

II

(Komunikaty)

KOMUNIKATY INSTYTUCJI, ORGANÓW I JEDNOSTEK
ORGANIZACYJNYCH UNII EUROPEJSKIEJ

KOMISJI EUROPEJSKIEJ

**Komunikat Komisji – wytyczne dotyczące szczegółów różnych kategorii zmian w warunkach
pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi
i weterynaryjnych produktów leczniczych**

(2010/C 17/01)

1. WPROWADZENIE

Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych⁽¹⁾, zwane dalej „rozporządzeniem w sprawie zmian”, zostało opublikowane w Dzienniku Urzędowym dnia 12 grudnia 2008 r. Celem rozporządzenia w sprawie zmian jest ustanowienie prostych, bardziej przejrzystych i elastycznych ram prawnych odnoszących się do zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych przy jednoczesnym zapewnieniu wysokiego poziomu ochrony zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt.

W art. 2 i 3 oraz w załączniku II rozporządzenia w sprawie zmian ustanowiono ogólne zasady dotyczące rodzajów i klasyfikacji zmian. Ponadto na mocy art. 4 ust. 1 lit. a) Komisja powinna opracować wytyczne dotyczące szczegółów różnych kategorii zmian.

Poniższe wytyczne zawierają więc szczegółową klasyfikację zmian następujących kategorii zdefiniowanych w art. 2 rozporządzenia w sprawie zmian: zmiana niewielka typu IA, zmiana niewielka typu IB i zmiana istotna typu II. Wytyczne te zawierają także, w stosownych przypadkach, dodatkowe informacje na temat danych naukowych, które należy przedstawić w odniesieniu do konkretnych zmian, oraz sposób dokumentowania tych danych. Należy zauważyć, że dokumentacja ogólna towarzysząca każdemu wnioskowi o zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została określona w załączniku IV rozporządzenia w sprawie zmian oraz w wytycznych Komisji w sprawie funkcjonowania procedur ustanowionych w rozdziałach II, III i IV rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącego badania zmian w warunkach pozwoleń na

dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych.

Definicje istotne dla niniejszych wytycznych znajdują się w dyrektywie 2001/82/WE, dyrektywie 2001/83/WE i w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004, jak również w rozporządzeniu w sprawie zmian. Ponadto, dla celów niniejszych wytycznych, „procedura badania” ma takie samo znaczenie, co „procedura analityczna”, a „limity” mają takie samo znaczenie, co „kryteria akceptacji”. „Parametr specyfikacji” oznacza cechę jakościową, odnośnie do której ustanowiona została procedura badania i limity, np. zawartość, tożsamość, zawartość wody. Dodanie lub wykreślenie parametru specyfikacji dotyczy zatem również odpowiadającej mu metody badania i limitów.

W przypadku gdy niezbędne jest odniesienie do konkretnej zmiany, odniesienie to powinno mieć następującą formę: X.N.x.n

- X oznacza wielką literę odnoszącą się do rozdziału załącznika do niniejszych wytycznych, w którym zmiana jest opisana (np. A, B, C lub D).
- N oznacza wyrażony cyfrą rzymską numer sekcji rozdziału, w którym zmiana jest opisana (np. I, II, III ...).
- x oznacza literę odnoszącą się do podsekcji rozdziału, w którym zmiana jest opisana (np. a, b, c ...).
- n oznacza numer nadany konkretnej zmianie w załączniku do niniejszych wytycznych (np. 1, 2, 3 ...).

Niniejsze wytyczne będą regularnie aktualizowane przy uwzględnieniu zaleceń wydanych zgodnie z art. 5 rozporządzenia, jak również pod kątem postępu naukowego i technicznego.

(¹) Dz.U. L 334 z 12.12.2008, s. 7.

2. WYTYCZNE DOTYCZĄCE KLASYFIKACJI ZMIAN NIEWIELKICH TYPU IA, ZMIAN NIEWIELKICH TYPU IB I ZMIAN ISTOTNYCH TYPU II

Załącznik do niniejszych wytycznych składa się z czterech rozdziałów klasyfikujących zmiany związane z: A) zmianami administracyjnymi; B) zmianami jakościowymi; C) zmianami dotyczącymi bezpieczeństwa, skuteczności i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, oraz D) zmianami szczegółowymi odnoszącymi się do głównego zbioru danych dotyczących osocza i głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych.

Każdy rozdział załącznika zawiera:

- wykaz zmian, które powinny zostać sklasyfikowane jako zmiany niewielkie typu IA lub zmiany istotne typu II zgodnie z definicjami w art. 2 rozporządzenia w sprawie zmian i z klasyfikacją zamieszczoną w załączniku II do rozporządzenia w sprawie zmian. Wskazuje się również na zmiany niewielkie typu IA, które podlegają obowiązkowi bezwzględnego zgłoszenia zgodnie z art. 8 ust. 1 rozporządzenia w sprawie zmian,
- wykaz przykładów zmian, które można uznać za zmiany niewielkie typu IB, przy uwzględnieniu faktu, że tę kategorię stosuje się w drodze domniemania zgodnie z art. 3 rozporządzenia w sprawie zmian, a zatem celem załącznika do niniejszych wytycznych nie jest ustanowienie wyczerpującego wykazu dla tej kategorii zmian.

W załączniku nie wzięto pod uwagę klasyfikacji rozszerzeń, gdyż są one w sposób wyczerpujący wymienione w załączniku I do rozporządzenia w sprawie zmian. Wszelkie zmiany określone w załączniku I do rozporządzenia w sprawie zmian powinny zostać uznane za rozszerzenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, natomiast żadna inna zmiana nie może zostać sklasyfikowana w ten sposób.

W przypadku gdy nie zostanie spełniony przynajmniej jeden z warunków ustanowionych w załączniku do niniejszych wytycznych odnośnie do zmiany niewielkiej typu IA, przedmiotowa zmiana może zostać przedłożona jako zmiana typu IB, o ile nie jest ona wyraźnie sklasyfikowana jako zmiana istotna typu II.

Rodzaj szczegółowych danych uzupełniających odnośnie do zmian typu IB i II zależy od szczególnego charakteru zmiany. W niektórych przypadkach przywołano konkretne wytyczne naukowe.

Ponadto, jeżeli zmiana prowadzi do korekty charakterystyki produktu leczniczego, etykiety lub ulotki dołączanej do opakowania (zwanym łącznie w niniejszych wytycznych „informacjami o produkcie”), korekta ta jest uznawana za część tej zmiany. W takich

przypadkach uaktualnione informacje o produkcie muszą zostać przedłożone jako część wniosku. Należy przedłożyć wzory lub próbki zgodnie z „Zasadami dotyczącymi produktów leczniczych we Wspólnocie Europejskiej” (*The rules governing medicinal products in the European Community*), tom 2A „Procedury uzyskiwania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu” (*Procedures for marketing authorisations*), rozdział 7 „Informacje ogólne dotyczące wytycznych dla wnioskodawców” (*General information of the Notice to applicants*) (zwanymi dalej „rozdziałem 7 o wytycznych dla wnioskodawców”), lub zgodnie z ustaleniami z referencyjnym państwem członkowskim lub z Agencją na podstawie analizy indywidualnych przypadków.

Nie jest konieczne zgłoszenie właściwym organom uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego, jeżeli zgodność z uaktualnioną monografią zostanie wprowadzona w życie w ciągu sześciu miesięcy od jej publikacji, a w dokumentacji dopuszczonego produktu leczniczego zamieszczone zostanie odniesienie do „wydania aktualnego”.

Jakakolwiek zmiana w zawartości dokumentacji uzupełniającej certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską powinna zostać przedłożona Europejskiej Dyrekcji ds. Jakości Leków (EDQM). Jeżeli jednak certyfikat zostanie zmieniony w wyniku oceny dokonanej przez EDQM związanej z wnioskowaną zmianą, wszelkie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu muszą zostać odpowiednio uaktualnione.

Zgodnie z częścią III pkt 1 załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE w przypadku zmian w głównym zbiorze danych dotyczących osocza (PMF) i w głównym zbiorze danych dotyczących antygenów szczepionkowych (VAMF) należy zastosować procedury oceny zmian opisane w rozporządzeniu w sprawie zmian. Rozdział D niniejszych wytycznych zawiera zatem wykaz zmian właściwych dla PMF lub VAMF. W wyniku korekty tych zmian przedmiotowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi zostać uaktualnione zgodnie z rozdziałem B.V niniejszych wytycznych. W przypadku gdy dokumentacja dotycząca osocza ludzkiego stosowanego jako materiał wyjściowy dla produktu leczniczego na bazie osocza nie jest przedłożona jako PMF, zmiany dotyczące tego materiału wyjściowego opisane w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny również być rozpatrywane zgodnie z niniejszym załącznikiem.

Odniesienia w niniejszych wytycznych do zmian w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oznaczają dodanie, zastąpienie lub wykreślenie, o ile nie wskazano inaczej. Jeżeli korekty w dokumentacji dotyczą jedynie korekt redakcyjnych, korekty te raczej nie powinny być przedkładane jako oddzielna zmiana, lecz powinny zostać włączone do zmiany dotyczącej tej części dokumentacji. W takich przypadkach należy przedstawić deklarację, że zawartość przedmiotowej części dokumentacji nie uległa w wyniku korekt redakcyjnych zmianie wykraczającej poza istotę przedłożonej zmiany.

ZAŁĄCZNIK

<i>Przedmiot/Zakres zmian</i>	<i>Zmiana</i>	<i>Strona</i>
A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE	1-7	4
B. ZMIANY JAKOŚCIOWE		5
I. Substancja czynna		5
a) Wytwarzanie	1-5	5
b) Kontrola substancji czynnej	1-2	9
c) System zamykania opakowania	1-3	11
d) Stabilność	1	13
e) Przedział wartości parametrów	1-3	13
II. Produkt końcowy		14
a) Opis i skład	1-6	14
b) Wytwarzanie	1-5	18
c) Kontrola substancji pomocniczych	1-4	23
d) Kontrola produktu końcowego	1-3	25
e) System zamykania opakowania	1-7	26
f) Stabilność	1	30
g) Przedział wartości parametrów	1-3	31
III. Certyfikat zgodności z EP/TSE/monografie	1-2	32
IV. Wyroby medyczne	1-3	34
V. Zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu wynikające z innych procedur regulacyjnych		35
a) PMF/VAMF	1-2	35
b) Przekazywanie sprawy	1	36
c) Protokół zarządzania zmianą	1	37
C. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, SKUTECZNOŚCI, NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII		37
I. Produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze	1-9	37
II. Weterynaryjne produkty lecznicze – zmiany szczegółowe	1-6	40
D. PMF/VAMF	1-23	41

A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE

A.1 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA _{IN}
Warunki			
1. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pozostaje tą samą osobą prawną.			
Dokumentacja			
1. Oficjalny dokument od odpowiedniego organu urzędowego (np. izby handlowej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.			
2. Zmienione informacje o produkcie.			
A.2 Zmiana dotycząca (utworzonej) nazwy produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) produkty dopuszczone w procedurze scentralizowanej	1	1, 2	IA _{IN}
b) produkty dopuszczone w procedurze krajowej		2	IB
Warunki			
1. Kontrola EMEA odnośnie do dopuszczalności nowej nazwy została zakończona, a jej wynik jest pozytywny.			
Dokumentacja			
1. Kopia pisma EMEA dopuszczającego nową (utworzoną) nazwę.			
2. Zmienione informacje o produkcie			
A.3 Zmiana dotycząca nazwy substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Warunki			
1. Substancja czynna pozostaje bez zmian.			
2. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, nowa nazwa została opublikowana w rozporządzeniu (WE) nr 470/2009 przed wprowadzeniem tej zmiany.			
Dokumentacja			
1. Dowód dopuszczenia przez WHO lub kopia wykazu międzynarodowych niezastrzeżonych nazw (INN). W przypadku produktów leczniczych roślinnych należy przedstawić deklarację, że nazwa jest zgodna z „Wytycznymi dotyczącymi jakości produktów leczniczych roślinnych” (<i>Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products</i>) oraz z wytycznymi w sprawie zgłaszania substancji roślinnych i przetworów roślinnych w (tradycyjnych) produktach leczniczych roślinnych.			
2. Zmienione informacje o produkcie			
A.4 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu wytwórcy (w tym, w stosownych przypadkach, zakładów kontroli jakości) lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (jeśli są wymienione w dokumentacji produktu), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2, 3	IA
Warunki			
1. Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian.			
Dokumentacja			
1. Oficjalny dokument od odpowiedniego organu urzędowego (np. izby handlowej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.			
2. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).			
3. W przypadku zmiany w nazwie posiadacza głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej należy przedłożyć uaktualnione upoważnienie do korzystania z danych.			
A.5 Zmiana w nazwie lub adresie wytwórcy produktu końcowego, w tym zakładów kontroli jakości	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii	1	1, 2	IA _{IN}

b) Wszystkie pozostałe	1	1, 2	IA
Warunki			
1. Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian.			
Dokumentacja			
1. Kopia zmienionego pozwolenia na wytwarzanie lub oficjalny dokument od odpowiedniego organu urzędowego (np. izby handlowej lub agencji regulacyjnej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.			
2. Jeżeli dotyczy, poprawka stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcie.			
A.6 Zmiana dotycząca kodu ATC/ATC Vet	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA
Warunki			
1. Zmiana w wyniku przyznania kodu ATC/ATC Vet lub jego zmiany przez WHO.			
Dokumentacja			
1. Dowód dopuszczenia (przez WHO) lub kopia wykazu kodów ATC (Vet).			
2. Zmienione informacje o produkcie.			
A.7 Wykreślenie miejsc wytwarzania (odnośnie do m.in. substancji czynnej, produktu pośredniego lub końcowego, miejsca pakowania, wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, miejsca kontroli serii, lub dostawcy materiału wyjściowego, odczynnika lub substancji pomocniczej (jeśli są wymienione w dokumentacji produktu))	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1, 2	1, 2	IA
Warunki			
1. Powinno pozostać przynajmniej jedno miejsce/jeden wytwórca, którzy zostali uprzednio zatwierdzeni, spełniający te same funkcje, co wykreślone miejsce/wykreślony wytwórca.			
2. Wykreślenie nie powinno być wynikiem zasadniczych braków dotyczących wytwarzania.			
Dokumentacja			
1. Formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać „aktualnych” oraz „proponowanych” wytwórców, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku (część IA).			
2. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcie.			

