

ROZPORZĄDZENIE
Ministra Zdrowia¹⁾

z dnia ~~30 kwietnia~~ 2012 r.

w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego

Na podstawie art. 31 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) wzór wniosku o dokonanie zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, zwanym dalej „pozwoleniem”, i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego;
- 2) rodzaj i zakres dokonywanych zmian, o których mowa w pkt 1, oraz zakres wymaganych dokumentów i badań uzasadniających wprowadzenie zmiany;
- 3) rodzaje zmian, o których mowa w pkt 1, które wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego;
- 4) sposób i tryb dokonywania zmian danych objętych pozwoleniem oraz zmian dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia.

§ 2. Wzór wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, jest określony w załączniku nr 1 do rozporządzenia.

§ 3. Rodzaj i zakres dokonywanych zmian, o których mowa w § 1 pkt 1, oraz zakres wymaganych dokumentów i badań uzasadniających wprowadzenie zmiany, są określone w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

§ 4. Rodzaje zmian, które wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, są określone w załączniku nr 3 do rozporządzenia.

§ 5. 1. Dla każdego rodzaju zmian wskazanych we wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, ustala się następujące typy zmian:

- 1) "zmiana typu I" – obejmująca zmiany niewielkie typu IA i zmiany niewielkie typu IB;
- 2) "zmiana niewielka typu IA" – obejmująca zmianę, która ma minimalny wpływ albo w ogóle nie wywiera wpływu na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego produktu leczniczego; jeżeli taka zmiana wymaga niezwłocznego zgłoszenia, oznacza się ją jako IA_{IN};
- 3) "zmiana istotna typu II" – obejmująca zmianę, która nie jest określona w załączniku nr 3 do rozporządzenia i która może mieć znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego produktu leczniczego;
- 4) "zmiana niewielka typu IB" obejmująca zmianę:
 - a) która nie jest zmianą niewielką typu IA, nie jest zmianą istotną typu II, a także nie została określona w załączniku nr 3 do rozporządzenia lub nie spełnia warunków określonych w załączniku nr 2 do rozporządzenia,

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 listopada 2011 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 248, poz. 1495 i Nr 284, poz. 1672).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817, z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679 oraz z 2011 r. Nr 63, poz. 322, Nr 82, poz. 451, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657 i Nr 122, poz. 696.

b) niewymienioną w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

2. Za zmianę istotną typu II uznaje się również zmianę nie wymienioną w załączniku nr 2 do rozporządzenia, jeżeli:

- 1) z żądaniem takim wystąpi podmiot odpowiedzialny przy składaniu wniosku o dokonanie zmiany lub
- 2) Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwany dalej „Prezesem Urzędu”, po złożeniu wniosku stwierdzi, że zmiana może mieć znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego produktu leczniczego.

§ 6. Do wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, należy dołączyć dokumentację wymienioną w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz:

- 1) dokumentację uzasadniającą wprowadzenie zmiany wraz z odpowiednimi:
 - a) modułami zawartymi we Wspólnym Dokumencie Technicznym (Common Technical Document (CTD)) dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego,
 - b) częściami dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego;
- 2) uzupełnienie potwierdzające zasadność wprowadzenia zmiany w odniesieniu do zmian istotnych typu II do odpowiedniej:
 - a) części modułu 2 dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego „Podsumowania zawarte we Wspólnym Dokumencie Technicznym (CTD)”,
 - b) części I.C. dokumentacji dołączonej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego „Raporty ekspertów”;
- 3) w przypadku zmian niewielkich typu IA, niewymagających natychmiastowego zgłoszenia, i które nie zostały dotychczas zgłoszone, a dotyczą dokumentacji objętej składanym wnioskiem – opis wszystkich zmian niewielkich typu IA dokonanych w okresie ostatnich 12 miesięcy w pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia; należy podać również datę wprowadzenia każdej opisanej zmiany niewielkiej typu IA;
- 4) kopię aktualnego pozwolenia wraz z potwierdzeniami wprowadzonych zmian w tym pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania tego pozwolenia;
- 5) kopie aktualnych oraz uwzględniających proponowane zmiany: Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowań opakowań bezpośrednich i zewnętrznych, jeżeli zmiany objęte wnioskiem ich dotyczą;
- 6) potwierdzenie uiszczenia opłaty za złożenie wniosku o zmianę danych stanowiących podstawę wydania pozwolenia.

§ 7. Każda zmiana w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego wymaga złożenia oddzielnego wniosku.

§ 8. Zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego określonych w § 5 dokonuje się w sposób i trybie określonym dla postępowania w sprawach o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu, z uwzględnieniem, że:

- 1) wniosek o dokonanie zmiany niewielkiej typu IA przedkłada się Prezesowi Urzędu w terminie 12 miesięcy od dnia wprowadzenia zmiany, a w przypadku zmian typu IA_{IN} wniosek należy przedłożyć niezwłocznie po wprowadzeniu zmiany;
- 2) decyzja Prezesa Urzędu o odmowie dokonania zmiany niewielkiej typu IA zobowiązuje podmiot odpowiedzialny do niezwłocznego zaprzestania stosowania danej zmiany;

3) postępowanie powinno zakończyć się w terminie 90 dni od dnia złożenia wniosku w przypadku zmian niewielkich typu IA i IB oraz w terminie 180 dni od dnia złożenia wniosku w przypadku zmian istotnych typu II.

§ 9. 1. Zmiany inne niż określone w § 5, dotyczące opakowań i ulotek i niezwiązane z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, zgłasza się Prezesowi Urzędu.

2. Proponowane zmiany uważa się za przyjęte, jeżeli w terminie 90 dni od dnia ich zgłoszenia, Prezes Urzędu nie wniesie sprzeciwu. Proponowane zmiany uważa się za przyjęte także wtedy, gdy przed upływem tego terminu, Prezes Urzędu poinformuje o niewniesieniu sprzeciwu.

§ 10. Do postępowań wszczętych i niezakończonych przed dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia stosuje się przepisy dotychczasowe.

§ 11. Rozporządzenie wchodzi w życie z dniem ogłoszenia.³⁾

Minister Zdrowia



Bartosz Arlukowicz

W porozumieniu:
Minister Rolnictwa
i Rozwoju Wsi



Marek Sawicki



DYREKTOR
Departamentu Prawnego
Władysław Puzoń
radca prawny

³⁾ Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2002 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. z 2003 r. Nr 27, poz. 235), które traci moc z dniem wejścia w życie niniejszego rozporządzenia na podstawie art. 23 ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 82, poz. 451 oraz z 2012 r. poz. 95).

Uzasadnienie

Projekt niniejszego rozporządzenia stanowi wykonanie upoważnienia ustawowego zawartego w art. 31 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.). Wydanie niniejszego rozporządzenia jest konieczne z uwagi na fakt, że uprzednio obowiązujące rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2002 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. z 2003 r. Nr 27, poz. 235) przestanie obowiązywać z dniem 2 maja 2012 r. w związku z wejściem w życie znowelizowanych przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. Rozporządzenie określa

- 1) wzór wniosku o dokonanie zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego;
- 2) rodzaj i zakres dokonywanych zmian oraz zakres wymaganych dokumentów i badań uzasadniających wprowadzenie zmiany;
- 3) rodzaje zmian, które wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego;
- 4) sposób i tryb dokonywania zmian danych objętych pozwoleniem oraz zmian dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia. systemu prowadzenia i oceny zmian porejestacyjnych zgodnie z zasadami i klasyfikacją zmian w Rozporządzeniu Komisji (WE) NR 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącym badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych ujednolici system prowadzenia zmian bez względu na procedurę rejestracji produktu leczniczego tak jak ma to miejsce w przypadku procedury dopuszczenia do obrotu. Uproszczenie systemu prowadzenia zmian, zastosowanie prostszych, bardziej przejrzystych i elastyczniejszych ram prawnych, przy jednoczesnym zagwarantowaniu jednakowego poziomu ochrony zdrowia publicznego i zdrowia zwierząt pozwoli na zmniejszenie obciążenia administracyjnego i umożliwi skoncentrowanie się na zmianach mających istotny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego. Rozporządzenie może znacząco usprawnić funkcjonowanie podmiotów odpowiedzialnych poprzez:
 - 1) wprowadzenie jednolitej klasyfikacji zmian w procedurze narodowej i procedurach europejskich;
 - 2) umożliwienie wprowadzenia w życie zmian mających minimalny wpływ lub w ogóle nie wywierających wpływu na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność danego produktu leczniczego przed wydaniem decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;
 - 3) brak konieczności zgłoszenia uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego w trybie zmiany, 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 uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego. Wprowadzenie niniejszego rozporządzenia jest również etapem przejściowym do całkowitego ujednoczenia i dostosowania procedur związanych z dokonywaniem zmian w pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego do standardów europejskich, które nastąpi po zmianie rozporządzenia Komisji Europejskiej nr 1234/2008z 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. W niniejszym rozporządzeniu w § 5 utrzymano rodzaj zmiany - „zmianę typu I” w celu zapewnienia spójności z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 listopada 2008 r. w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. Nr 216, poz.

