjëherë për autoritetet kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo mund të bien potencialisht jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar të produktit përfundimtar (me veprimin e duhur të propozuar).

4. Mostra të produktit të ri, aty ku është e nevojshme.

5. Një certifikatë përshtatshmërie sipas F. Eur., për çdo përbërës të ri nga kafshë të ndjeshëm ndaj riskut TSE ose aty ku është e nevojshme. Informacioni i mëposhtëm do të përfshihet për çdo material të tillë: Emri i prodhuesit, specieve dhe indeve nga të cilat është marrë materiali, vendin e origjinës së kavieve dhe përdorimin e tij.

6. Të dhënat për të demonstruar se lënda ndihmëse e re nuk ndikon në specifikimet e metodave të kontrollit të produktit përfundimtar, nëse është e përshtatshme.

7. Justifikimi për zgjedhjen/ ndryshimin e lëndëve ndihmëse etj. duhet të jepet nga specialistë të zhvillimit farmaceutik (duke përfshirë aspekte të stabilitetit dhe ruajtjen antimikrobiale kur është e përshtatshme).

8. Për formë dozat e ngurta, të dhëna krahasuese të profilit të disolucionit, nga të paktën dy seri pilote të produktit përfundimtar me përbërjen e re dhe me atë të vjetër. Për produktet bimore mjekësore, mund të pranohen të dhënat krahasuese të shpërbërjes.

9. Justifikim për mos dorëzimin e një studimi të ri bio-ekuivalence.

B.II.a.4 Ndryshim në peshën e lëndës që vesh formë-dozat orale ose ndryshim në peshën e lëndës që vesh kapsulat.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Forma farmaceutike orale të ngurta.	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Forma farmaceutike gastro-rezistente, e përndryshuar ose me çlirim të zgjatur për të cilat veshja përbën një faktor kritik për mekanizmin e çlirimit.			II
Kushtet			
1. Profili i disolucionit të produktit të ri përcaktuar në një minimum prej dy serish pilote është i krahasueshëm me atë të produktit të mëparshëm.			
2. Veshja nuk përbën një faktor kritik për mekanizmin e çlirimit.			



3. Specifikimi i produktit përfundimtar është përditësuar vetëm në lidhje me peshën dhe dimensionet, nëse zbatohet.

4. Studimet e stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse janë nisur në të paktën dy seri pilote ose seri industriale dhe të paktën të dhëna të kënaqshme stabiliteti të 3 muajve janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe është konfirmuar se këto studime do të përfundohen. Të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo potencialisht mund të bien jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).

Dokumentacioni

1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në formatin e CTD).

2. Një deklaratë që studimet e kërkuara të stabilitetit janë nisur në kushtet ICH / VICH (me tregues numrat e serisë) dhe se, sipas nevojës, të dhëna të kënaqshme minimale të stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit në kohën e zbatimit dhe se të dhënat e disponueshme nuk paraqesin probleme. Gjithashtu duhet të konfirmohet se këto studime do të përfundohen dhe se të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo potencialisht mund të bien jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar) Përveç kësaj, aty ku nevojitet, duhet të kryhet testi i foto-stabilitetit.

B.II.a.5 Heqja e tretësit / holluesit nga kutia	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
		1, 2	IB
Dokumentacioni			
1. Arsytim për heqjen, duke përfshirë një deklaratë përsa i përket mjeteve alternative për përfitim të tretësit / holluesit, sipas nevojës, për një përdorim të sigurt dhe efektiv të barit.			
2. Informacion e përditësuar mbi barin.			

B.II.b) Prodhimi

B.II.b.1 Zëvendësim ose shtim të fabrikës prodhuese për një pjesë ose të gjithë procesin e prodhimit të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Prodhuesi i paketimit dytësor.	1, 2	1, 3, 7, 8	IA
b) Prodhuesi i paketimit parësor.	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 7, 8, 9	IA
c) Vend ku zhvillohen procese të prodhimit, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit dytësor, për barnat biologjike/ imunologjike, ose për forma farmaceutike të prodhuara me procese komplekse prodhimi.			II
d) Vend ku zhvillohen procese të prodhimit, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit parësor dhe dytësor, për barnat josterile.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB



e)Vend ku zhvillohen procese të prodhimit, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit parësor dhe dytësor, për barnat sterile (përfshirë ato të prodhuara në kushte aseptike) me përjashtim të barnave biologjike/ imunologjike.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Vend ku zhvillohen procese të prodhimit, përveç lëshimit të serisë, kontrollit të serisë dhe paketimit sekondar për barnat sterilë (përfshirë dhe ato që janë të prodhuar në mënyrë aseptike), duke përjashtuar barnat biologjik/imunologjik.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Kushtet			
1. Inspektim i kënaqshëm i tre viteve të fundit nga një shërbim inspektimi sipas Praktikës së Mirë të Prodhimit (GMP).			
2. Prodhues i autorizuar në mënyrë të rregullt (për të prodhuar formën farmaceutike ose barin në fjalë).			
3. Bari në fjalë nuk është bar steril.			
4. Kur është e përshtatshme, për shembull për pezulli dhe emulsione, të disponohet skema e validimit, ose validimi i prodhimit në vendin e ri është kryer me sukses sipas protokollit aktual me të paktën tre seri prodhimi.			
5. Bari në fjalë nuk është një bar biologjik / imunologjik.			
Dokumentacioni			
1. Dëshmi se prodhuesi i propozuar është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme për formën farmaceutike ose barin në fjalë, d.m.th: Për një prodhues brenda BE: Një referencë nga baza e të dhënave EudraGMP ose një kopje e GMP-së (Certifikata e Praktikave të Mira të Prodhimit). Për një prodhues jashtë BE: kopje e certifikatës GMP e lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga autoriteti kompetent përkatës.			
2. Kur është e përshtatshme, duhet të paraqitet madhësia e serisë dhe data e prodhimit të këtyre të fundit (≥ 3) të përdorur në studimin e validimit dhe të dhënat e paraqitura të validimit, ose duhet të dorëzohet protokoll (skema) e validimit.			
3. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë qartë prodhuesit përfundimtarë "aktualë" dhe ata "të propozuar".			
4. Kopje të specifikimeve të aprovuara të lëshimit dhe të fundit të kohës së vlefshmërisë, nëse është e rëndësishme.			
5. Të dhënat analitike mbi një seri prodhimi dhe dy seri pilote treguese të procesit të prodhimit (ose dy seri të prodhimit) dhe të dhëna krahasuese mbi tre seritë e fundit nga prodhuesi i mëparshëm; të dhëna për dy seritë e ardhshme të prodhimit duhet të vihen në dispozicion sipas kërkesës ose të raportohen në rast se specifikimet bien jashtë (me veprimin e duhur të propozuar).			
6. Për format gjysmë të ngurta dhe ato të lëngshme në të cilat lënda aktive është e pranishme në formë jo-të tretshme, të dhënat e sakta të validimit, përfshirë imazhe mikroskopike të shpërndarjes së përmasave të grimcave dhe morfologjisë apo ndonjë tjetër teknikë e duhur imazhi.			
7. Miratimi i ndryshimit në vendin e referencës.			
8. Ndryshimi i seksionit (-eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin e CTD).			
9. Nëse vendi i prodhimit dhe ai i paketimit parësor janë të ndryshëm, kushtet e transportit dhe ruajtjes së bulkut duhet të specifikohen dhe të validohen.			



B.II.b.2 Ndryshime të lëshimit të serisë dhe kontrollit të cilësisë të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Zëvendësim ose shtim i një vendi ku kryhet kontrolli / analizimi i serisë.	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Zëvendësim ose shtim i një vendi ku kryhet kontrolli/analizimi i serisë për një bar biologjik / imunologjik dhe metodat e kryera në vendin e prodhimit janë metoda biologjike / imunologjike.			II
c) Zëvendësim ose shtim i një prodhuesi përgjegjës për lëshimin e serisë.			
1. Ku nuk përfshihet kontrolli / analizimi i serisë.	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
2. Ku përfshihet kontrolli/analizimi i serisë.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4	IA
3. Ku përfshihet kontrolli / analizimi i serisë për një bar biologjik / imunologjik dhe metodat e kryera në atë vend prodhimi janë metoda biologjike/imunologjike / imunokimike.			II
Kushtet			
1. Prodhuesi është i autorizuar në mënyrë të përshtatshme.			
2. Bari nuk është bar imunologjik/biologjik.			
3. Transferimi i metodës nga vendi i mëparshëm i prodhimit në vendin e ri ose në laboratorin e ri të analizimit është kryer me sukses.			
Dokumentacioni			
1. Kopje të Certifikatës së Praktikës së Mirë të Prodhimit (GMP), lëshuar brenda 3 viteve të fundit nga ana e autoritetit kompetent përkatës.			
2. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë qartë prodhuesin e produktit përfundimtar " aktual " dhe " të propozuar ", prodhuesin ku bëhet kontrolli /analizimi i serisë dhe vendet e prodhimit ku bëhet lëshimi i serisë.			
3. Miratimi i ndryshimit në vendin e referencës.			
4. Ndryshimi i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në format CTD), duke përfshirë informacionin e përditësuar të barit, sipas rastit.			