B. ZMIANY JAKOŚCIOWE

B.1 SUBSTANCJA CZYNNA

B.1.a) Wytwarzanie

B.1.a.1 Zmiana dotycząca nazwy wytwórcy materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub zmiana dotycząca wytwórcy substancji czynnej (w tym, w stosownych przypadkach, zakładów kontroli jakości), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Proponowany wytwórca jest częścią tego samego koncernu farmaceutycznego, co wytwórca aktualnie zatwierdzony	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej opisanej w głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej (ASMF)			II

c) Proponowany wytwórca stosuje zasadniczo odmienną drogę syntezy lub warunki wytwarzania, co może zmienić ważne właściwości substancji czynnej, takie jak profil zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność			II
d) Nowy wytwórca materiału wymagającego oceny bezpieczeństwa wirusologicznego lub ryzyka TSE			II
e) Zmiana odnosi się do biologicznej substancji czynnej lub do materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania produktu biologicznego			II
f) Zmiany w ustaleniach dotyczących prowadzenia badań kontroli jakości w przypadku zastąpienia substancji czynnej lub dodania miejsca kontroli/badania serii	2, 4	1, 5	IA

Warunki

1. W odniesieniu do materiałów wyjściowych i odczynników specyfikacje (w tym kontrole międzyoperacyjne, metody analizy wszystkich materiałów) są identyczne ze specyfikacjami już zatwierdzonymi. W odniesieniu do produktów pośrednich i substancji czynnych specyfikacje (w tym kontrole międzyoperacyjne, metody analizy wszystkich materiałów), metoda wytwarzania (w tym wielkość serii) i szczegółowa droga syntezy, są identyczne ze specyfikacjami już zatwierdzonymi.
2. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną/immunologiczną ani substancją jałową.
3. W przypadku gdy w procesie wytwarzania stosuje się materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wytwórca nie korzysta z usług nowego dostawcy, co do którego wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze” (*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*).
4. Przenoszenie metod ze starego miejsca na nowe zakończyło się pomyślnie.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), jeżeli dotyczy.
2. Deklaracja posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych wypadkach, posiadacza ASMF, że droga syntezy (lub, w przypadku produktów leczniczych roślinnych, w stosownych przypadkach, metoda przygotowania, pochodzenie geograficzne, wytwarzanie leku roślinnego i droga wytwarzania), procedury kontroli jakości i specyfikacje substancji czynnej i materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (jeśli dotyczy), są identyczne z już zatwierdzonymi.
3. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE w odniesieniu do każdego nowego źródła materiału lub, w stosownych przypadkach, dokumentacja dowodząca, że to konkretne źródło materiału obciążonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze”. Niezbędne informacje powinny obejmować następujące elementy: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystane i uprzednie zatwierdzenie. W procedurze scentralizowanej informacje te należy włączyć do uaktualnionej tabeli TSE, część A (oraz B, jeżeli dotyczy).
4. Dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) substancji czynnej pochodzącej od aktualnych i proponowanych wytwórców/miejsc wytwarzania.
5. Formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać „aktualnych” oraz „proponowanych” wytwórców, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku (część IA).
6. Deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który odpowiada za zwolnienie serii. Deklaracje te powinny zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncza deklaracja dopuszczalna jest w określonych okolicznościach – zob. nota pod zmianą nr B.II.b.1.
7. W stosownych przypadkach, zobowiązanie wytwórcy substancji czynnej do informowania posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o wszelkich zmianach w procesie wytwarzania, specyfikacjach i procedurach badania substancji czynnej.

B.I.a.2 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielka zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Zasadnicza zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej, która to zmiana może mieć znaczny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego			II
c) Zmiana dotyczy substancji biologicznej/immunologicznej lub użycia innej substancji chemicznej w procesie wytwarzania biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego i nie jest związana z protokołem			II
d) Zmiana jest związana z produktem leczniczym roślinnym i dotyczy pochodzenia geograficznego, drogi wytwarzania lub produkcji			II
e) Niewielka zmiana w części zastrzeżonej głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej		1, 2, 3, 4	IB

Warunki

1. Nie występuje niekorzystna zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych ani we właściwościach fizykochemicznych.
2. Droga syntezy pozostaje bez zmian, tzn. produkty pośrednie pozostają bez zmian, a w procesie syntezy nie używa się nowych odczynników, katalizatorów ani rozpuszczalników używanych w procesie syntezy. W przypadku produktów leczniczych roślinnych źródło geograficzne, produkcja substancji roślinnej i droga wytwarzania pozostają bez zmian.
3. Specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian.
4. Zmiana została wyczerpująco opisana w części dostępnej („części wnioskodawcy”) głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej, jeśli dotyczy.
5. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną/immunologiczną.
6. Zmiana nie dotyczy źródła geograficznego, drogi wytwarzania ani produkcji produktu leczniczego roślinnego.
7. Zmiana nie dotyczy części zastrzeżonej głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych) oraz zatwierdzonego głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej (jeśli dotyczy), w tym bezpośrednie porównanie aktualnego i nowego procesu.
2. Dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) wytworzonych zgodnie z aktualnie zatwierdzonym i proponowanym procesem.
3. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej.
4. Deklaracja posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub, jeżeli dotyczy, posiadacza ASMF, że nie nastąpiła zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych lub we właściwościach fizykochemicznych, że droga syntezy pozostaje bez zmian i że specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian.

Uwaga: Odnosnie do B.I.a.2.b, chemiczne substancje czynne, chodzi o zasadnicze zmiany w drodze syntezy lub warunkach wytwarzania mogące zmienić ważne cechy jakościowe substancji czynnej, takie jak profil zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność.

B.I.a.3 Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) substancji czynnej lub produktu pośredniego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 razy w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Zmniejszenie wielkości serii	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznej/immunologicznej substancji czynnej			II
d) Zwiększenie wielkości serii ponad 10 razy w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii		1, 2, 3, 4	IB

e) Skala dla biologicznej/immunologicznej substancji czynnej jest zwiększona/zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacji linii).	1, 2, 3, 4	IB
---	------------	----

Warunki

1. Wszelkie zmiany metod wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia skali, np. z zastosowania sprzętu o innej wielkości.
2. Wyniki badań dla co najmniej dwóch serii zgodnie ze specyfikacjami powinny być dostępne dla proponowanej wielkości serii.
3. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.
4. Zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu.
5. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.
6. Specyfikacje substancji czynnej/produktów pośrednich pozostają bez zmian.
7. Substancja czynna nie jest jałowa.
8. Aktualnie zatwierdzona wielkość serii nie została zatwierdzona jako zmiana typu IA.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Numery badanych serii o proponowanej wielkości serii.
3. Dane (w formacie tabeli porównawczej) z analizy przynajmniej jednej serii produkcyjnej substancji czynnej lub produktu pośredniego, zależnie od przypadku, wytwarzanych zarówno w aktualnie zatwierdzonej, jak i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch najbliższych pełnych serii produkcyjnych powinny być udostępniane na żądanie i zgłaszane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli wykraczają poza specyfikacje (wraz z proponowanym działaniem).
4. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej (i produktu pośredniego, jeśli dotyczy).
5. Deklaracja posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, że zmiany metod wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia serii, np. z zastosowania sprzętu o innej wielkości, że zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu, że zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością i że specyfikacje substancji czynnej/produktów pośrednich pozostają bez zmian.

B.I.a.4 Zmiany dotyczące badań lub limitów międzyoperacyjnych stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów międzyoperacyjnych	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie nowych badań i limitów międzyoperacyjnych	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Wykreślenie nieistotnego badania międzyoperacyjnego	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Poszerzenie zatwierdzonych limitów badań międzyoperacyjnych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			II
e) Wykreślenie badania międzyoperacyjnego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			II
f) Dodanie lub zastąpienie badania międzyoperacyjnego ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB

Warunki

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiana maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.

5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
6. Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych badań międzyoperacyjnych.
3. Szczegóły każdej nowej nefarmakopealnej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, w stosownych przypadkach.
4. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych (3 serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadnio inaczej) substancji czynnej dla wszystkich parametrów specyfikacji.
5. Uzasadnienie/ocena ryzyka dokonana przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, wykazujące, że parametr jest nieistotny.
6. Uzasadnienie ze strony posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, dotyczące nowych badań i limitów międzyoperacyjnych.

B.I.a.5 Zmiany dotyczące substancji czynnej sezonowej, pre-pandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie u ludzi	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zastąpienie szczepu (szczepów) w sezonowej, pre-pandemicznej lub pandemicznej szczepionce przeciwko grypie u ludzi			II

B.I.b) Kontrola substancji czynnej

B.I.b.1 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów substancji czynnej, materiału wyjściowego/produktu pośredniego/odczynnika używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji dla produktów leczniczych objętych oficjalnym zwolnieniem serii	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Wykreślenie parametru specyfikacji, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu końcowego			II
f) Zmiana poza zatwierdzonym zakresem limitów specyfikacji dla substancji czynnej			II
g) Poszerzenie zatwierdzonych limitów specyfikacji dla materiałów wyjściowych/produktów pośrednich, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu końcowego			II
h) Dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem substancji biologicznej lub immunologicznej) parametru specyfikacji ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Warunki

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiana maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.

3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).
7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji.
3. Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, w stosownych przypadkach.
4. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych (3 serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadnio inaczej) właściwej substancji dla wszystkich parametrów specyfikacji.
5. W stosownych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję czynną, zgodne z aktualną i proponowaną specyfikacją. Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
6. Uzasadnienie/ocena ryzyka dokonana przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, wykazujące, że parametr jest nieistotny.
7. Uzasadnienie ze strony posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, dotyczące nowego parametru specyfikacji i limitów.

B.I.b.2 Zmiana dotycząca procedury badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Wykreślenie procedury badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego, jeżeli alternatywna procedura badania została już zatwierdzona	7	1	IA
c) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie) odczynnika, niemające istotnego wpływu na ogólną jakość substancji czynnej	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Zmiana (zastąpienie) biologicznej/immunologicznej/immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej, np. mapowanie peptydów, mapowanie glikoprotein itd.			II
e) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie) substancji czynnej lub materiału wyjściowego/produktu pośredniego		1, 2	IB

Warunki

1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.
2. Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń.
3. Metoda analityczna nie powinna ulec zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub rodzaj metody).
4. Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
6. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną/immunologiczną.
7. Alternatywna procedura badania jest już zatwierdzona dla parametru specyfikacji i procedura ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany typu IA/IA(IN).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym opis metod analitycznych, streszczenie danych dotyczących walidacji, zmienione specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń (jeżeli dotyczy).
2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność aktualnego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej procedury badania.

B.I.c) System zamykania opakowania

B.I.c.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Skład jakościowy lub ilościowy	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Skład jakościowy lub ilościowy jałowych i niezamrożonych biologicznych/immunologicznych substancji czynnych			II
c) Substancje czynne ciekłe (niejałowe)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Warunki

1. Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości.
2. Rozpoczęto stosowne badania stabilności zgodnie z warunkami ICH, a stosowne parametry stabilności zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także, w momencie wdrażania zmiany, wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu trzech miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest jednak bardziej odporne niż istniejące opakowanie, dane dotyczące stabilności z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierzonego okresu przechowywania/okresu ponownego badania (wraz z proponowanym działaniem).
3. Wyklucza się jałowe, ciekłe i biologiczne/immunologiczne substancje czynne.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (np. dane porównawcze dotyczące przepuszczalności, np. dla O₂, CO₂, wilgoci), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny z właściwymi wymogami farmakopealnymi lub prawodawstwa Unii w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością.
3. W stosownych przypadkach należy dostarczyć dowód, że pomiędzy zawartością opakowania a materiałem opakowaniowym nie zachodzi interakcja (np. migracja składników proponowanego materiału do zawartości opakowania lub składników produktu do opakowania), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny ze stosownymi wymogami farmakopealnymi lub prawodawstwa Unii w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością.
4. Deklaracja posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, że rozpoczęto wymagane badania stabilności zgodnie z warunkami ICH (ze wskazaniem danego numeru serii) oraz, w stosownych przypadkach, że wnioskodawca dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).
5. Wyniki badań stabilności przeprowadzonych zgodnie z warunkami ICH, w zakresie stosownych parametrów stabilności, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierzonego okresu ponownego badania (wraz z proponowanym działaniem).
6. Porównanie aktualnych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy.