1378, z późn. zm.), które przewiduje wnoszenie stosownych opłat za zmianę typu I bez wyróżnienia zmian niewielkich typu IA i IB. Przewidziany w rozporządzeniu termin wejścia w życie to dzień jego ogłoszenia. Przyjęcie takiego rozwiązania ma na celu zapewnienie ciągłości regulacji prawnych w przedmiotowym zakresie, co jest szczególnie istotne z uwagi na fakt, że uprzednio obowiązujące rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2002 r. w sprawie dokonywania zmian w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego (Dz. U. z 2003 r. Nr 27, poz. 235) przestanie obowiązywać z dniem 2 maja 2012 r. w związku z art. 23 ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 82, poz. 451 oraz z 2012 r. poz. 95). Przyjęcie, że niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie z dniem jego ogłoszenia ma zagwarantować stosowanie omawianych przepisów w sposób ciągły eliminując tym samym sytuacje, w których brak jest regulacji w tym zakresie. Brak przepisów wykonawczych określających rodzaj i zakres dokonywanych zmian, oraz zakres wymaganych dokumentów i badań uzasadniających wprowadzenie zmian uniemożliwi jednocześnie pobieranie stosownych opłat za złożenie ww. wniosków na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 listopada 2008 r. w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego oraz na podstawie rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 października 2008 r. w sprawie sposobu ustalania i uiszczania opłat związanych z dopuszczeniem do obrotu produktu leczniczego weterynaryjnego (Dz. U. Nr 195, poz. 1211, z późn. zm.). Rozporządzenie jest zgodne z prawem Unii Europejskiej. Projekt nie podlega procedurze notyfikacji w rozumieniu przepisów rozporządzenia Rady Ministrów z dnia 23 grudnia 2002 r. w sprawie sposobu funkcjonowania krajowego systemu notyfikacji norm i aktów prawnych (Dz. U. Nr 239, poz. 2039 oraz z 2004 r. Nr 65, poz. 597).

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Podmioty, na które oddziałuje projektowane rozporządzenie

Projektowane rozporządzenie będzie oddziaływać na podmioty odpowiedzialne w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), na które nakłada określone nowe wymogi formalne dotyczące złożenia w odpowiedniej formie niezbędnej dokumentacji. Rozporządzenie będzie także oddziaływać na organ rejestrujący produkty lecznicze, a więc na Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

2. Konsultacje społeczne

Projekt został poddany konsultacjom społecznym, w szczególności z następującymi podmiotami: Polską Izbą Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „POLFARMED”, Izbą Gospodarczą „Farmacja Polska”, Izbą Gospodarczą „Apteka Polska”, Polskim Związkiem Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Związkiem Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA, Polskim Związkiem Producentów Leków bez Recepty PASMI, Związkiem Pracodawców Branży Zoologicznej Hobby Flora Zoo, Krajową Izbą Lekarsko-Weterynaryjną, Naczelną Izbą Aptekarską, Związkiem Pracodawców Hurtowni Farmaceutycznych. W ramach konsultacji społecznych uwagi zostały zgłoszone przez „HERBAPOL – LUBLIN” S.A., INFARMA Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne Sekcję Ogólnopolską, Polską Izbę Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych POLFARMED, Izbę Gospodarczą „FARMACJA POLSKA”, Polski Związek Producentów Leków bez Recepty – PASMI, Science Pharma spółkę z ograniczoną odpowiedzialnością S.K.A., Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED Spółkę Akcyjną, BOWET DRWALEW S.A. Uwzględniono uwagi dotyczące:

1. § 4 ust. 2 zdanie wstępne – zaproponowano zmianę słów „Za zmianę istotną typu II uznaje się również zmianę niewielką typu IB” na „Za zmianę istotną typu II uznaje się również zmianę niewymienioną w załączniku nr 2 do rozporządzenia”. Uwagę uwzględniono. Stwierdza się, że aktualne brzmienie dotyczy zmian zarówno wymienionych w załączniku nr 2 do rozporządzenia jako IB, jak i zmian niewymienionych, które uważa się za zmiany typu IB.

2. § 5 – zaproponowano modyfikację treści przepisu poprzez ujednoczenie jego brzmienia z treścią załącznika nr 1 w zakresie dat wprowadzenia zmiany typu IA oraz opisu relacji między zmianami, jeżeli zmiana prowadzi do innych zmian lub jest ich konsekwencją. Warunki te są zawarte we wniosku stanowiącym załącznik nr 1 do rozporządzenia i nie wymagają powtórzenia.

3. Załącznik nr 1, str.1 dodano odnośnik dotyczący doprecyzowania opisu postępowania podmiotu odpowiedzialnego przy wprowadzeniu tymczasowych środków bezpieczeństwa w przypadku pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, w brzmieniu: „w przypadku pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny powinien niezwłocznie wprowadzić tymczasowe środki bezpieczeństwa, powiadamiając Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o otrzymanych doniesieniach i wprowadzonych tymczasowych środkach bezpieczeństwa. Jeżeli Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w ciągu 24 godzin nie wniesie zastrzeżeń, podmiot odpowiedzialny wprowadza tymczasowe zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce, niezwłocznie występując z wnioskiem o dokonanie odpowiedniej zmiany.”.

4. Załącznik nr 1, str.3 doprecyzowano treść dotyczącą terminu wprowadzenia zmiany w następujący sposób: „w ciągu ... (maksymalnie 6 miesięcy) od dnia wydania decyzji Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych lub od wskazanej we wniosku daty dla zmiany typu IA”

5. Załącznik nr 2, części: B.I.a.1 (w części), B.I.a.3, B.I.b.1, B.I.b.2, B.I.c.3, B.I.d.1, B.I.e.1, B.II.a.1, B.II.a.2, B.II.a.3, B.II.a.6, B.II.b.1 (w części), B.II.b.3, B.II.c.2, B.II.d.2, B.II.e.1, B.II.e.3, B.II.e.4, B.II.e.6, B.II.e.7, B.II.f.1, B.II.g.2, B.III.2, B.IV.1, B.IV.2, B.IV.3, B.V.a.1, B.V.a.2, C.I.2, C.I.3, C.I.6, C.I.8, C.I.9 (w części), D.1, D.2, D.5, D.16, D.22, Zaproponowane uwagi są uwagami o charakterze redakcyjnym, stanowią doprecyzowanie pojęć tłumaczonych z tekstu oryginalnego. Częściowo uwzględniono uwagi dotyczące:

1. Załącznik nr 2, część A.1 – zaproponowano pod poz. A.1 „zmiana nazwy lub adresu podmiotu odpowiedzialnego” następujące brzmienie: „*Część nazwy podmiotu odpowiedzialnego, określająca jego formę prawną nie ulega zmianie*” w miejsce tekstu „*forma prawna podmiotu odpowiedzialnego nie uległa zmianie*”. Uwagę uwzględniono częściowo wprowadzając następujące brzmienie: „Podmiot odpowiedzialny nie ulega zmianie”. Propozycja powyższa dotyczy sytuacji innych niż określone w art.32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

2. Załącznik nr 2, część B.I.a.1 – w lit. a) zaproponowano wprowadzenie terminu „grupy kapitałowej” obok terminu „koncernu farmaceutycznego”. Uwaga uwzględniona w części. Zmodyfikowano treść przedmiotowego punktu a) w następujący sposób: „proponowany wytwórca jest podmiotem zależnym lub dominującym w rozumieniu ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych (Dz. U. Nr 184, poz. 1539, z 2006 r. Nr 157, poz. 1119 oraz z 2007 r. Nr 235, poz. 1734) wobec dotychczasowego wytwórcy”.

3. Załącznik nr 2, część B.II.c.4 – zaproponowano zastąpienie użytego słowa „odzyskiwanie” słowem „wytwarzanie”. Uwaga uwzględniona częściowo poprzez zastąpienie słowa „odzyskiwanie” słowem „otrzymywanie”. Nie uwzględniono uwag dotyczących:

1. § 9 – zaproponowano dodanie pkt 4 w następującym brzmieniu „Jeżeli w terminie 90 dni od daty złożenia ważnego wniosku dla zmian IA i IB Urząd nie wyśle do podmiotu odpowiedzialnego opinii negatywnej, zgłoszenie uważane jest za przyjęte”. Uwaga nie może być uwzględniona. Powyżej wskazana propozycja jest niezgodna z art. 31 ust. 1 ustawy Prawo farmaceutyczne. Postępowanie w sprawie dokonanie ww. zmian kończy się wydaniem decyzji przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w terminie 90 dni od dnia złożenia wniosku, odpowiednio – odmownej, bądź o dokonaniu wnioskowanej zmiany. Ponadto propozycja w odniesieniu do zmiany IA niezgodna jest z treścią Rozporządzenia WE 1234/2008.