B.II.b.3 Ndryshim në procesin e prodhimit të produktit përfundimtar, ku përfshihet edhe një ndërmjetës i përdorur në prodhimin e produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA



b) Ndryshime thelbësore në procesin e prodhimit që mund të kenë një ndikim të rëndësishëm në cilësinë, sigurinë dhe efektshmërinë e barit.			II
c) Bari është biologjik/ imunologjik dhe ndryshimi kërkon një vlerësim të krahasues.			II
d) Paraqitja e një metode jo-standarde të sterilizimit përfundimtar.			II
e) Paraqitje ose rritje në tepricën që përdoret për lëndën aktive.			II
f) Ndryshime të vogla në procesin e prodhimit të një pezullie ujore për përdorim nga goja.		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Kushtet

1. Nuk ka ndryshime në profilin cilësor dhe sasior të papastërtisë ose në vetitë fiziko -kimike.
2. Ndryshimi lidhet me format e ngurta për përdorim nga goja me çlirim të menjëhershëm / tretësirat për përdorim nga goja dhe bari në fjalë nuk është biologjik / imunologjik; ose ndryshimi ka të bëjë me procesin e parametrut (-ave) që në kontekstin e një vlerësimi paraprak, vlerësohen të mos kenë ndikim në cilësinë e produktit përfundimtar (pavarësisht nga lloji i barit dhe / ose formë dhe doza farmaceutike).
3. Parimi i prodhimit duke përfshirë hapat e veçantë të prodhimit mbetet i njëjtë, p.sh. ndërmjetësit e përdorur gjatë procesit të prodhimit, si dhe nuk ka ndryshime në ndonjë tretës të përdorur gjatë procesit të prodhimit.
4. Procesi i autorizuar aktualisht duhet të kontrollohet nga kontrollat përkatëse gjatë procesit, për të cilat nuk nevojiten ndryshime (zgjerim ose fshirje të kufijve).
5. Specifikimet e produktit përfundimtar ose të ndërmjetësve mbeten të pandryshuara.
6. Procesi i ri duhet të rezultojë në një produkt të njëjtë në lidhje me të gjitha aspektet e cilësisë, sigurisë dhe efektshmërisë.
7. Studimet e stabilitetit në përputhje me udhëzimet përkatëse janë nisur në të paktën një seri pilote ose seri industriale dhe të paktën të dhëna të kënaqshme stabiliteti të tre muajve janë në dispozicion të aplikantit dhe është konfirmuar se këto studime do të përfundohen. Të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo potencialisht mund të bien jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).

Dokumentacioni

1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në format CTD), duke përfshirë një krahasim të drejtpërdrejtë të procesit aktual dhe procesit të ri.
2. Për produktet gjysmë të ngurta dhe ato të lëngshme në të cilat ka lëndë aktive në formë jo të tretshme: të dhëna të sakta të validimit të ndryshimit, ku përfshihen imazhe mikroskopike të grimcave për të kontrolluar ndryshime të dukshme morfologjike; të dhëna të krahasueshme të shpërndarjes së madhësisë së grimcave nëpërmjet një metode të përshtatshme.
3. Për formë-dozat e ngurta: të dhëna të krahasueshme të profilit të disolucionit për një seri përfaqësuese prodhimit dhe të dhëna të krahasueshme të të paktën tre serive nga procesi i mëparshëm; të dhëna të dy serive të ardhshme të prodhimit duhet të vihen në dispozicion sipas kërkesës ose të raportohen në rast se specifikimet bien jashtë (me veprimin e duhur të propozuar).
4. Arsyetim për mosdorëzimin e një studimi të ri bio-ekuivalence.



5. Për ndryshime në parametrin (-at) e procesit që konsiderohen të mos kenë ndikim në cilësinë e produktit përfundimtar, deklarim brenda kontekstit të vlerësimit të riskut miratuar më parë.
6. Kopje e miratimit të specifikimeve të çlirimit dhe fundit të kohës së vlefshmërisë.
7. Të dhënat e analizimit të serive (në një format krahasues në formë tabele) për minimumin e një serie prodhimi, prodhuar sipas procesit të miratuar aktualisht dhe procesit të propozuar. Të dhëna nga dy seri të ardhshme të prodhimit të plotë duhet të vihen në dispozicion sipas kërkesës dhe të raportohen nga mbajtësi i autorizimit për tregtim në rast se specifikimet janë jashtë atyre të deklaruara, (me veprimin e duhur të propozuar).
8. Një deklaratë që studimet e kërkuara të stabilitetit janë nisur në kushtet ICH / VICH (me tregues numrat e serisë/ve) dhe se të dhëna përkatëse të parametrave të stabilitetit janë vlerësuar nga të paktën një seri pilote ose seri industriale dhe të dhëna të kënaqshme të stabilitetit të tre muajve të fundit janë në dispozicion të aplikantit në momentin e aplikimit si dhe profili i stabilitetit është i ngjashëm me situatën e autorizuar aktualisht. Gjithashtu është dhënë konfirmimi se këto studime do të përfundohen dhe të dhënat do t'u sigurohen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se specifikimet dalin jashtë apo potencialisht mund të dalin jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së aprovuar (me veprimin e duhur të propozuar).

B.II.b.4 Ndryshim në madhësinë e serisë së produktit përfundimtar (përfshirë gamën e madhësive të serive)	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
b)Deri në 10-fish krahasuar me madhësinë e serisë aktualisht të miratuar.	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Duke u reduktuar deri në 10 –fish.	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c)Ndryshimi kërkon vlerësimin e krahasueshmërisë së një bari biologjik / imunologjik ose ndryshimi në madhësinë e serisë kërkon një studim të ri të bio-ekuivalencës.			II
d)Ndryshimi ka të bëjë me të gjitha format e tjera farmaceutike të prodhuara nga procese komplekse prodhimi.			II
e)Më shumë se 10-fish rritje në krahasim me madhësinë e serisë përkatëse të miratuar fillimisht të formave farmaceutike (për përdorim nga goja) me çlirim të menjëhershëm.		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f)Shkalla rritet / reduktohet pa ndryshim të procesit (p.sh. dyfishimi i linjës) për një bar imunologjik / biologjik		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Kushtet			
1. Ndryshimi nuk ndikon në riprodhueshmërinë dhe / ose konsistencën e produktit.			
2. Ndryshimi është i lidhur me format konvencionale farmaceutike (për përdorim nga goja) me çlirim të menjëhershëm ose me format farmaceutike të lëngshme jo-sterile.			
3. Çdo ndryshim në metodën e prodhimit dhe / ose kontrollet gjatë procesit janë vetëm ato të nevojshme si rrjedhojë e ndryshimit në madhësinë e serisë, p.sh. përdorimi i pajisjeve me madhësi të ndryshme.			



4. Skema e validimit është e disponueshme ose validimi i prodhimit është realizuar me sukses sipas protokollit aktual në të paktën tre seri të madhësisë së serisë së re të propozuar, në përputhje me udhëzimet përkatëse.
5. Bari në fjalë nuk është një bar biologjik/imunologjik.
6. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë prodhimit ose shkak i problemeve të stabilitetit.
7. Madhësia e serisë është brenda gamës 10-fish të madhësisë së serisë, të parashikuar me dhënien e autorizimit për tregtim ose pas një ndryshimi të mëvonshëm, ndryshim ky i papërfshirë si një ndryshim i tipit IA.
Dokumentacioni
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD)
2. Të dhënat e analizës së analizimit të serisë (në një format krahasues në formë table) për një minimum prej një serie prodhimi, prodhuar si për përmasat e miratuara aktualisht të serisë ashtu edhe për ato të propozuara. Të dhënat e serisë për dy prodhimet e plota të serive të ardhshme do të vihen në dispozicion sipas kërkesës dhe raportohen nga mbajtësi i autorizimit të tregtimit në rast se specifikimet dalin jashtë atyre të deklaruara, (me veprimin e duhur të propozuar).
3. Kopje të specifikimeve të miratuara të çlirimit dhe të fundit të kohës së vlefshmërisë të produktit përfundimtar.
4. Aty ky është e përshtatshme duhet të deklarohen numrat e serive në fjalë, seria korresponduese dhe data e prodhimit të serisë (≥ 3) të përdorura në studimin e validimit, ose duhet të dorëzohet protokoll i validimit (skema).
5. Duhet të jepen rezultatet e validimit.
6. Rezultatet e studimeve përkatëse të stabilitetit janë nisur në kushtet ICH / VICH, sipas treguesve të parametrave përkatës të stabilitetit në të paktën një seri pilote ose në seri industriale, të cilat mbulojnë një periudhë minimale prej 3 muajsh dhe është dhënë siguri se këto studime do të përfundohen dhe se të dhënat do të sigurohen menjëherë për autoritetet kompetente në rast të specifikimeve të jashtme apo specifikimeve potencialisht të jashtme në fund të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar). Për barnat biologjike / imunologjike nuk nevojitet deklaratë e vlerësimit të krahasueshmërisë.