B.I.c.2 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów opakowania bezpośredniego substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Dodanie lub zastąpienie parametru specyfikacji ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB

Warunki

- Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II), chyba że została ona uprzednio oceniona i uzgodniona jako część działań następczych.
- Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania materiału opakowaniowego lub podczas przechowywania substancji czynnej.
- Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
- Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
- Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
- Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji.
- Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, w stosownych przypadkach.
- Dane z analizy dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów specyfikacji.
- Uzasadnienie/ocena ryzyka dokonana przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, wykazujące, że parametr jest nieistotny.
- Uzasadnienie ze strony posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub posiadacza ASMF, zależnie od przypadku, dotyczące nowego parametru specyfikacji i limitów.

B.I.c.3 Zmiana dotycząca procedury badania opakowania bezpośredniego substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna procedura	5	1	IA

Warunki

- Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.
- Metoda analityczna nie powinna ulec zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub rodzaj metody).
- Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
- Substancja czynna/produkt końcowy nie należą do substancji/produktów biologicznych/immunologicznych.
- Nadal istnieje procedura badania zarejestrowana dla parametru specyfikacji i procedura ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany typu IA/IA(IN).

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym opis metod analitycznych, streszczenie danych dotyczących walidacji.
- Wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność aktualnego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej procedury badania.

B.I.d) *Stabilność*

B.I.d.1 Zmiana dotycząca okresu ponownego badania/okresu przechowywania lub warunków przechowywania substancji czynnej, w przypadku braku w zatwierdzonej dokumentacji certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską obejmującego okres ponownego badania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Okres ponownego badania/okres przechowywania			
1. Skrócenie	1	1, 2, 3	IA
2. Wydłużenie okresu ponownego badania w oparciu o ekstrapolację danych dotyczących stabilności niezgodnych z wytycznymi ICH (*)			II
3. Wydłużenie okresu przechowywania biologicznej/immunologicznej substancji czynnej niezgodne z zatwierdzonym protokołem stabilności			II
4. Wydłużenie lub wprowadzenie okresu ponownego badania/okresu przechowywania na podstawie danych zbieranych w czasie rzeczywistym		1, 2, 3	IB
b) Warunki przechowywania			
1. Zmiana warunków przechowywania substancji czynnej na bardziej restrykcyjne	1	1, 2, 3	IA
2. Zmiana warunków przechowywania biologicznych/immunologicznych substancji czynnych, jeżeli badania stabilności nie zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem stabilności			II
3. Zmiana warunków przechowywania substancji czynnej		1, 2, 3	IB

Warunki

- Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych). Należy przedłożyć wyniki odpowiednich badań stabilności w czasie rzeczywistym, przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi stabilności, dla co najmniej dwóch (trzech dla biologicznych produktów leczniczych) serii pilotażowych lub serii produkcyjnych substancji czynnej w zatwierdzonym materiale opakowaniowym, z wymaganego okresu ponownego badania lub okresu przechowywania w wymaganych warunkach.
- Potwierdzenie, że badania stabilności zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem. Badania muszą wykazać, że nadal przestrzega się uzgodnionych stosownych specyfikacji.
- Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej.

(*) Uwaga: okres ponownego badania nie ma zastosowania do biologicznej/immunologicznej substancji czynnej.

B.I.e) *Przedział wartości parametrów*

B.I.e.1 Wprowadzenie nowego przedziału wartości parametrów lub rozszerzenie zatwierdzonego przedziału wartości parametrów dla substancji czynnej, dotyczącego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania substancji czynnej, w tym ewentualnych kontroli międzyoperacyjnych lub procedur badania		1, 2, 3	II
b) Procedury badania materiałów wyjściowych/odczynników/produktów pośrednich		1, 2, 3	II

Dokumentacja

- Przedział wartości parametrów powstał zgodnie ze stosownymi europejskimi i międzynarodowymi wytycznymi naukowymi. Wyniki badań rozwojowych dla produktu i procesu oraz analitycznych badań rozwojowych (należy zbadać np. interakcję różnych parametrów mieszczących się w przedziale wartości parametrów, w tym, zależnie od przypadku, przeprowadzić ocenę ryzyka i analizę wielozmienną) wykazujące, w stosownych przypadkach, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości substancji czynnej.
- Opis przedziału wartości parametrów w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, zależnie od przypadku) oraz proponowane zakresy.
- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).

B.I.e.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu, odnoszącego się do substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2	II

Dokumentacja

- Szczegółowy opis proponowanej zmiany.
- Protokół zarządzania zmianą odnoszący się do substancji czynnej.

B.I.e.3 Wykreślenie zatwierzonego protokołu zarządzania zmianą, odnoszącego się do substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA _{IN}

Warunki

- Wykreślenie zatwierzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani specyfikacji będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole.

Dokumentacja

- Uzasadnienie proponowanego wykreślenia.

B.II. PRODUKT KOŃCOWY**B.II.a) Opis i skład**

B.II.a.1 Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznaczeń, łącznie z zastąpieniem lub dodaniem farb używanych do oznaczeń produktu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznaczeń	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Zmiany w linii podziału/łamania służącej do podziału na równe dawki		1, 2, 3	IB

Warunki

- Specyfikacje produktu końcowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu przechowywania pozostają bez zmian (z wyjątkiem wyglądu).
- Farby muszą być zgodne ze stosownymi przepisami farmaceutycznymi.
- Linie podziału/łamania nie służą do podziału na równe dawki.

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, szczegółowe rysunki lub opis aktualnego i nowego wyglądu, a także zmienione informacje o produkcie.
- Próbki produktu końcowego, w stosownych przypadkach (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
- Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równoważność pod kątem właściwości i prawidłowego dawkowania.

B.II.a.2 Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Tabletki, kapsułki, czopki i czopki dopochwowe o natychmiastowym uwalnianiu	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Postacie farmaceutyczne odporne na działanie soku trawiennoego lub o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletki wytłaczane, przeznaczone do podziału na równe dawki		1, 2, 3, 4, 5	IB

Warunki

1. Profil uwalniania zmienionego produktu jest porównywalny do poprzedniego. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których badanie uwalniania może być niemożliwe, należy podać czas rozpadu nowego produktu w porównaniu z poprzednim.
2. Specyfikacje produktu przy zwolnieniu i na zakończeniu okresu przechowywania pozostają bez zmian (z wyjątkiem rozmiaru).
3. Skład jakościowy i ilościowy oraz średnia masa pozostają bez zmian.
4. Zmiana nie dotyczy tabletki wytłaczanej przeznaczonej do podziału na równe dawki.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, szczegółowe rysunki aktualnych i nowych kształtów lub wymiarów, a także zmienione informacje o produkcie.
2. Porównywalne dane dotyczące uwalniania dla co najmniej jednej serii pilotażowej o aktualnych i proponowanych wymiarach (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej, zob. stosowne [dotyczące produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych] wytyczne na temat biodostępności). Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
3. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi (dotyczącymi produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych) wytycznymi na temat biodostępności.
4. Próbkę produktu końcowego, w stosownych przypadkach (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
5. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równoważność pod kątem właściwości i prawidłowości dawkowania.

B.II.a.3 Zmiany w składzie (substancjach pomocniczych) produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiany w składnikach środków aromatyzujących lub barwiących			
1. Dodanie, wykreślenie lub zastąpienie	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Zwiększenie lub zmniejszenie	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze do stosowania doustnego, w których środek barwiący lub aromatyzujący mają znaczenie dla ich przyswajania przez docelowy gatunek zwierząt			II
b) Inne substancje pomocnicze			
1. Jakiegokolwiek niewielkie zmiany składu ilościowego produktu końcowego względem substancji pomocniczych	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Zmiany jakościowe lub ilościowe w co najmniej jednej substancji pomocniczej, które mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu leczniczego			II
3. Zmiana związania z produktem biologicznym/immunologicznym			II
4. Jakiegokolwiek nowa substancja pomocnicza zawierająca materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wymagająca oceny danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka w zakresie TSE			II

5. Zmiana poparta badaniem biorównoważności			II
6. Zastąpienie jednej substancji pomocniczej porównywalną substancją pomocniczą o tych samych właściwościach funkcjonalnych i na podobnym poziomie		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Warunki

- Nie występuje zmiana właściwości funkcjonalnych postaci farmaceutycznej, np. czasu rozpadu lub profilu uwalniania.
- Wszelkie niewielkie zmiany w postaci dokonane celem zachowania całkowitej wagi powinny dotyczyć substancji pomocniczej, która w danej chwili stanowi większą część postaci produktu końcowego.
- Specyfikacja produktu końcowego została uaktualniona jedynie pod kątem wyglądu/zapachu/smaku oraz, w stosownych przypadkach, wykreślenia badania tożsamości.
- Rozpoczęto badania stabilności zgodnie z warunkami ICH (łącznie ze wskazaniem numerów serii), a stosowne parametry stabilności zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych; wnioskodawca dysponuje także zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu trzech miesięcy (w momencie wdrażania – dla zmian typu IA i w momencie zawiadomienia – dla zmian typu IB), a profil stabilności jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem). Ponadto, w stosownych przypadkach należy przeprowadzić badanie fotostabilności.
- Jakiegokolwiek nowe zaproponowane składniki muszą być zgodne ze stosownymi dyrektywami (np. z dyrektywą 94/36/WE i 2008/128/WE sprawie barwników używanych w środkach spożywczych i z dyrektywą 88/388/EWG w sprawie środków aromatyzujących).
- Nowy składnik nie może zawierać materiałów pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, co do których wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodności z aktualnymi „Wytycznymi dotyczącymi minimalizacji ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze”.
- Zmiana nie dotyczy zróżnicowania dawek i nie wpływa niekorzystnie na akceptowalność smaku preparatów pediatrycznych.
- Profil uwalniania nowego produktu ustalony w oparciu o co najmniej dwie serie pilotażowe jest porównywalny z poprzednim (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej, zob. stosowne [dotyczące produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych] wytyczne na temat biodostępności). W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których badanie uwalniania może być niewykonalne, czas rozpadu nowego produktu jest porównywalny z poprzednim.
- Zmiana nie wynika z kwestii stabilności i nie powinna powodować obaw co do bezpieczeństwa, np. zróżnicowanie dawek.
- Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, metoda identyfikacji każdego nowego barwnika, jeśli dotyczy, a także zmienione informacje o produkcie.
- Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania stabilności zgodnie z warunkami ICH (ze wskazaniem danego numeru serii) oraz, w stosownych przypadkach, że wnioskodawca dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).
- Wyniki badań stabilności przeprowadzonych zgodnie z warunkami ICH, w zakresie stosownych parametrów stabilności, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).
- Próbka nowego produktu, w stosownych przypadkach (zob. Wytyczne dla wnioskodawców, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
- Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie każdego nowego składnika pochodzenia zwierzęcego obciążonego ryzykiem TSE lub, w stosownych przypadkach, dokumentacja dowodząca, że to konkretne źródło materiału obciążonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z „Wytycznymi dotyczącymi minimalizacji ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze”. Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie.

W procedurze scentralizowanej informacje te należy włączyć do uaktualnionej tabeli TSE, część A (oraz B, jeżeli dotyczy).

6. Dane wykazujące, że nowa substancja pomocnicza nie zakłóca działania opisanych w specyfikacji metod badania produktu końcowego, w stosownych przypadkach.
7. Uzasadnienie zmiany/wyboru substancji pomocniczych itp. musi być poparte odpowiednimi danymi z zakresu rozwoju leków (w tym, w stosownych przypadkach, w zakresie stabilności i konserwacji drobnoustrojowej)
8. W przypadku postaci stałych, dane porównawcze dotyczące profilu uwalniania dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu końcowego o nowym i starym składzie. Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
9. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowej analizy biorównoważności zgodnie z aktualnymi „Wytycznymi na temat badania biodostępności i biorównoważności” (*Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*).
10. W przypadku produktów leczniczych stosowanych u zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, należy dowieść, że substancja pomocnicza została sklasyfikowana zgodnie z art. 14 ust. 2 lit. c) rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylającego rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniającego dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady, lub, w przeciwnym razie, należy uzasadnić, że substancja pomocnicza nie jest aktywna farmakologicznie w dawce podawanej docelowemu zwierzęciu.

B.II.a.4 Zmiana dotycząca wagi powłoczki postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego lub wagi otoczki kapsułek	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Postać farmaceutyczna stała do stosowania doustnego	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Postaci farmaceutyczne odporne na działanie soku żołądkowego, o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu, w których powłoczka ma zasadnicze znaczenie dla mechanizmu uwalniania.			II

Warunki

1. Profil uwalniania nowego produktu ustalony w oparciu o co najmniej dwie serie pilotażowe jest porównywalny z poprzednim. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których badanie uwalniania może być niemożliwe, czas rozpadu nowego produktu jest porównywalny z poprzednim.
2. Powłoczka nie jest zasadniczym czynnikiem mechanizmu uwalniania.
3. Specyfikacja produktu końcowego została uaktualniona jedynie pod kątem wagi i wymiarów, jeśli dotyczy.
4. Rozpoczęto badania stabilności zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub produkcyjnych, a wnioskodawca dysponuje w momencie wdrażania zmiany zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy; ponadto otrzymano zapewnienie, że badania zostaną ukończone. Dane muszą zostać niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania stabilności zgodnie z warunkami ICH (ze wskazaniem danego numeru serii) oraz, w stosownych przypadkach, że wnioskodawca dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem). Ponadto, w stosownych przypadkach należy przeprowadzić badanie fotostabilności.