2. § 10 - zaproponowano dodanie ust. 3 w następującym brzmieniu: „3. Zmianę, o której mowa w ust.1, należy wprowadzić w terminie maksymalnie 6 miesięcy od dnia uznania je za przyjętą”. Uwaga nie może być uwzględniona. Okres przejściowy dla wprowadzenia zmian wynika bezpośrednio z art. 31 ust. 1a ustawy Prawo farmaceutyczne. Proponowany brzmienie ust. 3 w § 10 powtarza przepis ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

3. Załącznik nr 2 - zaproponowano wprowadzenie w treści Załącznika nr 2 do rozporządzenia pojęcia: „kapsułka twarda pusta”. Uwaga nie może być uwzględniona. Proponowany tekst załącznika nr 2 odpowiada klasyfikacji zmian, w tym terminologii użytej w rozporządzeniu WE 1234/2008, które nie zawiera proponowanego pojęcia.

4. Załącznik nr 2, część D.1, D.2 – zaproponowano dodanie w warunkach zmian wskazanych w D.1 i D.2 oznaczonych numerem 1 słów: „*ta sama osoba prawna*”. Uwaga nieuwzględniona. Właścicielem certyfikatu VAMF czy PMF nie musi być osoba prawna, ale również osoba fizyczna.

5. Załącznik nr 2, część B.I.a.2 – wskazano na brak jasności zwrotu „i nie jest związana z protokołem”. Uwaga nie może zostać uwzględniona. Treść załącznika nr 2 do rozporządzenia w przedmiotowej części odpowiada w pełni klasyfikacji zmian określonej przez rozporządzenie WE 1234/2008, które zawiera proponowany zwrot (proponowana treść jest zgodnym tłumaczeniem).

6. Załącznik nr 2, część B.II.b.1. – stwierdzono, że występująca w tej zmianie konieczność przedstawienia deklaracji osób wykwalifikowanych o wytwarzaniu substancji czynnej zgodnie z wymaganiami GMP powinna zostać usunięta, ponieważ potwierdzenie wytwarzania substancji czynnej zgodnie z wymaganiami GMP oraz stosowne deklaracje osób wykwalifikowanych są przedstawiane podczas procesu uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Ponadto wskazano, że w procesie wytwarzania mogą być tylko stosowane substancje czynne zarejestrowane w procesie uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a po uzyskaniu pozwolenia przy dodawaniu nowego miejsca wytwarzania w ramach stosownej zmiany porejestacyjnej wymagane jest już złożenie stosownych deklaracji przez osoby wykwalifikowane odnośnie GMP dla substancji czynnej. Uwaga nie może być uwzględniona. Treść załącznika 2 do rozporządzenia w przedmiotowej części odpowiada w pełni klasyfikacji zmian określonej przez rozporządzenie WE 1234/2008, które zawiera proponowany zwrot (proponowana treść jest zgodnym tłumaczeniem).

7. Załącznik nr 2, część B.II.b.2 – stwierdzono, że brak jest celowości składania kolejnej deklaracji GMP dla substancji czynnej skoro deklaracje te składa się w ramach procesu rejestracji produktu leczniczego lub zmiany wytwórcy substancji czynnej. Uwaga nie może być uwzględniona. Treść załącznika 2 do rozporządzenia w przedmiotowej części odpowiada w pełni klasyfikacji zmian określonej przez rozporządzenie WE 1234/2008, które zawiera proponowany zwrot (proponowana treść jest zgodnym tłumaczeniem).

8. Załącznik nr 2, część C.I.1 – zaproponowano usunięcie z treści przedmiotowej części odniesienia do art. 30 dyrektywy 2001/83/WE. Uwaga nie może być uwzględniona z uwagi na fakt, że treść części C.I.1 załącznika 2 do rozporządzenia w przedmiotowej części odpowiada w pełni klasyfikacji zmian określonej przez rozporządzenie WE 1234/2008, które zawiera proponowany zwrot (proponowana treść jest zgodnym tłumaczeniem).

9. Załącznik nr 2, część C.I.9 – zaproponowano, by w określonych w tej części przypadkach, takie same zmiany można było wprowadzić w DDPS (szczegółowym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego) w pozostałych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu tego podmiotu odpowiedzialnego poprzez złożenie zmian powiązanych typu IA_{IN}. Uwaga nie może być uwzględniona. Proponowany zapis jest niezgodny z treścią normatywną rozporządzenia, w którym to nie ma przepisów umożliwiających składanie wniosków obejmujących zmiany powiązane do różnych pozwoleń będących w posiadaniu tego samego podmiotu odpowiedzialnego.

10. Nie uwzględniono również uwagi dotyczącej propozycji równoległego uregulowania kwestii sposobu ustalania i wysokości opłat za złożenie wniosku o zmianę w pozwoleniu lub dokumentacji dołączanej do pozwolenia razem z wydaniem niniejszego rozporządzenia. Propozycja wychodzi poza treść delegacji zawartej w art. 31 ust. 2 ustawy Prawo farmaceutyczne, sposób ustalania i wysokość opłat reguluje rozporządzenie wydane w oparciu o art. 36a ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

11. Załącznik nr 2, uwaga ogólna – zaproponowano zastąpienie używanego w treści całego załącznika spójnika „lub” zwrotem „i/lub”. Uwaga nie może być uwzględniona, ponieważ spójnik „lub” oznacza zarówno „i”, jak i „albo”.

3. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych, w tym na wydatki i dochody budżetu państwa i budżetów jednostek samorządu terytorialnego

Projektowane rozporządzenie ma na celu określenie nowego wzoru wniosku o dokonanie zmiany w pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz nowego sposobu klasyfikacji zmian w pozwoleniu i dokumentacji. Składanie przez wnioskodawców formularzy wg nowego wzoru będzie się odbywać z zachowaniem dotychczasowych procedur określonych w ustawie z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, zaś związane z tym faktem koszty określone są w odrębnej regulacji wykonawczej i pozostają niezmienione. W związku ze zmianą klasyfikacji zmian porejestracyjnych spadnie z 25% do 17% ilość składanych wniosków o dokonanie zmiany typu II, nie spowoduje to jednak zmniejszenia wpływów do budżetu ze względu na wzrost ilości składanych wniosków o dokonanie zmiany niewielkiej typu IA oraz IB. Ponieważ postępowania o których mowa są postępowaniami wnioskowymi trudno jednoznacznie określić wyniki analizy wpływu aktu normatywnego na sektor finansów publicznych. Biorąc po uwagę powyższe wprowadzenie projektowanej regulacji pozostawi wpływy do budżetu państwa na tym samym poziomie oraz nie będzie miało wpływu na wydatki i dochody budżetów jednostek samorządu terytorialnego.

3. Wpływ regulacji na rynek pracy

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację na rynku pracy.

4. Wpływ regulacji na konkurencyjność gospodarki i przedsiębiorczość, w tym na funkcjonowanie przedsiębiorstw

Rozporządzenie może znacząco usprawnić funkcjonowanie podmiotów odpowiedzialnych, w tym wytwórców produktów leczniczych poprzez ujednoczenie i dostosowanie procedur związanych z dokonywaniem zmian w pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego do standardów europejskich. Ponadto ułatwi wprowadzanie zmian porejestracyjnych ze względu na fakt, iż zmiany typu IA podmiot odpowiedzialny wprowadza w wybranym przez siebie terminie, jedynie informując o tym Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w ciągu 12 miesięcy. W związku z tym liczba zmian porejestracyjnych typu II spadnie z 25% do 17%.

5. Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionalny

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionalny.

6. Wpływ regulacji na zdrowie społeczeństwa

Nie przewiduje się bezpośredniego wpływu projektowanej regulacji na zdrowie społeczeństwa.

7. Wpływ regulacji na środowisko

Projektowane rozporządzenie nie będzie miało wpływu na stan środowiska.

WZÓR
WNIOSEK O DOKONANIE ZMIAN W POZWOLENIU I DOKUMENTACJI
DOTYCZĄCEJ WPROWADZANIA DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO

PRODUKT LECZNICZY

PRODUKT LECZNICZY WETERYNARYJNY

Numer wniosku¹⁾:

Data złożenia¹⁾:

Typ zmiany (zaznaczyć wszystkie punkty mające zastosowanie)

- Typ IA_{IN}
- Typ IA
- Typ IB zmiana wymieniona w załączniku nr 2 do rozporządzenia
- Typ IB zmiana niewymieniona w załączniku nr 2 do rozporządzenia
- Typ II

Zmiana(y) dotyczy(a):

- Danych administracyjnych
- Wskazań
- Wskazań pediatrycznych
- Bezpieczeństwa stosowania
- Pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania²⁾
- Jakości
- Corocznej zmiany szczepów w szczepionce przeciwko grypie ludzkiej
- Docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi
- Inne

¹⁾ Wypełnia pracownik Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, zwanego dalej „Urzędem”.

²⁾ W przypadku pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny powinien niezwłocznie wprowadzić tymczasowe środki bezpieczeństwa, powiadamiając Prezesa Urzędu o otrzymanych doniesieniach i wprowadzonych tymczasowych środkach bezpieczeństwa. Jeżeli Prezes Urzędu w ciągu 24 godzin nie wniesie zastrzeżeń, podmiot odpowiedzialny wprowadza tymczasowe zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce, niezwłocznie występując z wnioskiem o dokonanie odpowiedniej zmiany.