B.II.b.5 Ndryshimi në metodat gjatë procesit të prodhimit apo në kufijtë e aplikuar gjatë prodhimit të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ngushtimi i kufijve gjatë procesit të prodhimit	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtim i një metode (ave) dhe kufijve	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Heqja e një metode të parëndësishme gjatë procesit të prodhimit.	1, 2,	1, 2, 6	IA
d) Heqja e një metode gjatë procesit të prodhimit, që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit përfundimtar.			II
e) Zgjerimi i kufijve të miratuar IPC, të cilët mund të kenë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit përfundimtar.			II



f) Shtimi ose zëvendësimi i një metode gjatë procesit të prodhimit si rezultat i një çështjeje të sigurisë ose të cilësisë.		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Kushtet			
1. Ndryshimi nuk rezulton i ardhur nga ngjarje të papritura që dalin gjatë procesit të prodhimit, p.sh. papastërti të reja të paklasifikuara; ndryshime në kufijtë e papastërtive totale.			
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda gamës së kufijve të miratuar aktualisht.			
3. Metoda e kontrollit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në të janë të vogla.			
4. Çdo metodë e re kontrolli nuk përbën një teknikë të re jo-standarde ose një teknikë standarde e cila përdoret në një mënyrë të re.			
5. Metoda e re e kontrollit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë e cila përdor një reagent biologjik për një lëndë biologjike aktive (nuk përfshihen metodat standarde mikrobiologjike farmakopeale).			
6. Kontrolli gjatë procesit të prodhimit nuk ka të bëjë me kontrollin e një parametri kritik. P.sh. analiza, papastërtitë (përveç rastit kur një tretës i veçantë nuk përdoret më në prodhim), ndonjë karakteristikë kritike fizike (madhësia e grimcës, bulk, dendësia e matur), testi i identifikimit (nëse nuk ka një kontroll të përshtatshëm alternativ aktualisht të pranishëm), kontrolli mikrobiologjik (përveç rastit kur nuk kërkohet për formë-doza të veçanta).			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin e CTD).			
2. Tabela krahasuese e testeve gjatë procesit të prodhimit aktual dhe atyre të propozuara.			
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të dhënat e validimit, kur ato kërkohen.			
4. Të dhënat e analizave të dy serive të prodhimit të produktit përfundimtar (3 seri të prodhuara të produktit përfundimtar për produktet biologjike, përveç rastit kur arsyetohet ndryshe), për të gjithë parametrat e specifikuar.			
5. Aty ku është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilit të disolucionit për produktin përfundimtar mbi të paktën një seri pilote të prodhuar duke përdorur metodat aktuale dhe metodat e reja gjatë procesit të prodhimit. Për produktet bimore mjekësore, mund të pranohen të dhënat krahasuese të shpërbërjes.			
6. Deklarata e vlerësimit të justifikimit të riskut, duke treguar se metoda gjatë procesit të prodhimit nuk është e rëndësishme apo është e vjetëruar.			
7. Arsyetimi i përdorimit të metodës së re gjatë procesit të prodhimit.			

B.II.c) Kontrolli i lëndëve ndihmëse

B.II.c.1 Ndryshimi në parametrat e specifikimit dhe / ose limitet e një lënde ndihmëse.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ngushtim i kufijve të specifikimeve.	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikimit me metodën përkatëse të tij të kontrollit.	1, 2, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Heqja e një parametri të parëndësishëm specifikimi (p.sh. heqja e një parametri të vjetëruar).	1, 2, 7	1, 2, 7	IA



d) Ndryshimi jashtë gamës së kufijve të specifikimeve të miratuara.			II
e) Heqja e një parametri specifikimi që mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit përfundimtar.			II
f) Shtimi ose zëvendësimi (duke përfshirur barnat biologjike ose imunologjike) i një parametri specifikimi me metodën përkatëse të tij të testimit, si rezultat i një çështjeje për sigurinë ose cilësinë.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Aty ku nuk ekziston asnjë monografi në farmakopenë evropiane ose farmakopenë kombëtare të një shteti anëtar të BE-së për lëndën ndihmëse, një ndryshim në specifikim nga vetë shoqëria (<i>in-house</i>) tek një farmakope jo-zyrtare apo një farmakope e një vendi të tretë.		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
Kushtet			
1. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarjet e papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti të reja të paklasifikuara; ndryshim në kufijtë e papastërtisë totale.			
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda gamës së kufijve të miratuar aktualisht.			
3. Procedura e kontrollit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në të janë të vogla.			
4. Çdo metodë e re kontrolli nuk përbën një teknikë të re jostandarde ose një teknikë standarde e cila përdoret në një mënyrë të re.			
5. Metoda e kontrollit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë e cila përdor një reagent biologjik (nuk përfshihen metodat standarde mikrobiologjike farmakopeale).			
6. Ndryshimi nuk ka të bëjë me një papastërti gjenotoksike.			
7. Parametri i specifikimit nuk përbën një parametër kritik, për shembull: papastërtitë (përveç rastit kur një tretës i veçantë nuk përdoret më në prodhimin e lëndës ndihmëse), ndonjë karakteristikë kritike fizike (madhësia e grimcës, bulku, dendësia e matur), testi i identifikimit (deri sa të ketë një kontroll të përshtatshëm alternativ), kontrolli mikrobiologjik (nëse nuk kërkohet për formë-dozën e veçantë).			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).			
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.			
3. Detajet e çdo metode të re analitike dhe të dhënat e validimit, kur kërkohen.			
4. Të dhënat e analizës për dy seri prodhimi të lëndës ndihmëse (3 seri të prodhuara për lëndët ndihmëse biologjike), për të gjithë parametrat e specifikuar.			
5. Aty ku është e përshtatshme, të dhëna krahasuese të profilit të disolucionit për produktin përfundimtar mbi të paktën një seri pilote e cila përmban lëndën ndihmëse në përputhje me specifikimet aktuale si dhe ato të propozuara. Për produktet bimore mjekësore, mund të pranohen të dhënat krahasuese të shpërbërjes.			



6. Arsyetimi për mos dorëzimin e një studimi të ri bio-ekuivalence.
7. Justifikimt/vlerësimi i riskut ku tregohet se parametri nuk është i rëndësishëm, ose është vjetëruar.
8. Arsyetimi i parametrin të ri të specifikimit dhe të kufijve.

B.II.c.2 Ndryshim në metodën e kontrollit për një lëndë ndihmëse	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla të një metode kontrolli të miratuar	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Heqja e një metode kontrolli në rast të autorizimit tashmë të një metode kontrolli alternative.	5	1	IA
c) Ndryshim thelbësor në/ose zëvendësim i një metode kontrolli biologjike / imunologjike / imunokimike apo të një metode e cila përdor një reagent biologjik.			II
d) Ndryshime të tjera në metodën e kontrollit (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		1, 2	IB
Kushtet			
1. Studimet e duhura të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se metoda e përditësuar e kontrollit është të paktën ekuivalente me metodën e kontrollit të kryer më parë.			
2. Nuk ka pasur ndryshime të kufijve të papastërtive totale; nuk janë zbuluar papastërti të reja të paklasifikuara.			
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë ose temperaturën e kolonës, por jo një lloj i ndryshëm kolone ose metode).			
4. Metoda e kontrollit nuk është një metodë biologjike/ imunologjike / imunokimike, ose një metodë e cila përdor një reagent biologjik (nuk përfshihen metodat standarde mikrobiologjike farmakopeale).			
5. Një metodë kontrolli alternative është autorizuar tashmë për parametrin e specifikimit.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD), duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse zbatohet).			
2. Rezultatet krahasuese të validimit, ose në rast se arsyetimi i rezultateve të analizave të krahasueshme tregon se kontrolli i tanishëm dhe kontrolli i ri i propozuar janë të barasvlefshëm. Kjo kërkesë nuk zbatohet në rast të shtimit të një metode të re kontrolli.			



B.II.c.3 Ndryshim në burimin e një lënde ndihmëse ose reagenti me risk TSE.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Nga një material me risk TSE në një material me origjinë vegjetale ose sintetike.			
1. Për lëndët ndihmëse ose reagentët që nuk përdoren në prodhimin e një lënde aktive biologjike/imunologjike ose në prodhimin e një bari biologjik/imunologjik.	1	1	IA
2. Për lëndët ndihmëse ose reagentët që përdoren në prodhimin e një lëndë aktive biologjike/imunologjike ose në prodhimin e një bari biologjiko / imunologjik.		1, 2	IB
b) Ndryshimi apo futja në përdorim i një materiali me risk TSE ose zëvendësimi i një materiali me risk TSE me një material tjetër me risk TSE, të pa mbuluar nga një certifikatë përshtatshmërie TSE.			II
Kushtet			
1. Lënda ndihmëse dhe lëshimi i produktit përfundimtar dhe specifikimet e fundit të kohës së vlefshmërisë së produktit nuk kanë ndryshuar.			
Dokumentacioni			
1. Deklarata nga prodhuesi apo mbajtësi i autorizimit të tregtimit të materialit që është me origjinë të pastër vegjetale ose sintetike.			
2. Studimi i ekuivalencës së materialeve dhe ndikimi në prodhimin e materialit përfundimtar dhe ndikimi në sjelljen (p.sh. karakteristikat e disolucionit) të produktit përfundimtar.			

B.II.c.4 Ndryshim në sintezën apo rikuperimin e një lënde ndihmëse jo farmakopeale (kur përshkruhet në dosje) ose të një lënde ndihmëse të re.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla në sintezën ose rikuperimin e një lënde ndihmëse jo farmakopeale ose të një lënde ndihmëse të re.	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Specifikimet preken ose ka një ndryshim në vetitë fiziko-kimike të lëndës ndihmëse, të cilat mund të ndikojnë në cilësinë e produktit përfundimtar.			II
c) Lënda ndihmëse është një lëndë biologjike/ imunologjike.			II



Kushtet
1. Rruga sintetike dhe specifikimet janë identike dhe nuk ka asnjë ndryshim në profilin cilësor dhe sasior të papastërtive (me përjashtim të tretësve të mbetur, me kusht që ata të jenë kontrolluar në përputhje me kufijtë ICH / VICH), ose në vetitë fiziko-kimike.
2. Ndhimësit janë të përjashtuar.
Dokumentacioni
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në format CTD).
2. Të dhënat e analizave të serisë (në një format krahasues në formë table) të të paktën dy serive (të paktën seri pilote) të lëndës ndihmëse të prodhuar sipas procesit të vjetër dhe atij të ri.
3. Aty ku nevojitet, të dhëna të krahasueshme të profilit të disolucionit të produktit përfundimtar për të paktën dy seri (të paktën seri pilote). Për produktet bimore mjekësore, të dhëna krahasuese të shpërbërjes mund të pranohen.
4. Kopja e specifikimeve të miratuara të lëndës aktive dhe atyre të reja (nëse aplikohet).