B.II.a.5 Zmiana dotycząca stężenia jednodawkowego, w przeliczeniu na pacjenta, produktu leczniczego do stosowania pozajelitowego, gdzie ilość substancji czynnej na jednostkę dawki (tj. moc) pozostaje bez zmian	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
B.II.a.6 Wykreślenie pojemnika rozpuszczalnika/ rozcieńczalnika z opakowania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2	IB

Dokumentacja

1. Uzasadnienie wykreślenia, w tym oświadczenie dotyczące alternatywnych sposobów otrzymywania rozpuszczalnika/rozcienceczalnika, tak aby zapewnić bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego.
2. Zmienione informacje o produkcie.

B.II.b) Wytwarzanie

B.II.b.1 Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla części lub całości procesu wytwarzania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Miejsce pakowania wtórnego	1, 2	1,3, 8	IA _{IN}
b) Miejsce pakowania podstawowego	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Miejsce, w którym odbywają się wszelkie operacje wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania wtórnego dla biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych			II
d) Miejsce wymagające inspekcji początkowej lub inspekcji pod kątem konkretnego produktu			II
e) Miejsce, w którym odbywają się wszelkie operacje wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, pakowania podstawowego i wtórnego dla produktów leczniczych niejałowych		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Miejsce, w którym odbywają się wszelkie operacje wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania wtórnego, dla produktów leczniczych jałowych przy zastosowaniu metody aseptycznej, z wyłączeniem biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Warunki

- Przeprowadzona w ciągu ostatnich trzech lat inspekcja, która dała zadowalające rezultaty, dokonana przez służby inspekcji jednego z państw członkowskich EOG lub państwo, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu dobrej praktyki wytwarzania.
- Zakład uzyskał stosowne pozwolenie (na wytwarzanie konkretnej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu).
- Przedmiotowy produkt nie jest produktem jałowym.
- Istnieje program walidacji lub też walidacja wytwarzania w nowym zakładzie została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych, np. w odniesieniu do zawiesin i emulsji, jeśli dotyczy.
- Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.

Dokumentacja

- Należy dowieść, że proponowany zakład posiada stosowne pozwolenie na wytwarzanie przedmiotowej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu, tzn.:

Odnośnie do miejsca wytwarzania w EOG, kopia aktualnego pozwolenia na wytwarzanie. Wystarczy odsyłać do bazy danych EudraGMP, kiedy jej wersja ogólnodostępna będzie operacyjna.

Odnośnie do miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu dobrej praktyki wytwarzania, certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich trzech lat przez właściwy organ.

Odnośnie do zakładu poza EOG, w państwie, w którym nie obowiązuje taka umowa o wzajemnym uznawaniu, certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich trzech lat przez służby inspekcji jednego z państw członkowskich EOG. Wystarczy odsyłać do bazy danych EudraGMP, kiedy jej wersja ogólnodostępna będzie operacyjna.

- Należy podać, w stosownych przypadkach, numery serii, odpowiednią wielkość serii i datę produkcji serii (33) zastosowanych w badaniu walidacyjnym, dane dotyczące walidacji lub protokół walidacji (program), który zostanie przedłożony.
- Formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać aktualnych oraz proponowanych wytwórców produktu końcowego, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku (część IA).
- W stosownych przypadkach, kopia zatwierdzonych specyfikacji w momencie zwalniania i na zakończenie okresu przechowywania.
- Dane dotyczące analizy serii dla jednej serii produkcyjnej i dwóch serii pilotażowych symulujących proces wytwarzania (lub dla dwóch serii produkcyjnych) oraz dane porównawcze dotyczące przynajmniej ostatnich trzech serii z poprzedniego miejsca; dane dotyczące najbliższych dwóch serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli poza specyfikacjami (wraz z proponowanym działaniem).

6. W przypadku postaci półstałych i ciekłych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej, odpowiednie dane dotyczące walidacji, w tym obraz mikroskopowy rozmieszczenia przestrzennego cząstek i morfologia.
7. (i) Jeżeli w nowym miejscu wytwarzania stosuje się substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej w zakładzie za zwolnienie serii, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania odnośnie do materiałów wyjściowych, przyjętych przez Unię.
- (ii) Ponadto, jeżeli nowe miejsce wytwarzania znajduje się w EOG i stosuje się w nim substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej nowego miejsca wytwarzania, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania odnośnie do materiałów wyjściowych, przyjętych przez Unię.
8. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
9. Jeżeli miejsce wytwarzania nie jest jednocześnie miejscem pakowania podstawowego, należy określić i zwalidować warunki transportu i przechowywania produktu luzem.

Uwagi: W przypadku zmiany miejsca wytwarzania lub nowego miejsca wytwarzania w państwie spoza EOG, z którym UE nie zawarła umowy o wzajemnym uznawaniu dobrej praktyki wytwarzania, posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinni skonsultować się z właściwymi organami przed złożeniem zawiadomienia oraz dostarczyć informacje o jakiegokolwiek uprzedniej inspekcji EOG w ciągu ostatnich 2-3 lat lub o planowanych inspekcjach EOG, z podaniem dat inspekcji, kategorii produktu poddanego inspekcji, organu nadzoru i innych istotnych informacji. Działania te ułatwią, w stosownych przypadkach, organizację inspekcji w zakresie dobrej praktyki wytwarzania przez służby inspekcji jednego z państw członkowskich.

Deklaracje osoby wykwalifikowanej w odniesieniu do substancji czynnych

Posiadacze pozwolenia na wytwarzanie są zobowiązani do stosowania jako materiałów wyjściowych wyłącznie substancji czynnych wytworzonych zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania, w związku z czym każdy posiadacz pozwolenia na wytwarzanie stosujący substancję czynną jako materiał wyjściowy powinien wydać stosowną deklarację. Ponadto, jako że osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację serii bierze pełną odpowiedzialność za każdą serię, powinna ona złożyć dodatkową deklarację, w przypadku gdy miejsce zwolnienia serii nie jest tożsame z powyższym.

Często jednak występuje tylko jeden posiadacz pozwolenia na wytwarzanie, a więc wymagana jest tylko jedna deklaracja. Jeżeli jednak występuje więcej niż jeden posiadacz pozwolenia na wytwarzanie, nie ma potrzeby składania kilku deklaracji, dopuszcza się składanie jednej deklaracji podpisanej przez jedną osobę wykwalifikowaną, pod warunkiem, że:

z deklaracji wynika wyraźnie, że jest podpisana w imieniu wszystkich zaangażowanych osób wykwalifikowanych.

Ustalenia te opierają się na umowie technicznej opisanej w rozdziale 7 wytycznych w zakresie dobrej praktyki wytwarzania, natomiast osoba wykwalifikowana wydająca deklarację jest wskazaną w tej umowie osobą odpowiedzialną za zgodność wytwórcy substancji czynnej z zasadami dobrej praktyki wytwarzania. Uwaga: Ustalenia te podlegają inspekcji przez właściwe organy.

Wnioskodawcom przypominają się, że posiadacz pozwolenia na wytwarzanie ma do swojej dyspozycji usługi osoby wykwalifikowanej mającej siedzibę w EOG, zgodnie z art. 41 dyrektywy 2001/83/WE i art. 45 dyrektywy 2001/82/WE. W związku z tym deklaracje pracowników zatrudnionych przez wytwórców w państwach trzecich, łącznie z państwami, w których obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu, nie są akceptowane.

Zgodnie z art. 46a ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE i art. 50a ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE wytwarzanie obejmuje całkowite lub częściowe wytwarzanie, przywóz, podział, pakowanie lub prezentację przed włączeniem do produktu leczniczego, włączając ponowne pakowanie lub ponowne etykietowanie, przeprowadzane przez dystrybutora.

Nie wymaga się deklaracji w odniesieniu do krwi lub składników krwi, podlegających wymogom dyrektywy 2002/98/WE.

B.II.b.2 Zmiana w ustaleniach dotyczących zwolnienia serii oraz badania kontroli jakości produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zastąpienie lub dodanie miejsca, w którym odbywa się kontrola/badanie serii	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Zastąpienie lub dodanie wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii			
1. Z wyłączeniem kontroli/badania serii	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Łącznie z kontrolą/badaniem serii	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Łącznie z kontrolą/badaniem serii w odniesieniu do produktu biologicznego/immunologicznego, przy czym jedną z metod badania stosowaną w tym zakładzie jest metoda biologiczna/immunologiczna/immunochemiczna			II

Warunki

1. Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii musi mieć siedzibę w EOG.
2. Zakład posiada odpowiednie pozwolenie.
3. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.
4. Przenoszenie metod ze starego miejsca na nowe zakończyło się pomyślnie.

Dokumentacja

1. Odnośnie do miejsca w EOG: Należy załączyć kopię pozwolenia (pozwoleń) na wytwarzanie lub, w przypadku gdy takie nie istnieją, certyfikat zgodności z zasadami dobrej praktyki wytwarzania wydany w ciągu ostatnich trzech lat przez właściwe organy.

Odnośnie do miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu dobrej praktyki wytwarzania, należy przedstawić certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich trzech lat przez właściwy organ. W przypadku braku takiej umowy należy przedstawić certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich trzech lat przez właściwy organ UE/EOG.

2. Formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać aktualnych oraz proponowanych wytwórców produktu końcowego, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku (część IA).
3. Wyłącznie w przypadku procedury scentralizowanej należy podać dane nowej osoby wyznaczonej do kontaktów w EOG odnośnie do wad produktu i jego wycofania ze sprzedaży.
4. Deklaracja osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii powinna zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zob. nota pod zmianą nr B.II.b.1.
5. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcie.

B.II.b.3 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielka zmiana w procesie wytwarzania postaci farmaceutycznej stałej o natychmiastowym uwalnianiu lub roztworów do stosowania doustnego	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Istotne zmiany w procesie wytwarzania, które mogą mieć znaczny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego			II
c) Produkt jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym i zmiana wymaga oceny porównywalności			II
d) Wprowadzenie niestandardowej metody sterylizacji końcowej			II
e) Wprowadzenie lub zwiększenie nadwyżki wsadu stosowanego przy wytwarzaniu substancji czynnej			II
f) Niewielka zmiana w procesie wytwarzania zawiesiny wodnej do stosowania doustnego		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Warunki

1. Nie występuje zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych ani we właściwościach fizykochemicznych.
2. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym ani produktem leczniczym roślinnym.
3. Zasady wytwarzania, w tym poszczególne etapy wytwarzania, np. przetwarzanie produktów pośrednich, pozostają bez zmian; nie występują zmiany w rozpuszczalniku stosowanym podczas procesu wytwarzania.
4. Aktualnie zarejestrowany proces musi podlegać stosownym kontrolom międzyoperacyjnym, co do których nie są wymagane żadne zmiany (rozszerzenie lub wykreślenie limitów).
5. Specyfikacje produktu końcowego pozostają bez zmian.
6. Nowy proces musi prowadzić do wytworzenia produktu identycznego pod kątem wszystkich aspektów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.
7. Rozpoczęto odpowiednie badania stabilności zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, a wnioskodawca dysponuje danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy. Należy złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwemu organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym bezpośrednie porównanie aktualnego i nowego procesu.

2. W przypadku postaci półstałych i ciekłych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej, odpowiednia walidacja zmiany, w tym obraz mikroskopowy cząstek w celu wykrycia widocznych zmian w morfologii oraz dane porównawcze dotyczące rozmieszczenia cząstek za pomocą odpowiedniej metody.
3. W przypadku postaci stałych: dane dotyczące profilu uwalniania dla jednej reprezentatywnej serii produkcyjnej i dane porównawcze dotyczące trzech ostatnich serii z poprzedniego procesu; dane dotyczące najbliższych dwóch pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone jeżeli poza specyfikacjami (wraz z proponowanym działaniem). Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
4. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi (dotyczącymi produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych) wytycznymi ma temat biodostępności.
5. W przypadku zmiany w procesie sterylizacji należy dostarczyć dane dotyczące walidacji.
6. Kopia zatwierdzonych specyfikacji przy zwalnianiu i na zakończenie okresu przechowywania.
7. Dane (w formie tabeli porównawczej) z analizy przynajmniej jednej serii wytwarzanej zarówno według aktualnie zatwierdzonego, jak i proponowanego procesu. Dane dotyczące dwóch najbliższych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli poza specyfikacjami (wraz z proponowanym działaniem).
8. Deklaracja o rozpoczęciu odpowiednich badań stabilności zgodnie z warunkami ICH (łącznie ze wskazaniem odpowiednich numerów serii), oraz o ocenie stosownych parametrów stabilności dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej; wnioskodawca dysponuje także w momencie zawiadomienia zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu trzech miesięcy, a profil stabilności jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwemu organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).