Nazwa produktu leczniczego:

Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego:

Substancja(e) czynna(e):

Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:

Imię, nazwisko i adres pełnomocnika podmiotu odpowiedzialnego³⁾:

Numer pozwolenia:

Numer telefonu:

Kod ATC/ATC Vet:

Numer faxu (nieobowiązkowy):

E-mail:

³⁾ Należy załączyć pełnomocnictwo do reprezentowania podmiotu odpowiedzialnego.

RODZAJE ZMIAN

Załączono kopię stron załącznika nr 2 do rozporządzenia, właściwych dla wnioskowanych zmian z zaznaczeniem odpowiednich pól określających warunki oraz wymaganą dokumentację (dla zmian niewielkich typu IA oraz typu IB).

ZMIANY OBJĘTE NINIEJSZYM WNIOSKIEM:

ZMIANA GŁÓWNA:

(Należy zamieścić odpowiedni fragment z listy zmian znajdującej się na końcu wzoru wniosku, zgodnie z instrukcją znajdującą się nad listą zmian)

ZMIANA(Y) POWIĄZANA(E):

(Należy zamieścić odpowiedni fragment z listy zmian znajdującej się na końcu wzoru wniosku dotyczący zgłaszanej zmiany powiązanej. W przypadku braku zmian powiązanych należy wpisać „ Nie dotyczy”.)

DOKŁADNY ZAKRES I UZASADNIENIE WNISKOWANYCH ZMIAN ORAZ UZASADNIENIE DLA ZMIAN POWIĄZANYCH I KLASYFIKACJI ZMIAN NIEWYMIENIONYCH LUB NIESPEŁNIAJĄCYCH WARUNKÓW OKREŚLONYCH W ZAŁĄCZNIKU NR 2 DO ROZPORZĄDZENIA (JEŻELI DOTYCZY)

TEKST OBOWIĄZUJĄCY ^{4), 5)}	TEKST PROPONOWANY ^{4), 5)}

⁴⁾ Należy porównać dokładnie obowiązujące i proponowane zapisy w pozwoleniu, w dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce i oznakowaniach opakowań bezpośrednich i zewnętrznych.

⁵⁾ W przypadku zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce i oznakowaniu opakowań bezpośrednich i zewnętrznych należy podkreślić lub wyróżnić zmienione słowa w powyższej tabeli bądź dostarczyć porównanie w formie oddzielnego załącznika.

INNE WNIOSKI ⁶⁾

⁶⁾ Należy wymienić wszystkie wnioski dotyczące tego produktu leczniczego będące w trakcie rozpatrywania.

ZAŁĄCZONO:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego
- Ulotka
- Oznakowanie opakowań bezpośrednich i zewnętrznych
- Projekty graficzne opakowań bezpośrednich i zewnętrznych

Oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego:

Niniejszym składam wniosek o dokonanie zmiany w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzania do obrotu produktu leczniczego, tak jak to zostało wyszczególnione powyżej. Jednocześnie oświadczam, że (proszę zaznaczyć odpowiednie pola):

- Wszystkie zmiany zostały wymienione i nie ma żadnych innych zmian w załączonej dokumentacji
- Nie toczą się inne postępowania w sprawie zmian poza wymienionymi w tym wniosku
- Wszystkie warunki określone dla przedmiotowych zmian zostały spełnione (jeżeli dotyczy)
- Opłata została wniesiona

Termin wprowadzenia w życie zmiany: z dniem wydania decyzji Prezesa Urzędu
 w ciągu ... (*maksymalnie 6 miesięcy*) od dnia wydania decyzji Prezesa Urzędu lub od wskazanej we wniosku daty dla zmiany niewielkiej typu IA

Wysokość wniesionej opłaty: _____

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego:

Stanowisko:

Imię i nazwisko:

Data i podpis:

LISTA ZMIAN

Proszę wybrać odpowiednie zmiany z poniższej listy i umieścić w części wniosku „ZMIANY OBJĘTE NINIEJSZYM WNIOSKIEM”, zgodnie z poniższą instrukcją:

We wniosku należy umieścić właściwy dla wnioskowanej zmiany fragment tabeli z nagłówkiem zawierającym ogólny opis zmiany oraz z zaznaczoną odpowiednią zmianą szczegółową (jeżeli dotyczy). Punkty tabeli niezwiązane z wnioskowaną zmianą należy usunąć.

Dla zmian niewielkich typu IA w ostatniej kolumnie należy wpisać datę ich wprowadzenia.

Gdy jeden z warunków dla zmiany niewielkiej typu IA nie został spełniony, a zmiana nie jest zmianą istotną typu II, zmianę należy zakwalifikować jako zmianę niewielką typu IB.

W celu zgłoszenia zmian niewymienionych w załączniku nr 2 do rozporządzenia podmiot odpowiedzialny powinien zaznaczyć „z) inna zmiana” we właściwej sekcji, na jej najniższym możliwym poziomie, tzn. wewnątrz konkretnej zmiany albo pod odpowiednim tytułem sekcji, zgodnie z proponowaną klasyfikacją.

Szczegółowe informacje na temat zakresu wnioskowanej zmiany należy podać w tabeli zawartej w części formularza „DOKŁADNY ZAKRES I UZASADNIENIE WNIOSKOWANYCH ZMIAN ORAZ UZASADNIENIE DLA ZMIAN POWIĄZANYCH I KLASYFIKACJI ZMIAN NIEWYMIENIONYCH LUB NIESPEŁNIAJĄCYCH WARUNKÓW OKREŚLONYCH W ZAŁĄCZNIKU NR 2 DO ROZPORZĄDZENIA”.

Po wypełnieniu formularza niniejszą listę należy usunąć ze składanego wniosku.

A. Zmiana administracyjna		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	

		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> A.1	Zmiana nazwy lub adresu podmiotu odpowiedzialnego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	

		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> A.2	Zmiana nazwy produktu leczniczego	IB		

		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> A.3	Zmiana nazwy substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	

		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> A.4	Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy (w odpowiednich przypadkach wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej) lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	

A.5 Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy produktu leczniczego, a także miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> a)	wytwórca, u którego następuje zwolnienie serii	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	
<input type="checkbox"/> b)	wszystkie pozostałe	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> A.6	Zmiana dotycząca kodu ATC/ATC Vet	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	

		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> A.7	Wykreślenie miejsc wytwarzania, w tym miejsc wytwarzania substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu leczniczego, miejsca pakowania, wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii, lub dostawcy materiału wyjściowego, odczynnika lub substancji pomocniczej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	

B.I.a Zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej		Typ zmiany		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	

B.I.a.1 Zmiana wytwórcy materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub zmiana wytwórcy substancji czynnej (w tym również wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej - jeżeli dotyczy), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP):	Typ zmiany
---	-------------------

<input type="checkbox"/> a)	proponowany wytwórca jest podmiotem zależnym lub dominującym w rozumieniu ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych (Dz. U. Nr 184, poz. 1539, z późn. zm.) wobec dotychczasowego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b)	wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej posiadającego główny zbiór danych dotyczący substancji czynnej (<i>Active Substance Master File</i>), zwany dalej „ASMF”	II		Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c)	proponowany wytwórca stosuje zasadniczo odmienną drogę syntezy lub warunki wytwarzania, co może mieć wpływ na istotne właściwości substancji czynnej, takie jak profil zanieczyszczeń (jakościowych lub ilościowych) wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność	II			
<input type="checkbox"/> d)	nowy wytwórca materiału wymagającego oceny bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka przenoszenia czynników wywołujących zwierzęce gąbczaste encefalopatie przez produkty lecznicze (<i>Transmission of Animal Spongiform Encephalopathies</i>), zwane dalej „TSE”	II			
<input type="checkbox"/> e)	zmiana odnosi się do biologicznej substancji czynnej lub do materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania produktu biologicznego lub immunologicznego	II			
<input type="checkbox"/> f)	zmiany w zakresie miejsc kontroli substancji czynnej - dodanie lub zastąpienie wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.2 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania substancji czynnej:		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a)	niewielka zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b)	istotna zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej, która może mieć znaczny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego	II		Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c)	zmiana dotyczy substancji biologicznej, immunologicznej lub użycia innej substancji chemicznej w procesie wytwarzania biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego i nie jest związana z protokołem	II			
<input type="checkbox"/> d)	zmiana dotyczy produktu leczniczego roślinnego i dotyczy pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania lub produkcji	II			
<input type="checkbox"/> e)	niewielka zmiana w części zamkniętej ASMF	IB			
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.3 Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) substancji czynnej lub produktu pośredniego:		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/> a)	zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b)	zmniejszenie wielkości serii	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c)	zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej	II		Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> d)	zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	IB			
<input type="checkbox"/> e)	skala dla biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacja linii)	IB			
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.4 Zmiany dotyczące badań lub limitów wewnątrzprocesowych stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	a) zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	b) dodanie nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	c) wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	d) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej	II		
<input type="checkbox"/>	e) wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej	II		
<input type="checkbox"/>	f) dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB		
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.a.5 Zmiany dotyczące substancji czynnej sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie u ludzi:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	a) zastąpienie szczepu (szczepów) w sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionce przeciwko grypie u ludzi	II		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