B.II.d) Kontrolli i produktit përfundimtar

B.II.d.1 Ndryshim në parametrat e specifikut dhe/ose në parametrat e kufijve të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ngushtim i kufijve të specifikimeve	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri të specifikut me metodën përkatëse të kontrollit.	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Heqja e një parametri të parëndësishëm të specifikut (p.sh. heqja e një parametri të vjetëruar si era dhe shija, apo testi i identifikimit për një material ngjyruar apo aromatizues).	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
d) Ndryshim jashtë gamës së kufijve të miratuar të specifikimeve.			II
e) Heqja e një parametri specifiku, i cili mund të ketë një efekt të rëndësishëm në cilësinë e përgjithshme të produktit përfundimtar.			II
f) Shtimi ose zëvendësimi (duke përjashtuar barnat biologjike apo imunologjike) të një parametri specifiku me metodën e tij përkatëse të kontrollit, si rezultat i një çështjeje të sigurisë apo të cilësisë.		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
g) Përditësimi i dosjes për t'u përputhur me parashikimet e përditësuara të një monografie të përgjithshme F. Eur., për produktin përfundimtar.	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA



h)F. Eur. 2.9.40 Uniformiteti i dozës është paraqitur për të zëvendësuar metodën e autorizuar aktualisht, ose uniformitetin e masës F. Eur. 2.9.5, ose uniformitetin e përmbajtjes F. Eur. 2.9.6.	1, 2	1, 2, 4	IA
Kushtet			
1. Ndryshimi nuk është pasojë e ndonjë angazhimi nga vlerësimet e mëparshme për rishikimin e kufijve të specifikimit (p.sh. kryer gjatë procedurës së aplikimit për marrjen e autorizimit të tregtimit apo të një procedure ndryshimi të tipit II), përveç rastit kur dokumentacioni mbështetës është vlerësuar tashmë dhe miratuar brenda një metode tjetër.			
2. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarjet e papritura që dalin gjatë prodhimit, p.sh. papastërti të reja të pa - klasifikuara; ndryshime në kufijtë e papastërtive totale.			
3. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda gamës së kufijve të miratuar aktualisht.			
4. Metoda e kontrollit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në metodën e kontrollit janë të vogla.			
5. Çdo metodë e re kontrolli nuk ka të bëjë me një teknikë të re jostandarde ose një teknikë standarde të përdorur në një mënyrë të re.			
6. Metoda e re e kontrollit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë e cila përdor një reagent biologjik për një lëndë aktive biologjike.			
7. Ndryshimi nuk ka të bëjë me ndonjë papastërti (duke përfshirë edhe ato gjenotoksike) ose me disolucionin.			
8. Ndryshimi ka të bëjë me përditësimin e kufijve të kontrollit mikrobik, që të jetë në përputhje me farmakopenë aktuale dhe nuk përfshin ndonjë kontroll shtesë të specifikuar mbi kërkesat e farmakopesë si për formë doza të veçanta dhe që kontrollet e propozuara janë në përputhje me monografinë e harmonizuar.			
9. Parametri i specifikimit ose propozimi për formë dozë specifike nuk përbën një parametër kritik, për shembull: analizën, papastërtinë (përveç rastit kur një tretës i veçantë nuk përdoret më në prodhimin e produktit përfundimtar), ndonjë karakteristikë kritike fizike p.sh. (fortësia, shkrihtësia për tabletat e paveshura, përmasat) një test që kërkohet për formë dozë të veçantë në përputhje me njoftimet e përgjithshme në F.Eur., çdo kërkesë për shmangien e kontrollit.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).			
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.			
3. Detajet e metodave të reja analitike dhe të dhënave të validimit, kur kërkohen.			
4. Të dhënat e analizës mbi dy seri prodhimit (3 seri prodhimi për barnat biologjike) të produktit përfundimtar për të gjithë parametrat e specifikimit.			
5. Aty ku është e përshtatshme, të dhëna krahasuese të profilit të disolucionit për produktin përfundimtar mbi të paktën një seri pilote prodhimi në përputhje me specifikimet aktualisht të aprovuara dhe me ato të propozuara. Për produktet mjekësore bimore, mund të pranohen të dhëna krahasuese të shpërbërjes.			
6. Justifikimi/vlerësimi i riskut ku tregohet se parametri nuk është i rëndësishëm, ose është vjetruar.			
7. Justifikim për parametrin e ri të specifikimit dhe të kufijve.			



B.II.d.2 Ndryshim në procedurën e kontrollit të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla të një metode kontrolli të miratuar.	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA
b)Heqja e një metode kontrolli në rast se një metodë alternative kontrolli është aktualisht e autorizuar.	4	1	IA
c)Ndryshim thelbësor, apo zëvendësimi i një metode kontrolli biologjike/imunologjike/imunokimike apo i një metode, e cila përdor një reagent biologjik apo zëvendësim i një përgatitjeje biologjike referencë që nuk është pjesë e një protokollit të miratuar.			II
d)Ndryshime të tjera në metodën e kontrollit (përfshirë zëvendësimin ose shtimin)		1, 2	IB
e)Përditësimi i metodës së kontrollit për t'u përputhur me monografinë e përgjithshme të F.Eur. të përditësuar.	2, 3, 4, 5	1	IA
f)Për t'u përputhur me F.Eur. dhe për të hequr referencën nga metoda jo e përditësuar e metodës së brendshme të kontrollit dhe numri i metodës së kontrollit.	2, 3, 4, 5	1	IA
Kushtet			
1. Studimet e duhura të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se procedura e metodës së re të kontrollit është të paktën ekuivalente me metodën e mëparshme të kontrollit.			
2. Nuk ka pasur ndryshime të kufijve të totalit të papastërtisë; nuk janë zbuluar papastërti të reja të paklasifikuara.			
3. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë e kolonës ose temperaturës , por jo një lloj i ndryshëm i kolonës apo metodës);			
4. Metoda e kontrollit nuk është një metodë biologjike / imunologjike / imunokimike ose një metodë e cila përdor një reagent biologjik (nuk përfshihen metodat standarde mikrobiologjike farmakopeale).			
5. Procedura e kontrollit të autorizuar tashmë i referohet monografisë së përgjithshme të F. Eur. dhe ndryshimet janë të vogla në natyrë dhe kërkojnë përditësimin e dosjes teknike.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD), duke përfshirë një përshkrim të metodologjisë analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit, specifikimet e rishikuara për papastërtitë (nëse zbatohet).			
2. Rezultatet krahasuese të validimit, ose në rast se arsyetohet rezultatet analitike krahasuese që tregojnë se kontrolli aktual dhe ai i propozuar janë ekuivalent. Kjo kërkesë nuk zbatohet në rast të shtimit të një metode të re kontrolli.			



B.II.e) Sistemi i mbylljes së enës mbajtëse

B.II.e.1 Ndryshim në paketimin parësor të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Përbërja cilësore dhe sasiore.			
1. Forma të ngurta farmaceutike.	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Forma gjysmë të ngurta dhe të lëngshme jo - sterile farmaceutike.		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Barna sterile dhe barna biologjike / imunologjike.			II
4. Ndryshimi ka të bëjë me një paketim më pak mbrojtës ku ka ndryshime të lidhura me kushtet e ruajtjes dhe/ose reduktimin e kohës së vlefshmërisë së produktit përfundimtar.			II
b) Ndryshim në llojin e enës mbajtëse ose shtimi i një ene mbajtëse të re.			
1. Forma farmaceutike të ngurta, gjysmë – të ngurta dhe të lëngshme josterile.		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Barna sterile dhe barna biologjike / imunologjike.			II
3. Heqja e enës mbajtëse (paketim parësor) që nuk çon në heqjen e plotë të dozës së një forme farmaceutike.	4	1, 8	IA
Kushtet			
1. Ndryshimi lidhet vetëm me të njëjtin lloj paketimi / enë mbajtëse (p.sh. nga blister në blister).			
2. Materiali i propozuar i paketimit duhet të jetë të paktën ekuivalent me materialet e miratuara, përsa i përket karakteristikave të tyre përkatëse.			
3. Studimet përkatëse të stabilitetit kanë nisur në kushtet ICH / VICH dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë vlerësuar në të paktën dy seri pilote ose seri industriale dhe të paktën tre muaj me të dhëna të kënaqshme stabiliteti i janë vënë në dispozicion aplikuesit në kohën e zbatimit. Megjithatë, nëse paketimi i propozuar është më rezistent sesa ai ekzistues, p.sh. një paketim me blister më i trashë, të dhënat tremujore të stabilitetit nuk janë ende të nevojshme. Këto studime duhet të përfundohen dhe të dhënat do të sigurohen menjëherë për autoritetet kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo potencialisht mund të bien jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).			
4. Prezantimi (et) e tjera të produktit duhet të jetë të përshtatshme për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjes së trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në format CTD), duke përfshirë atje ku kërkohet, informacionin e përditësuar të barit.			
2. Të dhënat për paketimin e ri (të dhëna krahasuese mbi përshkueshmërinë p.sh. për O ₂ , CO ₂ lagështirë).			