B.II.b.4 Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zwiększenie wielkości serii o maksymalnie 10 razy w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Zmniejszenie maksymalnie 10 razy	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego			II
d) Zmiana dotyczy wszystkich innych postaci farmaceutycznych wytwarzanych w złożonych procesach wytwarzania			II
e) Zwiększenie wielkości serii ponad 10 razy w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii do natychmiastowego zwolnienia		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Skala dla biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego jest zwiększona/zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacji linii)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Warunki

1. Zmiana nie wpływa na odtwarzalność ani na konsystencję produktu.
2. Zmiana dotyczy standardowych postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego o natychmiastowym uwalnianiu lub niejałowych ciekłych postaci farmaceutycznych.
3. Wszelkie zmiany w metodzie wytwarzania lub w kontrolach międzyoperacyjnych wynikają wyłącznie ze zmiany wielkości serii, np. z zastosowania sprzętu o innej wielkości.
4. Istnieje program walidacji lub też walidacja wytwarzania została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych o proponowanej nowej wielkości serii, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.
5. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.
6. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwane zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.
7. Aktualnie zatwierdzona wielkość serii nie została zatwierdzona jako zmiana typu IA.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).

2. Dane (w formacie tabeli porównawczej) z analizy przynajmniej jednej serii wytwarzanej zarówno według wielkości aktualnie zatwierdzonej, jak i proponowanej. Dane dotyczące dwóch najbliższych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli wykraczają poza specyfikacje (wraz z proponowanym środkiem zaradczym).
3. Kopia zatwierdzonych specyfikacji przy zwalnianiu i na zakończenie okresu przechowywania.
4. Należy podać, w stosownych przypadkach, numery serii, odpowiednią wielkość serii i datę produkcji serii (≥ 3) zastosowanych w badaniu walidacyjnym lub protokół walidacji (program), który zostanie przedłożony.
5. Należy podać wyniki walidacji.
6. Wyniki badań stabilności przeprowadzonych zgodnie z warunkami ICH, w zakresie stosownych parametrów stabilności, dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli poza specyfikacjami lub prawdopodobnie poza specyfikacjami na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem). W przypadku produktów biologicznych/immunologicznych należy złożyć deklarację, że ocena porównywalności nie jest wymagana.

B.II.b.5 Zmiany dotyczące badań międzyoperacyjnych lub limitów stosowanych w procesie wytwarzania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów międzyoperacyjnych	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie nowych badań i limitów	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Wykreślenie nieistotnego badania międzyoperacyjnego	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Wykreślenie badania międzyoperacyjnego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
e) Poszerzenie zatwierdzonych limitów kontroli międzyoperacyjnych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
f) Dodanie lub zastąpienie badania międzyoperacyjnego ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Warunki

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania nie ulega zmianie, albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
6. Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych badań i limitów międzyoperacyjnych.
3. Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, w stosownych przypadkach.
4. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych (3 serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) produktu końcowego dla wszystkich parametrów specyfikacji.
5. W stosownych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej jednej serii pilotażowej wytworzonej przy zastosowaniu aktualnych i proponowanych badań międzyoperacyjnych. Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
6. Uzasadnienie/ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny.
7. Uzasadnienie nowych badań i limitów międzyoperacyjnych.

B.II.c) *Kontrola substancji pomocniczych*

B.II.c.1 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów specyfikacji substancji pomocniczej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Zmiana poza zatwierdzonymi limitami specyfikacji			II
e) Wykreślenie parametru specyfikacji, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
f) Dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru specyfikacji ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Warunki

- Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
- Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiana maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
- Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
- Procedura badania nie ulega zmianie, albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
- Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
- Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).
- Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego.

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
- Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji.
- Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, w stosownych przypadkach.
- Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla biologicznych substancji pomocniczych) substancji pomocniczej dla wszystkich parametrów specyfikacji.
- W stosownych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję pomocniczą, zgodne z aktualną i proponowaną specyfikacją. Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
- Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi (dotyczącymi produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych) wytycznymi na temat biodostępności.
- Uzasadnienie/ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny.
- Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów.

B.II.c.2 Zmiana dotycząca procedury badania substancji pomocniczej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna procedura	5	1	IA
c) Zastąpienie biologicznej/immunologicznej/immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego			II

d) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)		1, 2	IB
--	--	-------------	-----------

Warunki

- Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.
- Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń.
- Metoda analityczna nie powinna ulec zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub rodzaj metody).
- Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).
- Alternatywna procedura badania jest już zatwierdzona dla parametru specyfikacji i procedura ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany typu IA/IA(IN).

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym opis metod analitycznych, streszczenie danych dotyczących walidacji, zmienne specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń (jeżeli dotyczy).
- Wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność aktualnego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej procedury badania.

B.II.c.3 Zmiana dotycząca źródła substancji pomocniczej lub odczynnika obciążonego ryzykiem TSE	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Z materiału obciążonego ryzykiem TSE na materiał pochodzenia roślinnego lub materiał syntetyczny			
1. Dla substancji pomocniczych lub odczynników niewykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej/immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego	1	1	IA
2. Dla substancji pomocniczych lub odczynników wykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej/immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego		1, 2	IB
b) Zmiana lub wprowadzenie materiału obciążonego ryzykiem TSE lub zastąpienie jednego materiału obciążonego ryzykiem TSE innym materiałem, nieobjętym certyfikatem zgodności w zakresie TSE			II

Warunki

- Specyfikacje substancji pomocniczej i produktu końcowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu przechowywania pozostają bez zmian.

Dokumentacja

- Deklaracja wytwórcy lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu materiału, iż jest to materiał pochodzenia wyłącznie roślinnego lub materiał syntetyczny.
- Badanie równoważności materiałów oraz wpływ na wytwarzanie materiału końcowego i wpływ na zachowanie materiału (np. charakterystyka rozpuszczania) produktu końcowego.

B.II.c.4 Zmiana dotycząca sposobu syntezy lub odzyskiwania niefarmakopelnej substancji pomocniczej (jeżeli opisana jest w dokumentacji)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielka zmiana w sposobie syntezy lub odzyskiwania niefarmakopelnej substancji pomocniczej	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Wpływ na specyfikacje lub zmiana fizykochemicznych właściwości substancji pomocniczej, która może wpłynąć na jakość produktu końcowego			II
c) Substancja pomocnicza należy do substancji biologicznych/immunologicznych			II

Warunki

1. Droga syntezy i specyfikacje są identyczne, a jakościowy i ilościowy profil zanieczyszczeń (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że ich zawartość jest kontrolowana zgodnie z limitami w (V)ICH), a także właściwości fizykochemiczne pozostają bez zmian.
2. Wyklucza się adiuwanty.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) substancji pomocniczej wytworzonej zgodnie ze starym i nowym procesem.
3. W stosownych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej). Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
4. Kopia zatwierdzonych i nowych (jeżeli dotyczy) specyfikacji substancji pomocniczej.

B.II.d) *Kontrola produktu końcowego*

B.II.d.1 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów specyfikacji produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Zawężenie limitów specyfikacji dla produktów leczniczych objętych oficjalnym zwolnieniem serii	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Zmiana poza zatwierdzonymi limitami specyfikacji			II
f) Wykreślenie parametru specyfikacji, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
g) Dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru specyfikacji ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Warunki

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiana maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego.
7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji.
3. Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, w stosownych przypadkach.

4. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych (3 serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadnio-
no inaczej) produktu końcowego dla wszystkich parametrów specyfikacji.
5. W stosownych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej jednej se-
rii pilotażowej, zgodne z aktualną i proponowaną specyfikacją. Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne
są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
6. Uzasadnienie/ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny.
7. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów.

B.II.d.2 Zmiana dotycząca procedury badania dla produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna metoda	4	1	IA
c) Zastąpienie biologicznej/immunologicznej/immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego			II
d) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)		1, 2	IB

Warunki

1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualnio-
na procedura badania jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.
2. Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczysz-
czeń.
3. Metoda analityczna nie powinna ulec zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj
kolumny lub rodzaj metody).
4. Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy uży-
ciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla
produktów weterynaryjnych), w tym opis metod analitycznych, streszczenie danych dotyczących walidacji, zmienio-
ne specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń (jeżeli dotyczy).
2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równo-
ważności aktualnego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej pro-
cedury badania.

B.II.d.3 Zmiany związane z wprowadzeniem zwalniania w czasie rzeczywistym lub zwalniania parametrycznego w procesie wytwarzania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II

Dokumentacja

B.II.e) System zamykania opakowania

B.II.e.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Skład jakościowy i ilościowy			
1. Postać farmaceutyczna stała	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Postać farmaceutyczna półstała i niejałowa po- stać farmaceutyczna ciekła		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Jałowe produkty lecznicze i biologiczne/immu- nologiczne produkty lecznicze			II
4. Zmiana dotyczy opakowania zapewniającego mniejszą ochronę, przy czym występują zmiany powiązane dotyczące warunków przechowy- wania lub skrócenia okresu przechowywania			II

b) Typ opakowania			
1. Postać farmaceutyczna stała, półstała i niejałowa postać farmaceutyczna ciekła		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Jałowe produkty lecznicze i biologiczne/immu- nologiczne produkty lecznicze			II

Warunki

- Zmiana dotyczy tego samego rodzaju opakowania/pojemnika (np. blistry na blistry).
- Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości.
- Rozpoczęto stosowne badania stabilności zgodnie z warunkami ICH, a stosowne parametry stabilności zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także, w momencie wdrażania zmiany, wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu trzech miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest jednak bardziej odporne niż istniejące opakowanie, np. grubsze blistry, dane dotyczące stabilności z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku specyfikacji zewnętrznych lub ewentualnych specyfikacji zewnętrznych na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcie.
- Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (dane porównawcze dotyczące przepuszczalności, np. dla O₂, CO₂, wilgoci).
- W stosownych przypadkach należy dostarczyć dowód, że pomiędzy zawartością opakowania a materiałem opakowaniowym nie zachodzi interakcja (np. migracja składników proponowanego materiału do zawartości opakowania lub składników produktu do opakowania), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny z odpowiednimi wymogami farmakopei lub prawodawstwa wspólnotowego w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością.
- Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania stabilności zgodnie z warunkami ICH (ze wskazaniem danego numeru serii) oraz, w stosownych przypadkach, że wnioskodawca dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku specyfikacji zewnętrznych lub ewentualnych specyfikacji zewnętrznych na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).
- Wyniki badań stabilności przeprowadzonych zgodnie z warunkami ICH, w zakresie stosownych parametrów stabilności, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku specyfikacji zewnętrznych lub ewentualnych specyfikacji zewnętrznych na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).
- Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy.
- Próbki nowego opakowania/zamknięcia, jeżeli dotyczy (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich/EMEA).

Uwaga: Wnioskodawcom zgodnie z pkt B.II.e.1.b) przypomina się, że wszelkie zmiany prowadzące do „nowej postaci farmaceutycznej” wymagają złożenia wniosku o rozszerzenie.

B.II.e.2 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów opakowania bezpośredniego produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Dodanie lub zastąpienie parametru specyfikacji ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB

Warunki

- Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
- Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwane zdarzenia podczas procesu wytwarzania.
- Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
- Procedura badania nie ulega zmianie albo zmianą w procedurze badania są niewielkie.

5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji.
3. Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, w stosownych przypadkach.
4. Dane z analizy dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów specyfikacji.
5. Uzasadnienie/ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny.
6. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów.

B.II.e.3 Zmiana dotycząca procedury badania opakowania bezpośredniego produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna procedura	5	1	IA

Warunki

1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.
2. Metoda analityczna nie powinna ulec zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub rodzaj metody).
3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
4. Substancja czynna/produkt końcowy nie należą do substancji/produktów biologicznych/immunologicznych.
5. Alternatywna procedura badania jest już zatwierdzona dla parametru specyfikacji i procedura ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany typu IA/IA(IN).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym opis metod analitycznych, streszczenie danych dotyczących walidacji.
2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważności aktualnego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej procedury badania.

B.II.e.4 Zmiana dotycząca kształtu lub wymiarów opakowania lub zamknięcia (opakowanie bezpośrednie)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niejałowe produkty lecznicze	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Zmiana w kształcie lub wymiarach dotyczy podstawowego składnika materiału opakowaniowego, która może mieć istotny wpływ na dostarczanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub stabilność produktu końcowego			II
c) Jałowe produkty lecznicze		1, 2, 3, 4	IB

Warunki

1. Brak zmian w jakościowym lub ilościowym składzie opakowania.
2. Zmiana nie dotyczy podstawowego składnika materiału opakowania, który ma wpływ na dostarczanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub stabilność produktu końcowego.
3. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, rozpoczęto badania stabilności zgodnie ze stosownymi wytycznymi, a stosowne parametry stabilności zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych (trzech dla biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych) lub jednej serii produkcyjnej, a także wnioskodawca dysponuje danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy (sześciu dla biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych). Należy złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku specyfikacji zewnętrznych lub ewentualnych specyfikacji zewnętrznych na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, opis, szczegółowe rysunki i skład materiału pojemnika lub materiału zamknięcia, a także zmienione informacje o produkcji.
2. Próbki nowego opakowania/zamknięcia, jeżeli dotyczy (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
3. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo przeprowadzono ponowną walidację. Należy wskazać numery serii użytych w ponownych badaniach walidacyjnych, jeżeli dotyczy.
4. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania stabilności zgodnie z warunkami ICH (ze wskazaniem danych numerów serii) oraz, w stosownych przypadkach, że wnioskodawca dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności w momencie wdrażania zmiany, dla zawiadomienia o zmianie typu IA, lub w momencie składania wniosku, dla zawiadomienia o zmianie typu IB, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku specyfikacji zewnętrznych lub ewentualnych specyfikacji zewnętrznych na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania (wraz z proponowanym działaniem).