B.I.b Zmiana w procesie kontroli substancji czynnej		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.b.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego, odczynników używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	a) zawężenie limitów w specyfikacji produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	b) zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	c) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	d) wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/>	f) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres w specyfikacji	II		
<input type="checkbox"/>	g) rozszerzenie zatwierdzonych limitów w specyfikacji dla materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/>	h) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem substancji biologicznej lub immunologicznej) parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB		Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

B.I.b.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego,		Typ zmiany	
---	--	------------	--

stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:		
<input type="checkbox"/> a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) inne zmiany w metodzie badania odczynnika (w tym zastąpienie lub dodanie metody), niemające istotnego wpływu na ogólną jakość substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> d) zmiana w biologicznej, immunologicznej lub immunochemicznej metodzie badania lub metodzie badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (np. mapowanie peptydów, mapowanie glikoprotein) lub jej zastąpienie	II	
<input type="checkbox"/> e) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody) substancji czynnej lub materiału wyjściowego, produktu pośredniego	IB	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.c Zmiana dotycząca opakowania substancji czynnej	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.c.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do jałowych i niezamrożonych biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych	II	
<input type="checkbox"/> c) zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do substancji czynnych płynnych (niejałowych)	IB	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.c.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.I.c.3 Zmiana dotycząca metod badania opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.I.d.1 Zmiana dotycząca okresu ponownego badania, okresu ważności lub warunków przechowywania substancji czynnej, w przypadku braku w zatwierdzonej dokumentacji certyfikatu	Typ zmiany

zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) określającego okres ponownego badania:			
a) zmiana dotycząca okresu ponownego badania lub okresu ważności:			
<input type="checkbox"/>	1. skrócenie	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	2. wydłużenie okresu ponownego badania w oparciu o ekstrapolację danych dotyczących trwałości niezgodnych z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji do spraw Harmonizacji (International Conference of Harmonisation), zwanej dalej „ICH”	II	
<input type="checkbox"/>	3. wydłużenie okresu ważności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej, niezgodne z zatwierdzonym protokołem badań trwałości	II	
<input type="checkbox"/>	4. wydłużenie lub wprowadzenie okresu ponownego badania, okresu ważności na podstawie rzeczywistych danych z badań trwałości	IB	
b) zmiana dotycząca warunków przechowywania:			
<input type="checkbox"/>	1. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej na bardziej restrykcyjne	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	2. zmiana warunków przechowywania biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych, jeżeli badania trwałości nie zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem badań trwałości	II	
<input type="checkbox"/>	3. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej	IB	
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II

B.I.e.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla substancji czynnej, dotyczącej:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania substancji czynnej, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania	II
<input type="checkbox"/> b) metody badania materiałów wyjściowych, odczynników, produktów pośrednich lub substancji czynnej	II

<input type="checkbox"/> B.I.e.2 Wprowadzenie, po zatwierdzeniu, protokołu zarządzania zmianą, odnoszącego się do substancji czynnej	Typ zmiany
	II

<input type="checkbox"/> B.I.e.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej	Typ zmiany	Data wprowadzenia:
	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	

B.II.a Zmiana dotycząca opisu i składu produktu leczniczego	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II

B.II.a.1 Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań, obejmujące zastąpienie lub dodanie tuszy używanych do oznakowania produktu:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) zmiana nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> b) zmiany rowka, kreski dzielącej, przeznaczonych do podziału na równe dawki	IB
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II

B.II.a.2 Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej:	Typ zmiany
--	------------

<input type="checkbox"/>	a) postacie farmaceutyczne o natychmiastowym uwalnianiu: tabletki, kapsułki, czopki i globulki	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	b) postacie farmaceutyczne dojelitowe o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletki z rowkiem, kreską dzielącą, przeznaczonymi do podziału na równe dawki	IB			
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.a.3 Zmiany substancji pomocniczych wchodzących w skład produktu leczniczego:		Typ zmiany			
a) zmiany w zakresie środków aromatyzujących lub barwników:					
<input type="checkbox"/>	1. dodanie, wykreślenie lub zastąpienie	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	2. zwiększenie albo zmniejszenie ilości	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	3. biologiczne produkty lecznicze weterynaryjne do stosowania doustnego, w których środek barwiący lub aromatyzujący ma znaczenie dla ich przyswajania przez docelowy gatunek zwierząt	II			
b) inne substancje pomocnicze:					
<input type="checkbox"/>	1. jakiegokolwiek niewielkie zmiany składu ilościowego produktu leczniczego w zakresie substancji pomocniczych	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	2. zmiany jakościowe lub ilościowe dotyczące co najmniej jednej substancji pomocniczej, które mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu leczniczego	II			
<input type="checkbox"/>	3. zmiana związana z produktem biologicznym lub immunologicznym	II			
<input type="checkbox"/>	4. każda nowa substancja pomocnicza wytworzona z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wymagająca oceny danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka w zakresie TSE	II			
<input type="checkbox"/>	5. zmiana poparta badaniami biorównoważności	II			
<input type="checkbox"/>	6. zastąpienie jednej substancji pomocniczej porównywalną substancją pomocniczą o tych samych właściwościach funkcjonalnych i na podobnym poziomie	IB			
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.a.4 Zmiana dotycząca masy otoczki postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego lub masy otoczki kapsułek:		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/>	a) stała postać farmaceutyczna do stosowania doustnego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/>	b) postacie farmaceutyczne dojelitowe, o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu, w których otoczka ma zasadnicze znaczenie dla mechanizmu uwalniania	II			
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.a.5 Zmiana stężenia pozajelitowego produktu leczniczego jednodawkowego do całkowitego podania, gdzie ilość substancji czynnej w dawce (moc) nie ulega zmianie		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>		II

B.II.a.6 Wykreślenie pojemnika dla rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika z opakowania		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>		IB

B.II.b Zmiana w procesie wytwarzania produktu leczniczego:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.b.1 Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla części lub całości procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) miejsce pakowania w opakowania zewnętrzne	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) miejsce pakowania w opakowania bezpośrednie	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie zewnętrzne, biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych	II	
<input type="checkbox"/> d) miejsce wymagające inspekcji wstępnej lub inspekcji pod kątem konkretnego produktu	II	
<input type="checkbox"/> e) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie bezpośrednie i zewnętrzne, produktów leczniczych niejałowych	IB	
<input type="checkbox"/> f) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowania zewnętrzne, produktów leczniczych jałowych przy zastosowaniu metody aseptycznej, z wyłączeniem biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych	IB	
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.b.2 Zmiana dotycząca wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) zastąpienie lub dodanie wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:		
<input type="checkbox"/> 1. z wyłączeniem kontroli, badania serii	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2. łącznie z kontrolą, badaniem serii	<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 3. łącznie z kontrolą, badaniem serii w odniesieniu do produktu biologicznego lub immunologicznego, przy czym jedna z stosowanych metod badania jest metodą biologiczną lub immunologiczną lub immunochemiczną	II	

B.II.b.3 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a) niewielka zmiana w procesie wytwarzania stałej postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu lub roztworów do stosowania doustnego	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) istotne zmiany w procesie wytwarzania, które mają znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego	II	
<input type="checkbox"/> c) zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	II	
<input type="checkbox"/> d) wprowadzenie niestandardowej metody sterylizacji końcowej	II	
<input type="checkbox"/> e) wprowadzenie lub zwiększenie nadmiaru technologicznego substancji czynnej	II	
<input type="checkbox"/> f) niewielka zmiana w procesie wytwarzania zawiesiny do	IB	

stosowania doustnego		
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.b.4 Zmiana dotycząca wielkości serii, w tym zakresów wielkości serii, produktu leczniczego:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	zmniejszenie maksymalnie 10 – krotnie	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c)	zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> d)	zmiana dotyczy wszystkich innych postaci farmaceutycznych wytwarzanych w złożonych procesach wytwarzania	II		
<input type="checkbox"/> e)	zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii postaci farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu	IB		
<input type="checkbox"/> f)	skala dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacji linii)	IB		
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

B.II.b.5 Zmiany dotyczące badań wewnątrzprocesowych lub limitów stosowanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	dodanie nowych badań i limitów	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c)	wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> d)	wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które ma istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> e)	rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które ma istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> f)	dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB		
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

B.II.c Zmiana w procesie kontroli substancji pomocniczych wchodzących w skład produktu leczniczego		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

B.II.c.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji substancji pomocniczej:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c)	wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. przestarzałego),	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> d)	zmiana limitów poza zaakceptowany zakres	II		
<input type="checkbox"/> e)	wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> f)	dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru	IB		

w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.c.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji pomocniczej:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:	
<input type="checkbox"/> c) zastąpienie biologicznej lub immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego	II			
<input type="checkbox"/> d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	IB			