3. Aty ku nevojitet, duhen siguruar prova të mos ndodhjes së ndonjë ndërveprimi ndërmjet përmbajtjes dhe materialit të paketimit (p.sh. të mos ndodhë kalimi i përbërësve të materialit të propozuar në përmbajtjen dhe të mos ketë humbje të përbërësve të produktit në paketim), duke përfshirë konfirmimin se materiali është në përputhje me kërkesat përkatëse të farmakopesë ose të legjislacionit aktual të BE për materialet plastike dhe objektet në kontakt me produktet ushqimore.
4. Një deklaratë që studimet e kërkuara të stabilitetit kanë filluar nën kushtet ICH / VICH (me tregues numrat e serive përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara, të kënaqshme të stabilitetit janë vënë në dispozicion të aplikuesit në kohën e zbatimit dhe se ato nuk paraqesin ndonjë problem. Duhet dhënë gjithashtu siguri se studimet do të përfundohen dhe se të dhënat do t'u jepen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo potencialisht mund të bien jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).
5. Rezultatet e studimeve të stabilitetit të cilat janë kryer nën kushtet ICH / VICH, në parametrat përkatës të stabilitetit, në të paktën dy seri pilote ose në seri industriale, duke mbuluar një periudhë minimale prej 3 muajsh, dhe jepet siguri që këto studime do të përfundohen, dhe se të dhënat do t'u jepen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se specifikimet bien jashtë apo potencialisht mund të bien jashtë specifikimeve të fundit të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).
6. Tabela krahasuese e specifikimeve të tanishme dhe atyre të propozuara të paketimit parësor, nëse zbatohet.
7. Mostra të enës mbajtëse/ sistemit të ri mbylljes, ku është e nevojshme.
8. Deklarata se madhës i(të) e tjera të paketimit të produktit përfundimtar është/janë të përshtatshme për udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.

B.II.e.2 Ndryshim në parametrat e specifikimit dhe/ose kufijve të paketimit parësor të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ngushtim i kufijve të specifikimeve.	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Shtimi i një parametri të ri specifikimi tek specifikimet me metodën përkatëse të tij të kontrollit.	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Heqja e një parametri jo të rëndësishëm të specifikimit (p.sh. heqja e një parametri të vjetruar).	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Shtimi ose zëvendësimi i një parametri specifikimi si rezultat i një çështjeje të sigurisë apo të cilësisë.		1, 2, 3, 4, 6	IB
Kushtet			
1. Ndryshimi nuk rezulton nga ngjarjet e papritura që dalin gjatë procesit të prodhimit.			
2. Çdo ndryshim duhet të jetë brenda gamës së kufijve të miratuar aktualisht.			
3. Metoda e kontrollit mbetet e njëjtë, ose ndryshimet në metodën e kontrollit janë të vogla.			
4. Çdo metodë e re e kontrollit nuk përbën një teknikë të re jostandarde ose një teknikë standarde e cila përdoret në një mënyrë të re.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).			



2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe e atyre të propozuara.
3. Detajet e metodave të reja analitike dhe të dhënave të validimit, kur kërkohen.
4. Të dhënat e analizës së dy serive të paketimit parësor, për të gjithë parametrat e specifikimit.
6. Justifikimi/vlerësimi i riskut ku tregohet se parametri nuk është i rëndësishëm, ose është vjetruar.
7. Justifikim për parametrin dhe kufijtë e rinj të specifikimit.

B.II.e.3 Ndryshim në metodën e kontrollit për paketimin parësor të produktit përfundimtar	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshime të vogla të një metode kontrolli të miratuar.	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Ndryshime të tjera në metodën e kontrollit (përfshirë zëvendësimin ose shtimin.)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Heqja e një metode kontrolli në rast se një metodë kontrolli alternative është aktualisht e autorizuar.	5	1	IA
Kushtet			
1. Studimet e duhura të validimit janë kryer në përputhje me udhëzimet përkatëse dhe tregojnë se metoda e përditësuar e kontrollit është të paktën ekuivalente me metodën e mëparshme të kontrollit.			
2. Metoda e analizës duhet të mbetet e njëjtë (p.sh. një ndryshim në gjatësinë e kolonës ose temperaturës, por jo një lloj i ndryshëm i kolonës apo metodës).			
3. Çdo metodë e re e kontrollit nuk përbën një teknikë të re jo-standarde ose një teknikë standarde e cila përdoret në një mënyrë të re.			
4. Lënda aktive / produkti përfundimtar nuk është një bar biologjik/imunologjik.			
5. Një metodë kontrolli alternative është aktualisht e autorizuar për parametrin e specifikimit.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD), duke përfshirë edhe një përshkrim të metodës analitike, një përmbledhje të të dhënave të validimit.			
1. Rezultatet krahasuese të validimit, ose në rast se është e justifikuar, rezultatet analitike krahasuese që tregojnë se kontrolli aktual dhe ai i propozuar janë ekuivalent. Kjo kërkesë nuk zbatohet në rast të shtimit të një metode të re kontrolli.			

B.II.e.4 Ndryshime në formën ose përmasat e enës mbajtëse ose materialit mbyllës (paketimi parësor).	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Barna josterile.	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Ndryshimi në formë ose në përmasat prek një pjesë të rëndësishme të materialit paketues, që mund të ketë një impakt të rëndësishëm në shpërndarjen, përdorimin sigurinë ose stabilitetin e produktit përfundimtar.			II



c) Barna sterile.		1, 2, 3, 4	IB
Kushtet			
1.Nuk ka ndryshim në përbërjen cilësore apo sasiore të enës.			
2.Ndryshimi nuk prek pjesë të rëndësishme të materialit paketues, që ndikon në shpërndarjen, përdorimin sigurinë dhe stabilitetin e produktit përfundimtar.			
3.Në rastin e një ndryshimi në hapësirën e fillimit ose një ndryshim në raportin sipërfaqe/vëllim, studimet e stabilitetit sipas udhëzimeve përkatëse kanë filluar dhe parametrat përkatës të stabilitetit janë përcaktuar në të paktën dy seri pilote (tre seri për barnat biologjik/imunologjik) ose në seri industriale për të paktën 3 muaj (6 muaj për barnat biologjik/imunologjik) dhe të dhënat e stabilitetit janë në dispozicion të aplikantit. Është dhënë siguri se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u jepen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se ato janë jashtë specifikimeve ose potencialisht jashtë specifikimeve në fund të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).			
Dokumentacioni			
1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në format CTD), përfshirë përshkrimin, dizajnin e detajuar dhe përbërjen e enës mbajtëse ose materialin mbyllës, përfshirë informacionin e përditësuar të barit.			
1.Mostra të enës mbajtëse/materialit mbyllës, kur janë të nevojshme.			
2.Janë bërë studime të rivaliduara në rastin e produkteve sterile të cilat në fund sterilizohen. Numrat e serisë të serive të përdorura në studimet e rivalidimit duhet të indikohen kur është e aplikueshme.			
4. Në rastin e një ndryshimi në hapësirën e fillimit ose një ndryshim në raportin sipërfaqe/vëllim, një deklaratë se studimet e stabilitetit të kërkuara kanë filluar nën kushtet ICH/VICH (me tregues numrat e serive përkatëse) dhe se, sipas nevojës, të dhënat minimale të kërkuara, të kënaqshme të stabilitetit janë vënë në dispozicion të aplikuesit në kohën e zbatimit të një varicioni tip IA dhe në kohën e aplikimit të një variacioni tip IB, dhe të dhënat e vlefshme nuk paraqesin një problem. Është dhënë siguri se këto studime do të finalizohen dhe se të dhënat do t'u jepen menjëherë autoriteteve kompetente në rast se ato janë jashtë specifikimeve ose potencialisht jashtë specifikimeve në fund të kohës së vlefshmërisë së miratuar (me veprimin e duhur të propozuar).			
B.II.e.5 Ndryshim në madhësinë e paketimit të produktit përfundimtar.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a)Ndryshim në numrin e njësive (p.sh. tableta, ampula, etj) në një paketim.			
1.Ndryshim brenda gamës së madhësive të paketimeve të miratuara aktualisht.	1, 2	1, 3	IA
2.Ndryshimi jashtë gamës së madhësive të paketimeve të miratuara aktualisht.		1, 2, 3	
b) Heqja e madhësisë (ve) të paketimit.	3	1, 2	IA
c)Ndryshim në peshën mbushëse / vëllimin mbushës të multidozave sterile (ose një doze të vetme, përdorimi i pjesshëm) të barnave parenterale, duke përfshirë barnat biologjike / imunologjike.			II
d)Ndryshim në peshën mbushëse / vëllimin mbushës të multidozave (ose një doze të vetme, përdorimi i pjesshëm) të barnave joparenterale.		1, 2, 3	IB



Kushtet
1. Madhësia e re e paketimit duhet të jetë në përputhje me dozën dhe kohëzgjatjen e trajtimit ashtu siç është miratuar në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.
2. Materiali i paketimit parësor mbetet i njëjtë.
3. Prezantimi i produktit (eve) të tjera duhet të jetë sipas udhëzimeve të dozimit dhe kohëzgjatjes së trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit
Dokumentacioni
1. Ndryshimi i seksionit (eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD) duke përfshirë informacion e përditësuar të barit, sipas rastit.
2. Arsyetimi se madhësia e re / tjetër e paketimit, me anë të të cilit tregohet se madhësia e re / tjetër është në përputhje me udhëzimet e dozimit dhe kohëzgjatjen e trajtimit siç përmendet në përmbledhjen e karakteristikave të produktit.
3. Deklarata se studimet e stabilitetit do të kryhen në përputhje me udhëzimet përkatëse, për produkte ku preken parametrat e stabilitetit. Të dhënat do të raportohen vetëm në rast se specifikimet bien jashtë specifikimeve të miratuara (me veprimin e duhur të propozuar).

B.II.e.6 Ndryshim në çdo pjesë të materialit parësor të paketimit që nuk është në kontakt me produktin përfundimtar (si ngjyra e kapsulave <i>flip-off</i> , kodi ngjyruar i unazës në ampula, ndryshimin e kapakut të gjilpërës (përdorim i një materiali plastik)	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshim që ndikon në informacionin mbi barin	1	1	IA
b)Ndryshim që nuk ndikon në informacionin mbi barin	1	1	IA

Kushtet
1. Ndryshimi nuk lidhet me pjesë të materialit paketues që ndikon në shpërndarjen, përdorimin, sigurinë ose stabilitetin e produktit përfundimtar.
Dokumentacioni
1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatës të dosjes (paraqitur në format CTD), duke përfshirë informacionin e përditësuar të barit, sipas rastit.