B.II.e.5 Zmiana dotycząca wielkości opakowania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana w liczbie jednostek (np. tabletek, ampułek itd.) w opakowaniu			
1. Zmiana mieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Zmiana niemiszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań		1, 2, 3	IB
b) Wykreślenie wielkości opakowania	3	1, 2	IA
c) Zmiana w wadze napełnienia/objętości napełnienia jałowych, wielodawkowych (lub jednodawkowych, w przeliczeniu na pacjenta) produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego oraz biologicznych/immunologicznych wielodawkowych produktów leczniczych do stosowania pozajelitowego			II
d) Zmiana w wadze napełnienia/objętości napełnienia innych produktów leczniczych niż wielodawkowe (lub jednodawkowe, w przeliczeniu na pacjenta) produkty lecznicze do stosowania pozajelitowego		1, 2, 3	IB

Warunki

1. Nowa wielkość opakowania powinna być spójna z dawkowaniem i czasem trwania leczenia zatwierdzonymi w charakterystyce produktu leczniczego.
2. Materiał opakowania podstawowego pozostaje bez zmian.
3. Pozostałe rodzaje opakowania produktu muszą być dostosowane do instrukcji dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcji.
2. Uzasadnienie dla nowej/zachowanej wielkości opakowania wykazujące, że nowa/zachowana wielkość opakowania jest spójna z instrukcjami dotyczącymi dawkowania i okresu stosowania zatwierdzonymi w charakterystyce produktu leczniczego.
3. Deklaracja, że badania stabilności zostaną przeprowadzone zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla produktów, dla których zmiana może mieć wpływ na parametry stabilności. Dane należy dostarczyć tylko w przypadku specyfikacji zewnętrznych (wraz z proponowanym działaniem).

Uwaga: Wnioskodawcom zgodnie z pkt B.II.e.5.c) oraz d) przypomina się, że wszelkie zmiany w „mocy” produktu leczniczego wymagają złożenia wniosku o rozszerzenie.

B.II.e.6 Zmiana dotycząca dowolnego składnika (podstawowego) materiału opakowaniowego, który nie ma kontaktu z postacią produktu końcowego (np. kolor kapsli, kolor obwódek na ampułkach, zmiana osłonki igły (inny rodzaj tworzywa sztucznego))	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana wpływająca na informacje o produkcie	1	1	IA _{IN}
b) Zmiana niewpływająca na informacje o produkcie	1	1	IA

Warunki

1. Zmiana nie dotyczy składnika materiału opakowania, który ma wpływ na dostarczanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub stabilność produktu końcowego.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcie.

B.II.e.7 Zmiana dotycząca dostawcy wyrobu opakowaniowego lub jego składnika (jeżeli wymienione w dokumentacji)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wykreślenie dostawcy	1	1	IA
b) Zastąpienie lub dodanie dostawcy	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Wszelka zmiana dostawcy urządzeń rozprzestrzeniających do inhalatorów z dozownikiem			II

Warunki

1. Brak wykreślenia wyrobu opakowaniowego lub jego składnika.
2. Jakościowy i ilościowy skład wyrobu opakowaniowego/składnika oraz specyfikacje projektowe pozostają bez zmian.
3. Specyfikacje oraz metoda kontroli jakości są co najmniej równoważne.
4. Metoda i warunki sterylizacji pozostają bez zmian, jeżeli dotyczy.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Dla wyrobów opakowaniowych dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, dowód oznakowania CE.
3. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji, jeżeli dotyczy.

B.II.f) *Stabilność*

B.II.f.1 Zmiana dotycząca okresu lub warunków przechowywania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Skrócenie okresu przechowywania produktu końcowego			
1. Zapakowanego do sprzedaży	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Po pierwszym otwarciu	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Po rozcieńczeniu lub rekonstytucji	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Wydłużenie okresu przechowywania produktu końcowego			
1. Zapakowanego do sprzedaży (w oparciu o dane zbierane w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
2. Po pierwszym otwarciu (w oparciu o dane zbierane w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
3. Po rozcieńczeniu lub rekonstytucji (w oparciu o dane zbierane w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
4. Wydłużenie okresu przechowywania w oparciu o ekstrapolację danych dotyczących stabilności niezgodnych z wytycznymi ICH (*)			II
5. Wydłużenie okresu przechowywania biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego zgodnie z zatwierdzonym protokołem stabilności		1, 2, 3	IB
c) Zmiana w warunkach przechowywania biologicznych produktów leczniczych, jeżeli badania stabilności nie zostały przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonym protokołem stabilności			II
d) Zmiana w warunkach przechowywania produktu końcowego lub produktu rozcieńczonego/po rekonstytucji		1, 2, 3	IB

Warunki

1. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych). Muszą one zawierać wyniki odpowiednich badań stabilności w czasie rzeczywistym (obejmującym cały okres przechowywania), przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi stabilności dla co najmniej dwóch serii pilotażowych ¹ produktu końcowego w zatwierdzonym opakowaniu lub, w stosownych przypadkach, po pierwszym otwarciu albo rekonstytucji. Należy dołączyć wyniki odpowiednich badań mikrobiologicznych, jeżeli dotyczy.

¹ Serie pilotażowe mogą zostać zaakceptowane wraz ze zobowiązaniem do weryfikacji okresu przechowywania dla serii produkcyjnych.

2. Zmienione informacje o produkcie.
3. Kopia zatwierdzonych specyfikacji produktu końcowego na zakończenie okresu przechowywania oraz, w stosownych przypadkach, specyfikacji po rozcieńczeniu/rekonstytucji lub po pierwszym otwarciu.

(*) Uwaga: Ekstrapolacja nie ma zastosowania do biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych.

B.II.g) Przedział wartości parametrów

B.II.g.1 Wprowadzenie nowego przedziału wartości parametrów lub rozszerzenie zatwierdzonego przedziału wartości parametrów dla produktu końcowego, z wyjątkiem produktów biologicznych, dotyczące	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania produktu końcowego, w tym ewentualnych kontroli międzyoperacyjnych lub procedur badania		1, 2, 3	II
b) procedury badania substancji pomocniczych/produktów pośrednich		1, 2, 3	II

Dokumentacja

1. Wyniki badań rozwojowych dla produktu i procesu (w tym, zależnie od przypadku, ocena ryzyka i analiza wielozmienna) wykazujące, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości produktu końcowego.
2. Opis przedziału wartości parametrów w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, zależnie od przypadku) oraz proponowane zakresy.
3. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).

B.II.g.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu, odnoszącego się do produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2	II

Dokumentacja

1. Szczegółowy opis proponowanej zmiany.
2. Protokół zarządzania zmianą odnoszący się do produktu końcowego.

B.II.g.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA _{IN}

Warunki

1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu końcowego nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani specyfikacji będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole.

Dokumentacja

1. Uzasadnienie proponowanego wykreślenia.

B.III CERTYFIKAT ZGODNOŚCI Z EP/TSE/MONOGRAFIE

B.III.1 Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
dla substancji czynnej dla materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego, wykorzystywanego: w procesie wytwarzania substancji czynnej jako substancja pomocnicza			
a) Certyfikat zgodności z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej			
1. Nowy certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nowy certyfikat od nowego wytwórcy (zastąpienie lub dodanie)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
b) Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE dla substancji czynnej/materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego lub substancji pomocniczej			
1. Nowy certyfikat dla substancji czynnej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nowy certyfikat dla materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego lub substancji pomocniczej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Warunki

1. Specyfikacje produktu końcowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu przechowywania pozostają bez zmian.
2. Niezmienione (z wyjątkiem zawężenia) dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że są zgodne z ICH/VICH) oraz szczególne wymogi dotyczące produktu (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna), jeżeli dotyczy.
3. Proces wytwarzania substancji czynnej, materiału wyjściowego/odczynnika/produktu pośredniego nie obejmuje wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla których wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego.
4. Dotyczy tylko substancji czynnej; zostanie ona zbadana bezpośrednio przed użyciem, jeżeli certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską nie obejmuje okresu ponownego badania lub jeżeli dane na poparcie okresu ponownego badania nie są już zawarte w dokumentacji.
5. Substancja czynna/materiał wyjściowy/odczynnik/produkt pośredni/substancja pomocnicza nie są jałowe.
6. Substancja nie wchodzi w skład weterynaryjnego produktu leczniczego do stosowania u zwierząt z gatunków podatnych na TSE.
7. Dotyczy weterynaryjnych produktów leczniczych: brak zmian źródła materiału.
8. Dla substancji czynnych pochodzenia roślinnego: droga wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji oraz wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (DER) nie powinny ulec zmianie.

Dokumentacja

1. Kopia aktualnego (uaktualnionego) certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską.
2. W przypadku dodania miejsca wytwarzania, formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać „aktualnych” oraz „proponowanych” wytwórców, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku (część IA).
3. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (przedstawionej w formacie EU-CTD).

4. W stosownych przypadkach, dokument podający informację o materiałach wchodzących w zakres „Wytyczne w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze”, w tym materiały stosowane w procesie wytwarzania substancji czynnej/pomocniczej. Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie.

W procedurze scentralizowanej informacje te należy włączyć do uaktualnionej tabeli TSE, część A (oraz B, jeżeli dotyczy).

5. Dotyczy substancji czynnej: deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który odpowiada za zwolnienie serii. Deklaracje te powinny zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zob. nota pod zmianą nr B.II.b.1. Wytwarzanie produktów pośrednich wymaga również deklaracji osoby wykwalifikowanej, natomiast w przypadku aktualizacji certyfikatów dla substancji czynnych i produktów pośrednich, deklaracja osoby wykwalifikowanej jest wymagana jedynie wówczas, gdy w porównaniu z poprzednią zarejestrowaną wersją certyfikatu nastąpiła zmiana wykazu miejsc wytwarzania.

B.III.2 Zmiana w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana specyfikacji dawnej substancji niefarmakopcalnej w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego			
1. Substancja czynna	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Substancja pomocnicza/czynna będąca materiałem wyjściowym	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Zmiana w celu spełnienia warunków stosownej uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Zmiana w specyfikacjach z farmakopei krajowej państwa członkowskiego na Farmakopeę Europejską	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Warunki

- Zmiana jest dokonywana wyłącznie w celu spełnienia warunków farmakopei.
- Specyfikacje dodatkowe względem farmakopei dla specyficznych właściwości produktu pozostają bez zmian (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna lub np. analiza biologiczna, skupiska).
- Brak istotnych zmian w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych, o ile specyfikacje nie są zawężane.
- Dodatkowa walidacja nowej lub zmienionej metody farmakopcalnej nie jest wymagana.
- Dla substancji czynnych pochodzenia roślinnego: droga wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji oraz wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (DER) nie powinny ulec zmianie.

Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
- Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji.
- Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych danej substancji dla wszystkich badań w nowej specyfikacji.
- Dane wykazujące odpowiedniość monografii do kontroli substancji, np. porównanie ewentualnych zanieczyszczeń z uwagą w monografii dotyczącą przejrzystości.
- W stosownych przypadkach, dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy dwóch serii produkcyjnych produktu końcowego, zawierającego substancję zgodną z aktualną i proponowaną specyfikacją, a także, w stosownych przypadkach, dane porównawcze profilu rozpuszczania dla produktu końcowego dla co najmniej jednej serii pilotażowej. Dla produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.

Uwaga: Nie jest konieczne zgłoszenie właściwym organom uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego, jeżeli zgodność z uaktualnioną monografią zostanie wprowadzona w życie w ciągu sześciu miesięcy od jej publikacji, a w dokumentacji dopuszczonego produktu leczniczego zamieszczone zostanie odniesienie do „wydania aktualnego”.

B.IV WYROBY MEDYCZNE

B.IV.1 Zmiana dotycząca dozownika lub aplikatora	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Dodanie lub wymiana wyrobu, który nie jest integralną częścią opakowania podstawowego			
1. Wyrób z oznakowaniem CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Wyrób bez oznakowania CE tylko dla produktów weterynaryjnych		1, 3, 4	IB
3. Urządzenie rozprzestrzeniające dla inhalatorów z dozownikiem			II
b) Wykreślenie wyrobu	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Dodanie lub wymiana wyrobu, który jest integralną częścią opakowania podstawowego			II

Warunki

1. Proponowany dozownik musi dokładnie odmierzając wymaganą dawkę danego produktu zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania; powinny być też dostępne wyniki takich badań.
2. Nowy wyrób jest kompatybilny z produktem leczniczym.
3. Zmiana nie powinna prowadzić do istotnych zmian w informacjach o produkcie.
4. Produkt leczniczy może być nadal dokładnie podawany.
5. Dotyczy weterynaryjnych produktów leczniczych: wyrób nie jest kluczowy dla bezpieczeństwa osoby podającej produkt.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, opis, szczegółowe rysunki i skład materiału wyrobu, a także, w stosownych przypadkach, dostawca oraz zmienione informacje o produkcie.
2. Dowód oznakowania CE.
3. Dane wykazujące dokładność, precyzję i kompatybilność wyrobu.
4. Próbkę nowego wyrobu, w stosownych przypadkach (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
5. Uzasadnienie skreślenia wyrobu.

Uwaga: Wnioskodawcom zgodnie z pkt B.IV.1.c) przypomina się, że wszelkie zmiany prowadzące do „nowej postaci farmaceutycznej” wymagają złożenia wniosku o rozszerzenie.