B.II.c.3 Zmiana dotycząca źródła substancji pomocniczej lub odczynnika obciążonego ryzykiem TSE:		Typ zmiany		
a) zmiana materiału obciążonego ryzykiem TSE na materiał pochodzenia roślinnego lub materiał syntetyczny:				
<input type="checkbox"/> 1.	dla substancji pomocniczych lub odczynników niewykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> 2.	dla substancji pomocniczych lub odczynników wykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> b)	zmiana lub wprowadzenie materiału objętego ryzykiem TSE lub zastąpienie jednego materiału obciążonego ryzykiem TSE innym materiałem, nieobjętym certyfikatem zgodności w zakresie TSE	II		

B.II.c.4 Zmiana dotycząca drogi syntezy lub otrzymywania niefarmakopelnej substancji pomocniczej (jeżeli jest opisana w dokumentacji):		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	niewielka zmiana w drodze syntezy lub otrzymywania niefarmakopelnej substancji pomocniczej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	zmiana specyfikacji lub zmiana fizykochemicznych właściwości substancji pomocniczej, która może wpłynąć na jakość produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> c)	substancja pomocnicza jest substancją biologiczną lub immunologiczną	II		
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:	

B.II.d Zmiana w procesie kontroli produktu leczniczego		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:	

B.II.d.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji produktu leczniczego:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	zawężenie limitów w specyfikacji dla produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c)	dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> d)	wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

<input type="checkbox"/>	e) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres	II	
<input type="checkbox"/>	f) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego	II	
<input type="checkbox"/>	g) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru do specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB	
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.d.2 Zmiana dotycząca metody badania produktu leczniczego:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	c) zastąpienie biologicznej lub immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego	II		
<input type="checkbox"/>	d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	IB		

		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	B.II.d.3 Zmiany dotyczące wprowadzenia zwalniania w czasie rzeczywistym lub zwalniania parametrycznego w procesie wytwarzania produktu leczniczego	II

B.II.e Zmiana dotycząca opakowania produktu leczniczego		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.e.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:		Typ zmiany		
a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego:				
<input type="checkbox"/>	1. stała postać farmaceutyczna	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna	IB		
<input type="checkbox"/>	3. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze,	II		
<input type="checkbox"/>	4. zmiana dotyczy opakowania zapewniającego mniejszą ochronę, przy czym występują zmiany powiązane dotyczące warunków przechowywania lub skrócenia okresu ważności	II		
b) zmiana typu opakowania:				
<input type="checkbox"/>	1. stała, półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna	IB		
<input type="checkbox"/>	2. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze	II		
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

B.II.e.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	a) zawężenie limitów w specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

<input type="checkbox"/> d)	dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB	
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.II.e.3 Zmiana dotycząca metody badania opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c)	wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.II.e.4 Zmiana dotycząca kształtu lub wymiarów opakowania bezpośredniego lub jego zamknięcia:		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	niejałowe produkty lecznicze	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	zmiana w kształcie lub wymiarach dotycząca podstawowego elementu opakowania, która może mieć istotny wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> c)	jałowe produkty lecznicze	IB		

B.II.e.5 Zmiana dotycząca wielkości opakowania produktu leczniczego:		Typ zmiany		
a) zmiana w liczbie jednostek (np. tabletek, ampułek) w opakowaniu:				
<input type="checkbox"/>	1. zmiana mieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. zmiana niemieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	IB		
<input type="checkbox"/> b)	wykreślenie wielkości opakowania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c)	zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia jałowych, wielodawkowych lub jednodawkowych do częściowego podania produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego, oraz biologicznych lub immunologicznych wielodawkowych produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego	II		
<input type="checkbox"/> d)	zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia innych produktów leczniczych niż wielodawkowe, lub jednodawkowe do częściowego podania produkty lecznicze do stosowania pozajelitowego	IB		
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II		Data wprowadzenia:

B.II.e.6 Zmiana dotycząca każdego z elementów opakowania bezpośredniego, który nie ma kontaktu z produktem leczniczym, np. kolor kapsli, kolor obwódek na ampułkach, zmiana osłonki igły (inny rodzaj tworzywa sztucznego):		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a)	zmiana wpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b)	zmiana niewpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.II.e.7 Zmiana dotycząca dostawcy lub wytwórcy elementu opakowania lub wyrobu medycznego (jeżeli są wymienione)	Typ zmiany
---	-------------------

w dokumentacji):			
<input type="checkbox"/> a)	wykreślenie dostawcy lub wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> b)	zastąpienie lub dodanie dostawcy lub wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> c)	każda zmiana dostawcy lub wytwórcy komór inhalacyjnych do inhalatorów pod ciśnieniem z dozownikiem	II	

B.II.f.1 Zmiana dotycząca okresu ważności lub warunków przechowywania produktu leczniczego:		Typ zmiany	
a) skrócenie okresu ważności produktu leczniczego:			
<input type="checkbox"/>	1. zapakowanego w opakowanie handlowe	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
b) wydłużenie okresu ważności produktu leczniczego:			
<input type="checkbox"/>	1. zapakowanego w opakowanie handlowe (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)	IB	
<input type="checkbox"/>	2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)	IB	
<input type="checkbox"/>	3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)	IB	
<input type="checkbox"/>	4. wydłużenie okresu ważności w oparciu o ekstrapolację danych z badań trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH	II	
<input type="checkbox"/>	5. wydłużenie okresu ważności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego, zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości	IB	
<input type="checkbox"/> c)	zmiana warunków przechowywania biologicznych produktów leczniczych, jeżeli badania trwałości nie zostały przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości	II	
<input type="checkbox"/> d)	zmiana warunków przechowywania produktu leczniczego lub produktu rozcieńczonego, po rekonstytucji	IB	
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II

B.II.g.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla produktu leczniczego, z wyjątkiem produktów biologicznych, dotyczące:		Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a)	co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania	II
<input type="checkbox"/> b)	metod badania substancji pomocniczych, produktów pośrednich lub produktu leczniczego	II

<input type="checkbox"/>	B.II.g.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą porejestacyjną, odnoszącego się do produktu leczniczego	Typ zmiany
		II

<input type="checkbox"/>	B.II.g.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego	Typ zmiany	Data wprowadzenia:
		<input type="checkbox"/> IA _{IN} <input type="checkbox"/> IB	

B.III.1 Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego wykorzystywanego w procesie wytwarzania substancji czynnej, substancji pomocniczej:		Typ zmiany		
a) certyfikat zgodności z odpowiednią monografią szczegółową Farmakopei Europejskiej:				
<input type="checkbox"/>	1. nowy certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	3. nowy certyfikat od nowego wytwórcy (zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
b) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej:				
<input type="checkbox"/>	1. nowy certyfikat dla substancji czynnej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. nowy certyfikat dla materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	3. uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.III.2 Zmiana w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:		Typ zmiany		
a) zmiana specyfikacji byłej substancji niefarmakopoealnej w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:				
<input type="checkbox"/>	1. substancja czynna	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. substancja pomocnicza, materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	b) zmiana w celu spełnienia warunków stosownej uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	c) zmiana w specyfikacjach z wymagań farmakopei narodowej państwa członkowskiego na wymagania Farmakopei Europejskiej	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.IV Zmiana dotycząca wyrobów medycznych dołączonych do produktu leczniczego		Typ zmiany		
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.IV.1 Zmiana dotycząca dozownika lub aplikatora:		Typ zmiany		
a) dodanie lub zastąpienie wyrobu, który nie jest integralną częścią opakowania bezpośredniego:				
<input type="checkbox"/>	1. wyrób z oznakowaniem CE	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	2. wyrób bez oznakowania CE tylko dla produktów leczniczych weterynaryjnych	IB		
<input type="checkbox"/>	3. komora inhalacyjna dla inhalatorów z dozownikiem	II		
<input type="checkbox"/>	b) wykreślenie wyrobu	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	c) dodanie lub wymiana wyrobu, który jest integralną częścią opakowania bezpośredniego	II		

B.IV.2 Zmiana w parametrach lub limitach specyfikacji dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) zawężenie limitów specyfikacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) rozszerzenie zatwierdzonych limitów specyfikacji, które ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu	II		
<input type="checkbox"/> d) wykreślenie parametru w specyfikacji, który ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu	II		
<input type="checkbox"/> e) dodanie parametru do specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości	IB		
<input type="checkbox"/> f) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

B.IV.3 Zmiana dotycząca metody kontroli dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) niewielka zmiana w zatwierdzonej metodzie badania	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.V.a.1 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego głównego zbioru danych dotyczących osocza (Plasma Master File) zwanego dalej „PMF”, do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny PMF – PMF 2nd step procedure):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) pierwsze włączenie nowego PMF, który ma wpływ na właściwości produktu leczniczego	II		
<input type="checkbox"/> b) pierwsze włączenie nowego PMF, który nie ma wpływu na właściwości produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> c) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> d) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.V.a.2 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego głównego zbioru danych dotyczących antygenów szczepionkowych (Vaccine Active Master File), zwanego dalej „VAMF”, do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny VAMF – VAMF 2nd step procedure):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) pierwsze włączenie nowego VAMF	II		
<input type="checkbox"/> b) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego	IB		
<input type="checkbox"/> c) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:

B.V.b.1 B.V.b.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości na mocy decyzji Komisji Europejskiej zgodnie z procedurą wymienioną w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów	Typ zmiany

lecznicych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):			
<input type="checkbox"/> a)	zmiana wdrażająca wyniki procedury wyjaśniającej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> b)	harmonizacja dokumentacji dotyczącej jakości nie była częścią procedury wyjaśniającej, a uaktualnienie ma na celu jej harmonizację	II	

B.V.c.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości w celu wdrożenia zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ krajowy w wyniku oceny protokołu zarządzania zmianą:		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a)	wdrożenie zmiany, która nie wymaga dodatkowych danych	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> b)	wdrożenie zmiany, która wymaga dodatkowych danych	IB	
<input type="checkbox"/> c)	wdrożenie zmiany dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	IB	

C.I Zmiana dotycząca bezpieczeństwa, skuteczności i monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych i produktów leczniczych weterynaryjnych		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> z)	inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II

C.I.1 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki lub oznakowania opakowań w następstwie procedury opisanej w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a)	produkt leczniczy jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/> b)	produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny nie składa żadnych dodatkowych danych	IB	
<input type="checkbox"/> c)	produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny złożył dodatkowe dane	II	

C.I.2 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki, oznakowania opakowań odtwórczego, hybrydowego, biopodobnego produktu leczniczego w następstwie oceny tej samej zmiany dla produktu referencyjnego, albo zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowania opakowań produktu leczniczego weterynaryjnego, o którym mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, w następstwie oceny tej samej zmiany dla referencyjnego produktu leczniczego:		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/> a)	wdrożenie zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie składa nowych dodatkowych danych	IB	
<input type="checkbox"/> b)	wdrożenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi (np. dotyczącymi biorównoważności)	II	

C.I.3 Wprowadzenie zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ państwa członkowskiego w wyniku oceny: pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania (Urgent Safety Restriction); dla grupy produktów leczniczych; okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania, planu zarządzania ryzykiem, zaleceń lub szczególnych zobowiązań wynikających z procesu dopuszczenia do obrotu; danych złożonych zgodnie z art. 45 lub 46 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1901/2006 z dnia 12 grudnia 2006 r.w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniającego rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.Urz. UE L 378 z 27.12.2006, str. 1); zmian odzwierciedlających podstawową Charakterystykę Produktu Leczniczego opracowaną przez właściwy organ:	Typ zmiany
<input type="checkbox"/> a) wprowadzenie uzgodnionego brzmienia zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie złożył nowych dodatkowych danych	IB
<input type="checkbox"/> b) wprowadzenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi	II

<input type="checkbox"/> C.I.4 Zmiany związane z istotnymi modyfikacjami Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, wynikające w szczególności z nowych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych, lub klinicznych lub w wyniku monitorowania bezpieczeństwa stosowania	Typ zmiany II
---	-----------------------------

<input type="checkbox"/> C.I.5 Zmiana dotycząca kategorii dostępności produktu leczniczego: dla odtwórczych, hybrydowych, biopodobnych produktów leczniczych w następstwie zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności dla referencyjnego produktu leczniczego albo produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne jako konsekwencja zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności referencyjnego produktu leczniczego	Typ zmiany <input type="checkbox"/> a) IB <input type="checkbox"/> b) II
---	---

<input type="checkbox"/> C.I.6 Zmiana wskazań terapeutycznych: a) dodanie nowego wskazania terapeutycznego lub modyfikacja zatwierdzonego wskazania b) wykreślenie wskazania terapeutycznego	Typ zmiany <input type="checkbox"/> a) II <input type="checkbox"/> b) IB
---	---

<input type="checkbox"/> C.I.7 Wykreślenie: a) postaci farmaceutycznej b) mocy	Typ zmiany <input type="checkbox"/> a) IB <input type="checkbox"/> b) IB
---	---

<input type="checkbox"/> C.I.8 Wprowadzenie nowego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania: a) który nie został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego, b) który został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego.	Typ zmiany <input type="checkbox"/> a) II <input type="checkbox"/> b) IB
--	---

<input type="checkbox"/> C.I.9 Zmiany dotyczące istniejącego systemu monitorowania	Typ zmiany
---	-------------------

bezpieczeństwa stosowania zgodnie ze szczegółowym opisem systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania (Detailed Description of Pharmacovigilance System), zwanego dalej "DDPS"			
<input type="checkbox"/>	a) zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	b) zmiana danych teleadresowych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	c) zmiana procedury zastępowania osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	d) zmiana dotycząca bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (np. wprowadzenie nowej bazy danych, w tym przeniesienie danych dotyczących bezpieczeństwa lub analiza i przekazywanie raportów do nowego systemu)	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	e) zmiany w zasadniczych warunkach umowy z osobami lub organizacjami trzecimi, zaangażowanymi w wypełnianie zobowiązań wynikających z monitorowania bezpieczeństwa stosowania i opisanymi w DDPS, w szczególności w przypadku, gdy elektroniczne zgłaszanie pojedynczych przypadków działań niepożądanych, prowadzenie głównej bazy danych, detekcja sygnału lub przygotowywanie okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania jest zlecane wykonawcy zewnętrznemu	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	f) wykreślenie zagadnień objętych procedurami pisemnymi, opisującymi działania w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	g) zmiana miejsca wykonywania czynności związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	h) inne zmiany w DDPS, które nie mają wpływu na funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania (np. zmiana głównego miejsca przechowywania, archiwizacji danych, zmiany administracyjne, aktualizacja akronimów, zmiany nazw funkcji, procedur)	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	i) zmiana w DDPS w następstwie oceny tego samego DDPS w odniesieniu do innego produktu leczniczego tego samego podmiotu odpowiedzialnego	<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	

C.II Zmiana dotycząca bezpieczeństwa, skuteczności i monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych		Typ zmiany	
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA <input type="checkbox"/> IB <input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:

C.II.1 Zmiany dotyczące zmiany lub dodania docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>		II

C.II.2 Wykreślenie docelowego gatunku zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są albo nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi:		Typ zmiany
<input type="checkbox"/>	a) wykreślenie wynikające ze względów bezpieczeństwa	II
<input type="checkbox"/>	b) wykreślenie niewynikające ze względów bezpieczeństwa	IB

<input type="checkbox"/>	C.II.3 Zmiany okresu karencji dla produktu leczniczego weterynaryjnego	Typ zmiany			
		II			
<input type="checkbox"/>	C.II.4 Zmiany dotyczące zastąpienia lub dodania serotypu, szczepu, antygenu lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko ptasiej grypie, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka	Typ zmiany			
		II			
<input type="checkbox"/>	C.II.5 Zmiany dotyczące zastąpienia szczepu dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie koni	Typ zmiany			
		II			
D. Zmiany w PMF lub VAMF		Typ zmiany			
<input type="checkbox"/>	z) inna zmiana	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	<input type="checkbox"/> II	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/>	D.1 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu VAMF	Typ zmiany			Data wprowadzenia:
		<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	D.2 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu PMF	Typ zmiany			Data wprowadzenia:
		<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	D.3 Zmiana obecnego właściciela certyfikatu PMF lub przeniesienie certyfikatu na nowego właściciela	Typ zmiany			Data wprowadzenia:
		<input type="checkbox"/> IA _{IN}	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	D.4 Zmiana nazwy lub adresu instytucji odpowiedzialnej za wszelkie aspekty pobierania i testowania ludzkiej krwi i składników krwi, niezależnie od ich planowanego przeznaczenia, oraz za ich przetwarzanie, przechowywanie i dystrybucję z przeznaczeniem do transfuzji, w tym jednostki publicznej służby krwi oraz ośrodka zbierania krwi, osocza	Typ zmiany			Data wprowadzenia:
		<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	D.5 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zbierania krwi, osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF	Typ zmiany			
		IB			
<input type="checkbox"/>	D.6 Usunięcie lub zmiana statusu (operacyjny albo nieoperacyjny) instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza lub badaniem donacji i puli osocza	Typ zmiany			Data wprowadzenia:
		<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB		
<input type="checkbox"/>	D.7 Dodanie nowej instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza, niewłączonej do PMF	Typ zmiany			
		II			
<input type="checkbox"/>	D.8 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zajmującego się badaniem krwi, osocza lub puli osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF	Typ zmiany			
		IB			