B.II.e.7 Ndryshim i furnizuesit të përbërësve ose pajisjeve (kur përmenden në dosje)	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Heqja e një furnizuesi	1	1	IA
b) Zëvendësimi ose shtimi i një furnizuesi	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Çdo ndryshim i furnizuesve të pajisjeve ndarëse të aerosolëve të dozuar.			II
Kushtet			



1. Nuk ka heqje të përbërësit të paketimit ose pajisjes.
2. Përbërja cilësore dhe sasiore e përbërësve të paketimit / pajisjes dhe specifikimet e dizajnit mbeten të njëjta.
3. Specifikimet dhe metoda e kontrollit të cilësisë janë të paktën ekuivalente.
4. Metoda dhe kushtet e sterilizimit mbeten të njëjta, nëse zbatohet.
Dokumentacioni
1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në format CTD).
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe atyre të propozuara, nëse zbatohet.

B.II.f) Stabiliteti

B.II.f.1 Ndryshim në kohën e vlefshmërisë ose kushtet e ruajtjes të produktit përfundimtar	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Reduktimi i kohës së vlefshmërisë së produktit përfundimtar.			
1. Të paketuar për shitje	1	1, 2, 3	IA
2. Pas hapjes së parë	1	1, 2, 3	IA
3. Pas hollimit ose riformulimit	1	1, 2, 3	IA
b) Zgjatja e kohës së vlefshmërisë së produktit përfundimtar.			
1.Të paketuar për shitje (mbështetur në të dhëna në kohë reale)		1, 2, 3, 5	IB
2.Pas hapjes së parë (mbështetur në të dhëna në kohë reale).		1, 2, 3, 5	IB
3.Pas hollimit ose riformulimit (mbështetur në të dhëna në kohë reale)		1, 2, 3, 5	IB
4.Zgjatje të kohës së vlefshmërisë bazuar në ekstrapolim të të dhënave të stabilitetit që nuk janë në përputhje me udhëzimet ICH / VICH			II
5.Zgjatje të kohës së vlefshmërisë së një bari biologjik/ imunologjik në përputhje me protokollin e miratuar të stabilitetit.		1, 2, 3, 5	IB
c)Ndryshim në kushtet e ruajtjes për barnat biologjike, kur studimet e stabilitetit nuk janë kryer në përputhje me protokollin e miratuar të stabilitetit.			II
d)Ndryshim në kushtet e ruajtjes së produktit të përfundimtar ose barit të holluar apo të riformuluar.		1, 2,3	IB
e) Ndryshim i një protokolli të miratuar stabiliteti.	1, 2	1, 4	IA
Kushtet			



1. Ndryshimi nuk duhet të jetë rezultat i ngjarjeve të papritura që dalin gjatë procesit prodhimit ose si rezultat i problemeve të stabilitetit.

2. Ndryshimi nuk ka të bëjë me zgjerimin e kritereve të pranimit të parametrave të testuar, heqjen e parametrave të regjës të stabilitetit ose reduktimin e shpeshtësisë së kontrollit.

Dokumentacioni

1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatëse të dosjes (paraqitur në format CTD). Këtu duhet të përmbahen rezultatet e studimeve përkatëse të stabilitetit në kohë reale (që mbulon të gjithë kohën e vlefshmërisë), në përputhje me udhëzimet përkatëse të stabilitetit në të paktën dy seri pilote ¹ të produktit të përfundimtar në materialin e autorizuar paketues dhe / ose pas hapjes së parë apo riformulimit, sipas rastit; ku është e nevojshme, duhet të përfshihen rezultatet e analizës mikrobiologjike.

¹Seritë pilote mund të pranohen nëse shoqërohen me një deklaratë angazhimi për të verifikuar kohën e vlefshmërisë në seri prodhimi.

2. Informacioni i përditësuar i barit (SmPC & PIL),

3. Kopje të miratimit të specifikimit të fundit të kohës së vlefshmërisë së produktit përfundimtar dhe ku është e zbatueshme, specifikimet pas hollimit / riformulimit ose hapjes së parë.

4. Justifikim për ndryshimin (-et) e propozuar.

5. Miratimi i ndryshimit në vendin e referencës.

B.III CEP /TSE / MONOGRAFI

B.III.1 Dorëzimi i një certifikate përshtatshmërie sipas farmakopesë europiane të re ose të rinovuar ose heqje e një certifikate përshtatshmërie sipas farmakopesë europiane:	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
1.Për një lëndë aktive / për lëndë të parë/ reagent/lëndë të ndërmjetme, të përdorura në procesin e prodhimit të lëndës aktive/për lëndë ndihmëse.			
a) Certifikata europiane farmakopeale e përshtatshmërisë sipas monografisë përkatëse farmakopeale europiane			
1.Certifikatë e re nga një prodhues aktualisht i miratuar.	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 2, 3, 4, 5	IA
2.Certifikatë e përditësuar nga një prodhues aktualisht i miratuar	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
3.Certifikatë e re nga një prodhues i ri (zëvendësim ose shtim).	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 2, 3, 4, 5	IA
4.Heqja e certifikatave (në raste se ekzistojnë disa certifikata për një material).	9	3	IA
5.Certifikatë e re për një lëndë aktive josterile, që do të përdoret në një bar steril, ku uji përdoret në hapat e fundit të sintezës dhe materiali nuk pretendohet të jetë pa endotoksina.		1, 2, 3, 4, 5	IB



b) Certifikata Europiane Farmakopeale TSE e përshtatshmërisë për një lëndë aktive / lëndë të parë / reagent / të ndërmjetme / ose lëndë ndihmëse.			
1. Certifikatë e re për lëndën aktive nga një prodhues i ri apo një prodhues i miratuar	3, 5, 7	1, 2, 3, 4, 5	IA
2. Certifikatë e re për një material fillestar / reagent / të ndërmjetëm / ose lëndë ndihmëse nga një prodhues i ri apo një prodhues i miratuar	3	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Certifikatë e përditësuar nga një prodhues tashmë i miratuar.	7, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Fshirja e certifikatave (në rast të disa certifikatave për një material)	6	3	IA
5. Certifikatë e re/ e përditësuar nga një prodhues i ri / aktualisht i aprovuar i cili përdor materiale me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilat nevojitet të kryhet vlerësimi i riskut në lidhje me kontaminimin e mundshëm me agjentë rastësor.			II

Kushtet

1. Specifikimet e lëshimit dhe kohës së vlefshmërisë së produktit përfundimtar nuk ndryshojnë.
2. Specifikimet (duke përfshirë ngushtimin) shtesë (nga F. Eur.) për papastërtitë (me përfshirje të mbetjeve të tretësve, me kusht që të jenë në përputhje me ICH / VICH) dhe kërkesa specifike për produktin (p.sh. profilet e madhësisë së grimcave, forma polimorfike), nëse zbatohet.
3. Procesi i prodhimit të lëndës aktive, lëndë e parë / reagent/ ndërmjetës nuk përfshin përdorimin e materialeve me origjinë njerëzore ose shtazore për të cilat është i nevojshëm vlerësimi i të dhënave të sigurisë virale.
4. Vetëm për lëndën aktive, nëse në Certifikatën e Përshtatshmërisë sipas Farmakopesë Europiane nuk përfshihet periudha e rikontrollit ose në dosje nuk ka të dhëna që mbështesin periudhën e rikontrollit, ajo do të testohet menjëherë para përdorimit.
5. Lënda aktive / lënda e parë / reagenti / ndërmjetësi / lënda ndihmëse nuk është sterile.
6. Nëse xhelatina e prodhuar nga kockat do të përdoret në një bar për përdorim parenteral, duhet të prodhohet në përputhje **vetëm** me kërkesat përkatëse të vendit / (BE-së).
7. Në dosje mbetet të paktën një prodhues për të njëjtën lëndë.
8. Nëse lënda aktive nuk është lëndë sterile, por do të përdoret në një bar steril, atëherë sipas CEP ajo nuk duhet të përdorë ujë gjatë hapave të fundit të sintezës ose nëse përdoret, lënda aktive nuk duhet të përmbajë endotoksina bakteriale.

Dokumentacioni

1. Kopje e aktuale (e përditësuar) e Certifikates së Përshtatshmërisë sipas Farmakopesë Europiane.
2. Në rast shtimi të një prodhuesi, formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë në mënyrë të qartë prodhuesit "aktuale" dhe ata të "të propozuar".



3. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).

4. Aty ku zbatohet, një dokument që siguron informacion mbi çfarëdo materiali që trajtohet në *shënimin për udhëzimin mbi minimizimin e riskut të transmetimit të agentëve spongiformë dhe encefalopatikë nëpërmjet produkteve mjekësore njerëzore dhe veterinarë*, duke përfshirë ato të cilat janë përdorur në prodhimin e lëndës aktive / lëndëve ndihmëse. Për çdo material të tillë duhet të përfshihet informacioni i mëposhtëm: Emri i prodhuesit, speciet dhe indet nga të cilat është marrë materiali, vendi i origjinës së kafshëve nga është marrë dhe përdorimi i tyre.

5. Dëshmi të përshtatshme për të konfirmuar përputhshmërinë e ujit të përdorur në hapat e fundit të sintezës të lëndës aktive me kërkesat përkatëse për cilësinë e ujit për përdorim farmaceutik.