B.IV.2 Zmiana w parametrach lub limitach specyfikacji dozownika lub aplikatora dla weterynaryjnych produktów leczniczych	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Poszerzenie zatwierdzonych limitów specyfikacji, które ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu			II
d) Wykreślenie parametru specyfikacji, który ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu			II
e) Dodanie parametru specyfikacji ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie parametru przestarzałego)		1, 2, 5	IA

Warunki

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań poczynionych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania.

3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania pozostaje bez zmian.
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji.
3. Szczegóły każdej nowej metody analitycznej i posumowanie danych dotyczących walidacji.
4. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych dla wszystkich badań w nowej specyfikacji.
5. Uzasadnienie/ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny.
6. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów.

B.IV.3 Zmiana dotycząca procedury badania dozownika lub aplikatora dla weterynaryjnych produktów leczniczych	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2	1, 2	IA
b) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1, 3	1, 2	IA
c) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna procedura	4	1	IA

Warunki

1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.
2. Metoda analityczna nie powinna ulec zmianie.
3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
4. Alternatywna procedura badania jest już zatwierdzona dla parametru specyfikacji i procedura ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany typu IA/IA(IN).

Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym opis metod analitycznych oraz streszczenie danych dotyczących walidacji.
2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność aktualnego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej procedury badania.

B.V. ZMIANY W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU WYNIKAJĄCE Z INNYCH PROCEDUR REGULACYJNYCH

B.V.a) PMF/VAMF

B.V.a.1 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego głównego zbioru danych dotyczących osocza (PMF) do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (2 etap procedury PMF)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Pierwsze włączenie nowego głównego zbioru danych dotyczących osocza, które ma wpływ na właściwości produktu końcowego			II
b) Pierwsze włączenie nowego głównego zbioru danych dotyczących osocza, które nie ma wpływu na właściwości produktu końcowego		1, 2, 3, 4	IB
c) Włączenie uaktualnionego/zmienionego głównego zbioru danych dotyczących osocza, jeżeli zmiany mają wpływ na właściwości produktu końcowego		1, 2, 3, 4	IB
d) Włączenie uaktualnionego/zmienionego głównego zbioru danych dotyczących osocza, jeżeli zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu końcowego	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Warunki

1. Uaktualniony lub zmieniony główny zbiór danych dotyczących osocza uzyskał certyfikat zgodności z prawodawstwem unijnym zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE.

Dokumentacja

1. Deklaracja, że certyfikat PMF i raport oceniający mają pełne zastosowanie do zatwierdzonego produktu, posiadacz PMF dostarczył posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu certyfikat PMF i raport oceniający oraz dokumentację PMF (przy czym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest jednocześnie posiadaczem PMF), certyfikat PMF i sprawozdanie z oceny zastępują wcześniejszą dokumentację PMF dla tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
2. Certyfikat PMF oraz raport oceniający.
3. Oświadczenie eksperta zawierające wszystkie zmiany wprowadzone w PMF posiadającym certyfikat oraz ocenę ich ewentualnego wpływu na produkty końcowe, w tym oceny specyficznego ryzyka dla produktu.
4. Formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać „aktualny” oraz „proponowany” certyfikat PMF EMEA (nr kodu) w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W stosownych przypadkach, formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać także wszystkie inne PMF, do których odnosi się produkt leczniczy, nawet jeżeli nie są one przedmiotem wniosku.

B.V.a.2 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych (VAMF) do dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (2 etap procedury VAMF)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Pierwsze włączenie nowego głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych			II
b) Włączenie uaktualnionego/zmienionego głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych, jeżeli zmiany mają wpływ na właściwości produktu końcowego		1, 2, 3, 4	IB
c) Włączenie uaktualnionego/zmienionego głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych, jeżeli zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu końcowego	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Warunki

1. Uaktualniony lub zmieniony główny zbiór danych dotyczących antygenów szczepionkowych uzyskał certyfikat zgodności z prawodawstwem unijnym zgodnie z załącznikiem I dyrektywy 2001/83/WE.

Dokumentacja

1. Deklaracja, że certyfikat VAMF i raport oceniający mają pełne zastosowanie do zatwierdzonego produktu, posiadacz VAMF dostarczył posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu certyfikat VAMF i raport oceniający oraz dokumentację VAMF (przy czym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest jednocześnie posiadaczem VAMF), certyfikat VAMF i raport oceniający zastępują wcześniejszą dokumentację VAMF dla tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
2. Certyfikat VAMF oraz raport oceniający.
3. Oświadczenie eksperta zawierające wszystkie zmiany wprowadzone w VAMF posiadającym certyfikat oraz ocenę ich ewentualnego wpływu na produkty końcowe, w tym oceny specyficznego ryzyka dla produktu.
4. Formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać „aktualny” oraz „proponowany” certyfikat VAMF EMEA (nr kodu) w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W stosownych przypadkach, formularz wniosku o zmianę powinien wyraźnie wymieniać także wszystkie inne VAMF, do których odnosi się produkt leczniczy, nawet jeżeli nie są one przedmiotem wniosku.

B.V.b) Przekazywanie sprawy

B.V.b.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości na mocy decyzji Komisji zgodnie z procedurą wymienioną w art. 30 lub 31 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 34 lub 35 dyrektywy 2001/82/WE (przekazywanie sprawy)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana wdraża rezultat przekazania sprawy (*)		1	IA _{IN}
b) Harmonizacja dokumentacji dotyczącej jakości nie była częścią przekazania sprawy, a uaktualnienie ma na celu jej harmonizację			II

Dokumentacja

1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do danej decyzji Komisji.

(*) Uwaga: Dotyczy przypadków, kiedy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi podjąć kroki niezbędne, aby państwa członkowskie spełniły wymogi decyzji Komisji w ciągu 30 dni po jej notyfikacji zgodnie z art. 34 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 38 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE.

B.V.c) *Protokół zarządzania zmianą*

B.V.c.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości w celu wdrożenia zmian wymaganych przez EMEA/właściwy organ krajowy w wyniku oceny protokołu zarządzania zmianą	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wdrożenie zmiany, która nie wymaga dalszych danych pomocniczych	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Wdrożenie zmiany, która wymaga dalszych danych pomocniczych		1, 2, 3, 4	IB
c) Wdrożenie zmiany dla biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego		1, 2, 3, 4, 5	IB

Warunki

1. Proponowana zmiana została przeprowadzona w pełni zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą, który wymaga natychmiastowej notyfikacji po wdrożeniu zmiany.

Dokumentacja

- Odniesienie do zatwierzonego protokołu zarządzania zmianą.
- Deklaracja, że zmiana jest zgodna z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą oraz że wyniki badań spełniają kryteria akceptacji wyszczególnione w protokole. Ponadto deklaracja, że ocena porównywalności nie jest wymagana dla biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych.
- Wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą.
- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
- Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej lub produktu końcowego.

C. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, SKUTECZNOŚCI, NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII

C.I PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE U LUDZI I WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE

C.I.1 Zmiana dotycząca charakterystyki produktu leczniczego, etykiety lub ulotki dołączanej do opakowania w następstwie procedury opisanej w art. 30 lub 31 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 34 lub 35 dyrektywy 2001/82/WE (przekazywanie sprawy)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Produkt leczniczy jest objęty zdefiniowanym zakresem przekazywania sprawy (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Produkt leczniczy nie jest objęty zdefiniowanym zakresem przekazywania sprawy, ale zmiana wdraża rezultat przekazania sprawy, a posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył żadnych dodatkowych danych		1, 2, 3	IB
c) Produkt leczniczy nie jest objęty zdefiniowanym zakresem przekazywania sprawy, ale zmiana wdraża rezultat przekazania sprawy, przy czym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożył dodatkowe dane		1, 3	II

Dokumentacja

1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do decyzji Komisji dotyczącej załączonej charakterystyki produktu leczniczego, etykiety lub ulotki dołączanej do opakowania.

2. Deklaracja, że proponowana charakterystyka produktu leczniczego, etykieta i ulotka dołączana do opakowania są identyczne w zakresie odpowiednich sekcji z charakterystyką, etykietą i ulotką załączonymi do decyzji Komisji w sprawie przekazania sprawy dla referencyjnego produktu leczniczego.
3. Zmienione informacje o produkcie.

(*) Uwaga: Dotyczy przypadków, kiedy posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi podjąć kroki niezbędne, aby państwa członkowskie spełniły wymogi decyzji Komisji w ciągu 30 dni po jej notyfikacji zgodnie z art. 34 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE oraz art. 38 ust. 3 dyrektywy 2001/82/WE.

C.I.2 Zmiana dotycząca charakterystyki produktu leczniczego, etykiety lub ulotki dołączanej do opakowania generycznego/hybrydowego/biopodobnego produktu leczniczego w następstwie oceny tej samej zmiany dla produktu referencyjnego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wdrożenie zmiany, dla której posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył nowych dodatkowych danych		1, 2	IB
b) Wdrożenie zmiany, która wymaga dalszego poparcia nowymi dodatkowymi danymi, złożonymi przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (np. dotyczącymi porównywalności)			II

Dokumentacja

1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączony jest wniosek EMEA/NCA, jeżeli dotyczy.
2. Zmienione informacje o produkcie.

C.I.3 Wdrożenie zmian wymaganych przez EMEA/właściwy organ krajowy w wyniku oceny pilnego ograniczenia wynikającego z bezpieczeństwa, klasy oznakowania, okresowego uaktualnionego raportu dotyczącego bezpieczeństwa, planu zarządzania ryzykiem, środków następczych/szczególnych zobowiązań, danych złożonych zgodnie z art. 45/46 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 lub zmian odzwierciedlających podstawową charakterystykę produktu leczniczego właściwego organu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wdrożenie uzgodnionego brzmienia zmiany, dla której posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył nowych dodatkowych danych		1, 2	IB
b) Wdrożenie zmiany, która wymaga dalszego poparcia nowymi dodatkowymi danymi, złożonymi przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu			II

Dokumentacja

1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączony jest wniosek EMEA/NCA wraz z odpowiednim sprawozdaniem z oceny, jeżeli dostępne.
2. Zmienione informacje o produkcie.

Uwaga: Posiadaczom pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przypomina się, że natychmiast po udostępnieniu nowych informacji, które mogą prowadzić do zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, należy przedłożyć te informacje jako zmianę właściwym organom, a nie czekać na ocenę tych danych zgodnie z procedurą, o której mowa powyżej.

C.I.4 Zmiany związane z istotnymi modyfikacjami charakterystyki produktu leczniczego, szczególnie w wyniku nowych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych, klinicznych lub z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
C.I.5 Zmiana dotycząca statusu prawnego produktu leczniczego w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu w drodze procedury scentralizowanej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Dla generycznych/hybrydowych/biopodobnych produktów leczniczych w następstwie zatwierdzonej zmiany statusu prawnego referencyjnego produktu leczniczego		1, 2	IB
b) Wszystkie pozostałe zmiany statusu prawnego			II

Dokumentacja			
1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołączony jest dowód zatwierdzenia zmiany statusu prawnego (np. odniesienie do danej decyzji Komisji).			
2. Zmienione informacje o produkcie.			
Uwaga: Dla produktów dopuszczonych do obrotu na rynku krajowym, zarejestrowanych w drodze procedury wzajemnego uznania/zdecentralizowanej, zmiana statusu prawnego odbywa się na poziomie krajowym (nie poprzez zmianę w drodze procedury wzajemnego uznania).			
C.I.6 Zmiana dotycząca wskazań terapeutycznych	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Dodanie nowego wskazania terapeutycznego lub modyfikacja zatwierdzonego wskazania			II
b) Wykreślenie wskazania terapeutycznego			IB
Uwaga: Jeżeli dodanie lub modyfikacja wskazania terapeutycznego odbywa się w kontekście wdrażania rezultatów przekazywania sprawy lub zmian w informacjach o produkcie generycznym/hybrydowym/biopodobnym w następstwie takiej samej zmiany produktu referencyjnego, zastosowanie mają, odpowiednio, pkt C.I.1 oraz C.I.2.			
C.I.7 Wykreślenie:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) postaci farmaceutycznej		1, 2	IB
b) mocy		1, 2	IB
Dokumentacja			
1. Deklaracja, że pozostałe rodzaje opakowania produktu są dostosowane do instrukcji dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.			
2. Zmienione informacje o produkcie.			
Uwaga: Jeżeli na daną postać farmaceutyczną lub moc uzyskano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odrębne od pozwolenia dla innych postaci farmaceutycznych lub mocy, wykreślenie tej pierwszej nie jest zmianą, lecz wycofaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.			
C.I.8 Wprowadzenie nowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) który nie został oceniony przez właściwy organ krajowy/EMA dla innego produktu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu			II
b) który został oceniony przez właściwy organ krajowy/EMA dla innego produktu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (*)		1	IB
Dokumentacja			
1. Szczegółowy opis nowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (DDPS).			
(*) Uwaga: Zmiana ta obejmuje sytuacje, kiedy możliwość zastosowania już ocenionego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii musi zostać oceniona dla danych nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (np. w momencie przenoszenia pozwolenia).			
C.I.9 Zmiany dotyczące istniejącego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z DDPS	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej na nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	1	1	IA _{IN}
b) Zmiana danych teleadresowych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej na nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	1	2	IA _{IN}
c) Zmiana procedury zastępowania osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii	1	2	IA _{IN}
d) Zmiana bazy danych dotyczących bezpieczeństwa (np. wprowadzenie nowej bazy danych, w tym przeniesienie danych dotyczących bezpieczeństwa lub analiza i przekazywanie raportów do nowego systemu)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
e) Zmiany w głównych warunkach umowy z osobami lub organizacjami trzecimi, zaangażowanymi w wypełnianie zobowiązań wynikających z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i opisanymi w DDPS, w szczególności w przypadku, gdy elektroniczne zgłaszanie sprawozdań dotyczących bezpieczeństwa indywidualnych przypadków, główne bazy danych, detekcja sygnału lub zbieranie okresowych raportów o bezpieczeństwie zlecane jest wykonawcy zewnętrznemu	1	2	IA _{IN}

f) Wykreślenie tematów objętych procedurami pisemnymi, opisującymi działania nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	1	2	IA _{IN}
g) Zmiana miejsca prowadzenia działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	1	2	IA _{IN}
h) Inne zmiany w DDPS, które nie mają wpływu na funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (np. zmiana głównego miejsca przechowywania/archiwizacji, zmiany administracyjne, aktualizacja akronimów, zmiany nazw funkcji/procedur)	1	2	IA
i) Zmiana w DDPS w następstwie oceny tego samego DDPS w odniesieniu do innego produktu leczniczego tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	4	2, 3	IA _{IN}

Warunki

1. Sam system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii pozostaje bez zmian.
2. Baza danych systemu została zwalidowana.
3. Transfer danych z innych systemów baz danych został zwalidowany.
4. Te same zmiany w DDPS są wprowadzane dla wszystkich produktów leczniczych tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (taka sama ostateczna wersja DDPS).

Dokumentacja

1. Najnowsza wersja DDPS, w tym a) skrócony życiorys nowej osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, b) dowód rejestracji osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w systemie EudraVigilance oraz c) nowe oświadczenie posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące ich dostępności oraz środków powiadamiania o reakcjach niepożądanych, podpisane przez nową osobę wykwalifikowaną oraz posiadacza pozwolenia i odzwierciedlające wszystkie inne istotne zmiany, np. schematu organizacyjnego.
2. Najnowsza wersja DDPS lub najnowsza wersja szczególnego uzupełnienia dotyczącego produktu, zależnie od przypadku. Dotyczy b): jeżeli dane teleadresowe osoby wykwalifikowanej nie zostały pierwotnie włączone do DDPS, złożenie zmienionej wersji DDPS nie jest wymagane/należy dostarczyć jedynie formularz wniosku/zgłoszenie.
3. Odniesienie do wniosku/procedury oraz produktu, dla których zmiana została zaakceptowana.

Dotyczy i): Ocena DDPS złożonego jako część nowego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/rozszerzenie pozwolenia/zmianę pozwolenia może doprowadzić do zmian w tym DDPS na żądanie właściwego organu krajowego/EMA. W takim przypadku takie same zmiany można wprowadzić w DDPS w pozostałych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poprzez złożenie (zbiornych) zmian typu IA_{IN}.

C.II WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE – ZMIANY SZCZEGÓŁOWE

C.II.1 Zmiany dotyczące zmiany lub dodania zwierząt, od których lub z których nie pozyskuje się żywności	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
C.II.2 Wykreślenie zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność lub nie pozyskuje się żywności	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wykreślenie wynikające ze względów bezpieczeństwa			II
b) Wykreślenie nie wynikające ze względów bezpieczeństwa		1, 2	IB
Dokumentacja			
1. Uzasadnienie skreślenia gatunku docelowego.			
2. Zmienione informacje o produkcie.			
C.II.3 Zmiany okresu karencji dla weterynaryjnego produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
C.II.4 Zmiany dotyczące zastąpienia lub dodania serotypu, szczepu, antygeny lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionki weterynaryjnej przeciwko ptasiej grypie, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II

C.II.5 Zmiany dotyczące zastąpienia szczepu dla szczepionki weterynaryjnej przeciwko grypie koni	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
C.II.6 Zmiany w etykiecie lub ulotce dołączanej do opakowania niezwiązane z właściwościami produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			IB

Uwaga: Niniejszy załącznik nie dotyczy zmian w etykiecie lub ulotce dołączanej do opakowania niezwiązanych z właściwościami produktu leczniczego stosowanego u ludzi, ponieważ art. 61 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE ustanawia szczególną procedurę zgłaszania takich zmian. Dyrektywa 2001/82/WE nie zawiera natomiast odpowiednich przepisów dla weterynaryjnych produktów leczniczych, dlatego też takie zmiany zostały ujęte w niniejszym punkcie.

D. PMF/VAMF

D.1 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu posiadacza certyfikatu VAMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA_{IN}

Warunki

1. Posiadacz certyfikatu VAMF pozostaje tą samą osobą prawną.

Dokumentacja

1. Oficjalny dokument od odpowiedniego organu rządowego (np. izby handlowej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.

D.2 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu posiadacza certyfikatu PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA_{IN}

Warunki

1. Posiadacz certyfikatu PMF pozostaje tą samą osobą prawną.

Dokumentacja

1. Oficjalny dokument od odpowiedniego organu rządowego (np. izby handlowej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.

D.3 Zmiana obecnego posiadacza certyfikatu PMF lub przeniesienie certyfikatu na nowego posiadacza – tj. inną osobę prawną	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}

Dokumentacja

1. Dokument obejmujący dane identyfikacyjne (nazwę i adres) aktualnego posiadacza certyfikatu PMF oraz dane identyfikacyjne (nazwę i adres) osoby, której certyfikat jest przekazywany, łącznie z proponowaną datą przeniesienia – podpisany przez obie strony.
2. Kopia strony najnowszego certyfikatu PMF EMEA poświadczającej zgodność z prawodawstwem wspólnotowym.
3. Dowód ustanowienia nowego posiadacza (wyciąg z rejestru handlowego i jego tłumaczenie na język angielski) – podpisane przez obie strony.
4. Potwierdzenie przeniesienia pełnej – od czasu pierwszego certyfikatu PMF – dokumentacji PMF na osobę, której certyfikat jest przekazywany – podpisane przez obie strony.
5. Upoważnienie zawierające dane teleadresowe osoby odpowiedzialnej za komunikację między właściwym organem a posiadaczem certyfikatu PMF – podpisane przez osobę, której przekazuje się certyfikat.
6. Zobowiązanie do wypełnienia wszelkich ewentualnych otwartych i pozostałych zobowiązań – podpisane przez osobę, której przekazuje się certyfikat.

D.4 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu placówki służby krwi, w tym ośrodków gromadzenia krwi/osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1, 2	1, 2, 3	IA

Warunki

1. Placówka służby krwi pozostaje tą samą osobą prawną.
2. Zmiana ma charakter administracyjny (np. fuzja, przejęcie); zmiana w nazwie placówki służby krwi lub ośrodka gromadzenia krwi/osocza, jeżeli placówka/ośrodek pozostają te same.

Dokumentacja

1. Podpisana deklaracja, że zmiana nie wpływa na system jakości w placówce służby krwi.
2. Podpisana deklaracja, że wykaz ośrodków gromadzenia krwi/osocza pozostaje bez zmian.
3. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.

D.5 Zastąpienie lub dodanie ośrodka gromadzenia krwi/osocza w ramach placówki służby krwi już włączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2, 3	IB

Dokumentacja

1. Dane epidemiologiczne dla markerów wirusowych, związane z ośrodkiem gromadzenia krwi/osocza, obejmujące ostatnie 3 lata. Dla nowo otwartych ośrodków lub w przypadku braku dostępnych danych, deklaracja, że dane epidemiologiczne zostaną dostarczone przy kolejnej rocznej aktualizacji.
2. Oświadczenie, że ośrodek pracuje zgodnie z tymi samymi warunkami, co pozostałe ośrodki należące do danej placówki służby krwi, wyszczególnione w standardowej umowie między placówką służby krwi a posiadaczem certyfikatu PMF.
3. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.

D.6 Wykreślenie lub zmiana statusu (operacyjny/nieoperacyjny) placówki/ośrodka wykorzystywanego do gromadzenia krwi/osocza lub w badaniu pobranej krwi/osocza i ich puli	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1, 2	1	IA

Warunki

1. Powód skreślenia lub zmiany statusu nie powinien być związany z kwestią GMP.
2. Placówka/ośrodek powinny spełniać wymogi prawodawstwa w zakresie kontroli, w przypadku zmiany statusu z nieoperacyjnego na operacyjny.

Dokumentacja

1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.

D.7 Dodanie nowej placówki służby krwi dla celów gromadzenia krwi/osocza, niewłączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
D.8 Zastąpienie lub dodanie placówki służby krwi dla celów badania pobranej krwi/osocza lub ich puli w ramach placówki już włączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2	IB

Dokumentacja

1. Oświadczenie, że badanie jest przeprowadzane zgodnie z takimi samymi standardowymi protokołami operacyjnymi lub metodami badania, co już zatwierdzone protokoły/metody.
2. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.

D.9 Dodanie nowej placówki służby krwi dla celów badania pobranej krwi/osocza lub ich puli, niewłączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
D.10 Zastąpienie lub dodanie nowej placówki służby krwi lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2	IB

Dokumentacja

1. Oświadczenie, że ośrodek przechowywania osocza funkcjonuje zgodnie z takimi samymi standardowymi protokołami operacyjnymi, co już zatwierdzony ośrodek.
2. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.

D.11 Wykreślenie placówki służby krwi lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA
Warunki			
1. Powód skreślenia nie powinien być związany z kwestią GMP.			
Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.			
D.12 Wymiana lub dodanie organizacji uczestniczącej w transporcie osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1	IB
Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym wykaz wszystkich placówek służby krwi korzystających z usług danej organizacji transportowej, skrócony opis obowiązującego systemu gwarantującego, że transport odbywa się w odpowiednich warunkach (czas, temperatura, zgodność z GMP) oraz potwierdzenie, że warunki transportu zostały zwalidowane.			
D.13 Wykreślenie organizacji uczestniczącej w transporcie osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA
Warunki			
1. Powód skreślenia nie powinien być związany z kwestią GMP.			
Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.			
D.14 Dodanie zestawu do badań posiadającego oznakowanie CE dla celów badania oddawanej krwi jednostkowej jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA
Warunki			
1. Nowy zestaw do badań posiada oznakowanie CE.			
Dokumentacja			
1. Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany.			
2. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z „Wytycznymi dotyczącymi wymogów dla danych naukowych dla PFM”.			
D.15 Dodanie zestawu do badań nieposiadającego oznakowania CE dla celów badania oddawanej krwi jednostkowej jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Nowy zestaw do badań nie został wcześniej zatwierdzony w PMF dla żadnej placówki służby krwi dla celów badania krwi			II
b) Nowy zestaw do badań został zatwierdzony w PMF dla innej placówki służby krwi dla celów badania krwi		1, 2	IA
Dokumentacja			
1. Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw jest aktualnie używany, oraz wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany.			
2. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z „Wytycznymi dotyczącymi wymogów dla danych naukowych dla PFM”.			
D.16 Zmiana zestawu/metody stosowanych do badania puli krwi/osocza (przeciwciała lub antygen, lub test NAT)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
D.17 Wprowadzenie lub rozszerzenie procedury zatrzymania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA
Warunki			
1. Procedura zatrzymania jest bardziej rygorystyczna (np. zwolnienie dopiero po ponownym przebadaniu dawców).			

Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF, w tym uzasadnienie wprowadzenia lub wydłużenia okresu kwarantanny, wyboru miejsca odbywania kwarantanny oraz, w przypadku zmian w procedurze, schemat decyzyjny obejmujący nowe warunki.			
D.18 Wykreślenie okresu kwarantanny lub jego skrócenie	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1	IB
Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF.			
D.19 Zastąpienie lub dodanie pojemników na krew (np. torebek, butelek)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Nowe pojemniki na krew posiadają oznakowanie CE	1, 2	1	IA
b) Nowe pojemniki na krew nie posiadają oznakowania CE			II
Warunki			
1. Pojemnik posiada oznakowanie CE.			
2. Kryteria jakości krwi w pojemniku pozostają bez zmian.			
Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym nazwa pojemnika, wytwórca, specyfikacja roztworu antykoagulantu, potwierdzenie oznakowania CE oraz nazwy placówek służby krwi, w których pojemnik jest używany.			
D.20 Zmiana dotycząca przechowywania/transportu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Warunki przechowywania lub transportu	1	1	IA
b) Maksymalny okres przechowywania osocza	1, 2	1	IA
Warunki			
1. Zmiana powinna zaostriżyć warunki i być zgodna z wymogami Farmakopei Europejskiej dla osocza ludzkiego do frakcjonowania.			
2. Maksymalny okres przechowywania jest krótszy niż poprzedni.			
Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF, w tym szczegółowy opis nowych warunków, potwierdzenie walidacji warunków przechowywania/transportu oraz nazwy placówek służby krwi, których dotyczy zmiana (jeżeli istotne).			
D.21 Wprowadzenie badania na obecność markerów wirusowych, jeżeli wprowadzenie to będzie miało istotny wpływ na ocenę ryzyka wirusologicznego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
D.22 Zmiana dotycząca preparatyki puli osocza (np. metoda wytwarzania, wielkość puli, przechowywanie próbek puli osocza)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1	IB
Dokumentacja			
1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF.			
D.23 Zmiana dotycząca środków, które należałoby podjąć w przypadku retrospektywnego wykrycia, że dawca powinien być zostać wykluczony (procedura kontroli retrospektywnej)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II