B.III.2 Ndryshim në përputhje me farmakopenë europiane ose me një farmakope kombëtare të një shteti anëtar të BE-së.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Ndryshim i specifikimit (-eve) të një ish-lënde sipas Farmakopesë Europiane me qëllim përputhjen e plotë me Farmakopenë Europiane, ose me një Farmakope Kombëtare të një Shteti Anëtar të BE-së.			
1. Lëndë aktive	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
2. Lëndë ndihmëse / lëndë aktive/ lëndë e parë.	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Ndryshim për të qenë në përputhje me një monografi përkatëse të përditësuar të farmakopesë europiane, ose me farmakopene kombëtare të një shteti anëtar të BE-së.	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
c) Ndryshim në specifikime nga një farmakope kombëtare/të një shteti anëtar të BE-së, në farmakopenë europiane.	1, 4	1, 2, 3, 4	IA
Kushtet			
1. Ndryshimi është bërë ekskluzivisht për të qenë plotësisht në përputhje me farmakopenë. Të gjitha analizat e specifikimeve duhet të korrespondojnë me standartin farmakopeal pas ndryshimit, përveç analizimeve suplementare shtesë.			
2. Specifikimet shtesë nga farmakopeja për cilësi të veçanta të produktit mbeten të pandryshuara (p.sh. profilet e madhësisë së grimcave, forma polimorfike apo p.sh. <i>bioassay</i> , agregatët).			
3. Nuk ka ndryshime të rëndësishme në profilin cilësor dhe sasior të papastërtive, përveç rastit kur specifikimet ngushtohen.			
4. Nuk kërkohet kryerja e një procesi shtesë validimi ose e një metode të ndryshuar farmakopeale.			
Dokumentacioni			
1. Ndryshim i seksionit (-eve) përkatës të dosjes (paraqitur në formatin CTD).			
2. Tabela krahasuese e specifikimeve aktuale dhe të propozuara.			



3. Të dhënat e analizës së serive (në formë table) për dy seri prodhimi të lëndës përkatëse për të gjitha analizat me specifikimin e ri dhe përveç kësaj, aty ku është e përshtatshme, të dhënat krahasuese të profilin të disolucionit për produktin përfundimtar në të paktën një seri pilote. Për barnat bimore mjekësore pranohen të dhëna të krahasueshme të shpërbërjes.

4. Të dhënat për të demonstruar përshtatshmërinë e monografisë për kontrollin e lëndës, p.sh. një krahasim i papastërtive të mundshme me shënimin e transparencës së monografisë.

B.IV. Ndryshimet mbi një autorizim tregtimi të cilat vijnë si rezultat i procedurave të tjera rregullatore

B.IV.a) PMF/VAMF

B.IV.a.1 Përfshirja e një <i>Plasma Master File</i> (PMF) të re, të përditësuar ose të ndryshuar në dosjen e autorizimit të tregtimit të një bari (procedurë e hapit të 2-të të PMF).	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Përfshirja për herë të parë e një <i>Plasma Master File</i> të re me ndikim në vetitë e produktit përfundimtar.			II
b) Përfshirja për herë të parë e një <i>Plasma Master File</i> të re pa ndikim në vetitë e produktit përfundimtar.		1, 2, 3, 4	IB
c) Përfshirja e një <i>Plasma Master File</i> të përditësuar / të ndryshuar, kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit përfundimtar.		1, 2, 3, 4	IB
d) Përfshirja e <i>Plasma Master File</i> të përditësuar / të ndryshuar kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit përfundimtar.	1	1, 2, 3, 4	IAIN
Kushtet			
1. Plasma Master File-it i përditësuar/i ndryshuar i është dhënë certifikata e pajtueshmërisë sipas legjislacionit dhe direktivave përkatëse të EU.			
Dokumentacioni			
1. Deklarata se certifikata PMF dhe Raporti i vlerësimit janë plotësisht të zbatueshëm përbarin e autorizuar për tregtim, mbajtësi i PMF i ka siguruar certifikatën PMF, raportin e vlerësimit dhe e dosjen PMF tek mbajtësi i autorizimit për tregtim (kur mbajtësi i autorizimit për tregtim është i ndryshëm nga mbajtësi i PMF), certifikata PMF dhe raporti i vlerësimit zëvendësojnë dokumentacionin e mëparshëm PMF për këtë autorizim tregtimi.			
2. Certifikata PMF dhe raporti i vlerësimit.			
3. Një deklaratë eksperti ku përshkruhen të gjitha ndryshimet e prezantuara me PMF e certifikuar dhe vlerësimi i ndikimit të tyre të mundshëm në produktet përfundimtare, duke përfshirë vlerësimet e riskut specifik të barit.			
4. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë në mënyrë të qartë PMF-në "aktuale" dhe atë "të propozuar". Kur është e zbatueshme, formulari i aplikimit të ndryshimit duhet qartësisht të listojë edhe të gjithë PMF-të e tjera, të cilave i referohen barit edhe nëse ata nuk janë subjekt i aplikimit.			



B.IV.a.2 Përfshirja e një <i>Vaccine Antigen Master File</i> (VAMF) të re, të përditësuar ose të ndryshuar, në dosjen e autorizimit të tregtimit të një bari (procedurë e hapit të 2-të të VAMF).	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Përfshirja për herë të parë e një <i>Vaccine Antigen Master File</i> (VAMF).			II
b) Përfshirja e një VAMF të përditësuar ose të ndryshuar, kur ndryshimet ndikojnë në vetitë e produktit përfundimtar.		1, 2, 3, 4	IB
c) Përfshirja e një VAMF, të përditësuar ose të ndryshuar, kur ndryshimet nuk ndikojnë në vetitë e produktit përfundimtar.	1	1, 2, 3, 4	IAIN
Kushtet			
1. <i>Vaccine Antigen Master File</i> -s e përditësuar / e ndryshuar të cilës i është dhënë certifikata e pajtueshmërisë sipas legjislacionit dhe direktivave përkatëse të BE.			
Dokumentacioni			
1. Deklarata se certifikata VAMF dhe raporti i vlerësimit janë plotësisht të zbatueshëm për barin e autorizuar për tregtim, mbajtësi i VAMF i ka siguruar certifikatën VAMF, raportin e vlerësimit dhe e dosjen VAMF tek mbajtësi i autorizimit për tregtim (kur mbajtësi i autorizimit për tregtim është i ndryshëm nga mbajtësi i VAMF), certifikata VAMF dhe raporti i vlerësimit zëvendësojnë dokumentacionin e mëparshëm VAMF për këtë autorizim tregtimi.			
2. Certifikata VAMF dhe raporti i vlerësimit.			
3. Një deklaratë eksperti ku përshkruhen të gjitha ndryshimet e prezantuara me VAMF e certifikuar dhe vlerësimi i ndikimit të tyre të mundshëm në produktet përfundimtare, duke përfshirë vlerësimet e riskut specifik të barit.			
4. Formulari i aplikimit të ndryshimit duhet të përshkruajë në mënyrë të qartë VAMF-në "aktuale" dhe atë "të propozuar". Kur është e zbatueshme, formulari i aplikimit të ndryshimit duhet qartësisht të listojë edhe të gjithë VAMF-të e tjera të cilave i referohen barit edhe nëse ata nuk janë subjekt i aplikimit.			

C. NDRYSHIMET NË SIGURI, EFEKTSHMËRI DHE FARMAKOVIGJILENCË

C.I.1 Ndryshim (-et) në përmbledhjen e karakteristikave të produktit, etiketim ose fletëudhëzuesin e barit xhenerik/hibrid/bio-të ngjashëm pas vlerësimit të të njëjtit ndryshim për produktin referencë.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Zbatim i ndryshimit (-eve) për të cilin nuk nevojiten të dorëzohen nga mbajtësi i autorizimit për tregtim të dhëna të reja shtesë.		1, 2	IB
b) Zbatim i ndryshimit (-eve) të cilat kërkojnë të provohen më tej nga të dhëna të reja shtesë të cilat do të dorëzohen nga mbajtësi i autorizimit për tregtim (p.sh. krahasueshmëria).		1,2	II

Dokumentacioni



1. Bashkëngjitur kërkesës për ndryshim: kërkesën drejtuar EMA / autoritetit kombëtar kompetent, nëse zbatohet.

2. Informacioni “aktual” i barit dhe ai i ri “i propozuar”.

C.I.2 Ndryshim (-e) në përmbledhjen e karakteristikave të produktit, etiketim apo fletëudhëzuesin e barit si rrjedhojë e zbatimit të rezultatit të një procedure lidhur me PSUR, ose rezultatit të vlerësimit të bërë nga autoriteti kompetent.	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni i kërkuar	Tipi i procedurës
a) Zbatim i formulimit të aprovuar nga autoriteti kompetent.	1	1, 2	IAIN
b) Zbatim i ndryshimit (-eve) të cilat duhet të justifikohen nga të dhëna të reja shtesë të cilat do të dorëzuara nga mbajtësi i autorizimit për tregtim.		1, 2	II
Kushtet			
1. Ndryshimi zbaton formulimin e kërkuar nga autoriteti kompetent dhe nuk kërkon dorëzimin e informacionit shtesë dhe/ose vlerësimi të mëtejshëm.			
Dokumentacioni			
1. Bashkëngjitur kësaj letre e cila mbulon aplikimin për ndryshimin: miratimin/ vlerësimin nga autoriteti kompetent.			
2. Informacioni “aktual” i barit dhe ai i ri “i propozuar”.			

C.I.3 Ndryshimi (-et) në indikacionin (-et) terapeutik (e)	Kushtet që duhet të përmbushen	Dokumentacioni kërkuar	Tipi i procedurës
a) Shtim i një indikimi të ri terapeutik ose modifikimi i një indikimi të miratuar.		1, 2	II
b) Heqja e një indikimi terapeutik.		1, 2	IB
Dokumentacioni			
1. Miratimi i ndryshimit në vendin e referencës.			
2. SmPC & PIL “aktual” të barit dhe ato të “të propozuara”.			



SHTOJCA I
STRUKTURA E DOKUMENTIT TË PËRBASHKËT TEKNIK

MODULI 1	TË DHËNA ADMINISTRATIVE DHE INFORMACIONE MBI BARIN
1.0	Kërkesë
1.1	Përmbajtja e dosjes së barit (modulet 1-5)
1.2	Formulari i aplikimit
1.3	Informacion rreth barit
1.3.1	Përmbledhje e karakteristikave të produktit, fletëudhëzuesi dhe etiketimi i barit.
1.3.2	Paraqitja grafike e paketimit të jashtëm dhe parësor të barit
1.3.3	Shembull i paketimit të jashtëm, parësor dhe i fletëudhëzuesit të paketimit
1.3.6	Shkrimi Braille (nëse është i aplikueshëm)
1.4	Të dhëna mbi ekspertët
1.4.1	Për cilësinë e barit
1.4.2	Për dokumentacionin jo-klinik
1.4.3	Për dokumentacionin klinik
1.5	Deklarime/justifikime për lloje të ndryshme aplikimesh
1.6	Të dhënat për vlerësimin e rrezikut që mund të ketë bari në mjedis
1.6.1	Për barnat që nuk përmbajnë OMGJ
1.6.2	Për barnat që përmbajnë OMGJ
1.7	Të dhënat që kanë të bëjnë me barnat për trajtimin e sëmundjeve të rralla e të rënda (bar jetim)
1.7.1	Ngjashmëria
1.7.2	Mbrojtja e tregtimit
1.8	Të dhëna që kanë të bëjnë me farmakoviligjencën
1.9	Të dhëna që kanë të bëjnë me provat klinike
1.10	Të dhëna mbi përdorimin pedriatik
	Përgjigjet ndaj pyetjeve
	Të dhënat shtesë
MODULI 2	PËRMBLEDHJET E CTD
2.1	Përmbajtja e CTD (modulet 2-5)
2.2	Hyrje
2.3	Raporti i ekspertit mbi cilësinë e barit



2.3.A	Raporti i ekspertit mbi cilësinë e barit – shtesat
2.3.R	Raporti i ekspertit mbi cilësinë e barit – të dhënat rajonale
2.4	Raporti i ekspertit mbi dokumentacionin joklinik
2.5	Raporti i ekspertit mbi dokumentacionin klinik
2.6	Përmbledhje e dokumentacionit joklinik
2.7	Përmbledhje e dokumentacionit klinik
MODULI 3 3	QUALITY
3.1	Tabela e përmbajtjes së modulit 3
3.2	Informacion mbi barin
3.2.S	Lënda(t) vepruese
3.2.S.1	Informacion i përgjithshëm
3.2.S.1.1	Nomenklatura
3.2.S.1.2	Struktura
3.2.S.1.3	Veçoritë themelore
3.2.S.2	Procesi i prodhimit
3.2.S.2.1	Prodhuesi(t)
3.2.S.2.2	Përshkrimi i procesit të prodhimit dhe kontrolli gjatë procesit
3.2.S.2.3	Kontrolli i lëndëve të para
3.2.S.2.4	Kontrolli i hapave kritike dhe të ndërmjetme
3.2.S.2.5	Validimi dhe/ose vlerësimi i procesit të prodhimit
3.2.S.2.6	Zhvillimi i procesit të prodhimit
3.2.S.3	Karakterizimi i lëndës vepruese
3.2.S.3.1	Identifikimi i strukturës dhe vetive të tjera
3.2.S.3.2	Papastërtitë
3.2.S.4	Kontrolli i lëndës(ve) vepruese
3.2.S.4.1	Specifikimet
3.2.S.4.2	Procedurat/metodat analitike
3.2.S.4.3	Validimi i procedurave/metodave analitike
3.2.S.4.4	Rezultatet e analizës së një serie të prodhuar
3.2.S.4.5	Justifikimi i specifikimeve
3.2.S.5	Standardet ose materialet referencë
3.2.S.6	Paketimi parësor (kontenieri)
3.2.S.7	Stabiliteti



3.2.S.7.1	Përmbledhja dhe përfundimet e stabilitetit
3.2.S.7.2	Protokolli i stabilitetit pas aprovimit dhe angazhimi përse i përket stabilitetit
3.2.S.7.3	Të dhënat e stabilitetit
3.2.P	Produkti mjekësor
3.2.P.1	Përshkrimi dhe përbërja e produktit mjekësor
3.2.P.2	Zhvillimi farmaceutik
3.2.P.2.1	Përbërja e barit
3.2.P.2.1.1	Lënda (ët) vepruese
3.2.P.2.1.2	Lëndët ndihmëse
3.2.P.2.2	Produkti përfundimtar
3.2.P.2.2.1	Zhvillimi i formulimit
3.2.P.2.2.2	Mbidoza
3.2.P.2.2.3	Veçoritë fiziko-kimike dhe biologjike
3.2.P.2.3	Zhvillimi i procesit të prodhimit
3.2.P.2.4	Paketimi parësor (kontenieri)
3.2.P.2.5	Veçoritë mikrobiologjike
3.2.P.2.6	Të dhënat e përputhshmërisë
3.2.P.3	Procesi i prodhimit
3.2.P.3.1	Prodhuesit
3.2.P.3.2	Formula e prodhimit
3.2.P.3.3	Përshkrimi i procesit të prodhimit dhe kontrollit të procesit
3.2.P.3.4	Kontrolli i fazave kritike dhe të ndërmjetëme
3.2.P.3.5	Validimi dhe/ose vlerësimi i procesit të prodhimit
3.2.P.4	Kontrolli i lëndëve ndihmëse
3.2.P.4.1	Specifikimet
3.2.P.4.2	Procedurat/ metodat analitike
3.2.P.4.3	Validimi i procedurave/metodave analitike
3.2.P.4.4	Justifikimi i specifikimeve
3.2.P.4.5	Lëndët ndihmëse me origjinë njerëzore dhe shtazore
3.2.P.4.6	Lëndë ndihmëse të reja
3.2.P.5	Kontrolli i produktit mjekësor
3.2.P.5.1	Specifikimet
3.2.P.5.2	Procedurat/metodat analitike



3.2.P.5.3	Validimi i procedurave/metodave analitike
3.2.P.5.4	Rezultatet e analizës së serisë së prodhimit
3.2.P.5.5	Karakterizimi i papastërtive
3.2.P.5.6	Justifikimi i specifikimeve të propozuara
3.2.P.6	Standardet dhe materialet referencë
3.2.P.7	Paketimi parësor (kontenieri)
3.2.P.8	Stabiliteti
3.2.P.8.1	Përmbledhja dhe përfundimi mbi studimet e stabilitetit
3.2.P.8.2	Protokolli i stabilitetit dhe angazhimi përse i përket stabilitetit
3.2.P.8.3	Rezultatet e provave të stabilitetit
3.2.A	Shtojcat
3.2.A.1	Ambientet dhe pajisjet
3.2.A.2	Vlerësimi i sigurisë ndaj kontaminimit me agjentë rastësorë
3.2.A.3	Lëndët ndihmëse
3.2.R	Të dhënat rajonale
	Të dhëna shtesë:
	Diagrami i validimit të procesit të prodhimit
	Pajisjet mjekësore për administrimin e barnave
	Certifikata e përshtatshmërisë - Ph.Eur.
	Barnat me lëndë me origjinë nga njeriu ose kafshët në përbërjen e tyre ose në procesin e prodhimit (rreziku ndaj TSE/BSE)
3.3	Referencat nga literatura
MODULI 4	RAPORTET E STUDIMEVE JO-KLINIKE
4.1	Tabela e përmbajtjes së modulit 4
4.2	Raportet e studimit
4.2.1	Farmakologji
4.2.1.1	Farmakodinamika primare
4.2.1.2	Farmakodinamika sekondare
4.2.1.3	Farmakologjia e sigursë
4.2.1.4	Ndërveprimet farmakodinamike të barnave
4.2.2	Farmakokinetika
4.2.2.1	Metodat analitike dhe raportet e validimit
4.2.2.2	Përthithja
4.2.2.3	Shpërndarja



4.2.2.4	Metabolizmi
4.2.2.5	Ekskretimi
4.2.2.6	Ndërveprimet farmakokinetike (para-klinike)
4.2.2.7	Studime të tjera farmakokinetike
4.2.3	Toksikologjia
4.2.3.1	Toksiciteti i një doze të vetme
4.2.3.2	Toksiciteti i dozave të përsëritura
4.2.3.3	Gjenotoksiciteti
4.2.3.4	Karcinogjeniteti
4.2.3.5	Studimi i toksicitetit të riprodhimit dhe zhvillimit të fetusit
4.2.3.6	Toleranca lokale
4.2.3.7	Studime të tjera rreth toksicitetit
4.3	Referencat nga literatura
MODULI 5	RAPORTET E STUDIMIT KLINIK
5.1	Tabela e përmbajtjes së modulit 5
5.2	Tabela e listës së të gjitha raporteve të studimeve klinike
5.3	Raportet e studimeve klinike
5.3.1	Raportet e studimeve bio-farmaceutike
5.3.2	Raportet e studimeve lidhur me farmakokinetikën që përdor bio-materiale njerëzore
5.3.3	Raportet e studimeve farmakokinetike në njerëz
5.3.4	Raportet e studimeve farmakodinamike në njerëz
5.3.5	Raportet e studimeve mbi efektshmërinë dhe sigurinë
5.3.6	Raportet e eksperiencës pas hedhjes në treg
5.3.7	Listat e analizave dhe raporteve të rasteve studimore
5.4	Referencat nga literatura

	Formati 61x86/8
--	-----------------

Shtypshkronja e Qendrës së Botimeve Zyrtare
Tiranë, 2015

Adresa
Bulevardi “Gjergj Fishta”,
pas ish-Ekspozitës “Shqipëria Sot”,
Tel:042427005, 04 2427006

Çmimi 490 lekë