<input type="checkbox"/> D.9 Dodanie nowej instytucji zajmującej się badaniem krwi, osocza lub puli osocza, niewłączonej do PMF	Typ zmiany		
	II		
<input type="checkbox"/> D.10 Zastąpienie lub dodanie nowej instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Typ zmiany		
	IB		
<input type="checkbox"/> D.11 Usunięcie instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> D.12 Zastąpienie lub dodanie instytucji zajmującej się transportem osocza	Typ zmiany		
	IB		
<input type="checkbox"/> D.13 Usunięcie instytucji zajmującej się transportem osocza	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> D.14 Dodanie zestawu posiadającego oznakowanie CE, używanego do badań poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
D.15 Dodanie zestawu nieposiadającego oznakowania CE, używanego do badania poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) nowy zestaw do badań nie został wcześniej zatwierdzony w PMF dla żadnego ośrodka zajmującego się badaniem donacji	II		
<input type="checkbox"/> b) nowy zestaw do badań został zatwierdzony w PMF dla innego ośrodka zajmującego się badaniem donacji	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> D.16 Zmiana zestawu, metody stosowanych do badania puli krwi, osocza (przeciwciała lub antygen, lub test NAT)	Typ zmiany		
	II		
<input type="checkbox"/> D.17 Wprowadzenie lub rozszerzenie procedury dotyczącej kwarantanny zapasów	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> D.18 Usunięcie okresu kwarantanny zapasów lub jego skrócenie	Typ zmiany		
	IB		
D.19 Zastąpienie lub dodanie pojemników na krew (np. torebek, butelek):	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) nowe pojemniki na krew posiadają oznakowanie CE	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) nowe pojemniki na krew nie posiadają oznakowania CE	II		
D.20 Zmiana dotycząca przechowywania lub transportu:	Typ zmiany		
<input type="checkbox"/> a) warunki przechowywania lub transportu	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> b) maksymalny okres przechowywania osocza	<input type="checkbox"/> IA	<input type="checkbox"/> IB	Data wprowadzenia:
<input type="checkbox"/> D.21 Wprowadzenie badania na obecność markerów	Typ zmiany		
	II		

wirusowych, jeżeli wprowadzenie to będzie miało istotny wpływ na ocenę bezpieczeństwa wirusowego	
--	--

<input type="checkbox"/> D.22 Zmiana dotycząca przetwarzania puli osocza (np. metody wytwarzania, wielkości puli, przechowywania próbek puli osocza)	Typ zmiany IB
--	------------------

<input type="checkbox"/> D.23 Zmiana dotycząca działań, które należałoby podjąć w przypadku retrospektywnego wykrycia, że pobrany materiał powinien zostać wykluczony z procesu przetwarzania (procedura <i>look-back</i>)	Typ zmiany II
---	------------------

RODZAJ I ZAKRES DOKONYWANYCH ZMIAN ORAZ ZAKRES WYMAGANYCH DOKUMENTÓW I BADAŃ UZASADNIAJĄCYCH WPROWADZENIE ZMIANY

Odniesienia w niniejszym załączniku dotyczącym zmian danych objętych pozwoleniem oraz zmian w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia oznaczają dodanie, zastąpienie lub wykreślenie, o ile nie wskazano inaczej. Jeżeli zmiany w dokumentacji dotyczą jedynie korekt redakcyjnych, należy włączyć je do zmiany dotyczącej tej części dokumentacji. W takich przypadkach należy przedstawić deklarację, że zawartość przedmiotowej części dokumentacji w wyniku korekt redakcyjnych nie uległa zmianie wykraczającej poza istotę przedłożonej zmiany.

Nie jest konieczne złożenie wniosku o dokonanie zmiany w pozwoleniu i dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia w przypadku uaktualnienia monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego, jeżeli zgodność dokumentacji z uaktualnioną monografią zostanie wprowadzona w życie w ciągu sześciu miesięcy od dnia jej publikacji, a w dokumentacji zamieszczone zostało odniesienie do uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego.

W przypadku zmian w PMF i VAMF, należy zastosować klasyfikację zmian zgodną z rozporządzeniem. Wykaz zmian właściwych dla PMF lub VAMF określony jest w części D załącznika. W wyniku wprowadzenia tych zmian, każda dokumentacja będąca podstawą wydania pozwolenia musi zostać uaktualniona zgodnie z częścią B.V załącznika.

W przypadku gdy dokumentacja dotycząca osocza ludzkiego, stosowanego jako materiał wyjściowy dla osoczo pochodnego produktu leczniczego nie jest przedłożona w formie PMF, lecz jako część dokumentacji produktu leczniczego, zmiany dotyczące tego materiału wyjściowego należy rozpatrywać zgodnie z załącznikiem.

Spis treści:

A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE

B. ZMIANY JAKOŚCIOWE

I. Substancja czynna

- a) wytwarzanie
- b) kontrola substancji czynnej
- c) opakowanie substancji czynnej
- d) trwałość
- e) Przestrzeń Projektowa (Design Space)

II. Produkt leczniczy

- a) opis i skład
 - b) wytwarzanie
 - c) kontrola substancji pomocniczych
 - d) kontrola produktu leczniczego
 - e) opakowanie produktu leczniczego
 - f) trwałość
 - g) Przestrzeń Projektowa (Design Space)
- III. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską, TSE, monografie
IV. Wyroby medyczne – dołączone do produktu leczniczego
V. Zmiany w pozwoleniu wynikające z innych procedur regulacyjnych

a) PMF lub VAMF

b) procedura wyjaśniająca

c) protokół zarządzania zmianą

C. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, SKUTECZNOŚCI I MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA

I. Produkty lecznicze i produkty lecznicze weterynaryjne

II. Produkty lecznicze weterynaryjne – zmiany szczegółowe

D. PMF lub VAMF

A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE

A.1 Zmiana nazwy lub adresu podmiotu odpowiedzialnego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1, 2	IA _N
Warunki:			
1. Podmiot odpowiedzialny nie ulega zmianie			

Dokumentacja:

1. Dokument z odpowiedniego rejestru, w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

A.2 Zmiana nazwy produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1	IB
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

A.3 Zmiana nazwy substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2	1, 2	IA _{IN}
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Substancja czynna pozostaje bez zmian 2. W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych stosowanych u docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi, nowa nazwa została opublikowana w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiającym wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylającym rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniającym dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz. Urz. UE L 152 z 16.06.2009, str. 11), przed wprowadzeniem tej zmiany 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dowód zatwierdzenia nazwy przez WHO lub kopia wykazu międzynarodowych niezastrzeżonych nazw (<i>International Nonproprietary Name</i>, zwanych dalej „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 „Wytycznymi dotyczącymi deklarowania substancji czynnych i przetworów roślinnych w produktach leczniczych roślinnych lub tradycyjnych produktach leczniczych roślinnych” (<i>Note for Guidance on Declaration of Herbal Substances and Herbal Preparations in Herbal Medicinal Products/Traditional Herbal Medicinal Products</i>) 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy (w odpowiednich przypadkach wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej) lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1, 2, 3	IA
Warunki:			

<p>1. Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem nie ulegają zmianie</p> <p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kopia dokumentu (np. zezwolenia na wytwarzanie, certyfikatu potwierdzającego zgodność warunków wytwarzania z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania (<i>Good Manufacturing Practice</i>), zwanego dalej „certyfikatem GMP”) potwierdzającego nową nazwę lub nowy adres 2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w CTD, a w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie określonym przez wytyczne dla wnioskodawców (Notice to Applicants), zwanym dalej „NTA” 3. W przypadku zmiany w nazwie lub adresie właściciela ASMF, należy przedstawić podpisany oryginał upoważnienia do wglądu do ASMF (<i>Letter of Access</i>)
--

A.5 Zmiana nazwy lub adresu wytwórcy produktu leczniczego, a także miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wytwórca, u którego następuje zwolnienie serii	1	1, 2	IA _{IN}
b) wszystkie pozostałe	1	1, 2	IA
Warunki:			
1. Miejsce wytwarzania i wszystkie czynności związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kopia dokumentu (np. zezwolenia na wytwarzanie, certyfikatu GMP) potwierdzającego nową nazwę lub nowy adres 2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

A.6 Zmiana dotycząca kodu ATC/ ATC Vet	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1, 2	IA
Warunki:			
1. Zmiana wynikająca z przyznania lub zmiany kodu ATC/ATC Vet			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dowód zatwierdzenia kodu przez WHO lub kopia wykazu kodów ATC/ATC Vet 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

A.7 Wykreślenie miejsc wytwarzania, w tym miejsc wytwarzania substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu leczniczego, miejsca pakowania, wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii lub dostawcy materiału wyjściowego, odczynnika lub substancji pomocniczej (o ile są zawarte w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2,	1, 2, 3	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pozostaje przynajmniej jedno miejsce lub jeden wytwórca, którzy zostali uprzednio zatwierdzeni, spełniający te same funkcje, co wykreślone miejsce lub wykreślony wytwórca 2. Wykreślenie nie jest wynikiem nieprawidłowości w procesie wytwarzania 			
Dokumentacja:			

1. Wniosek o dokonanie zmiany wyraźnie wskazuje aktualnych oraz proponowanych wytwórców z określeniem zakresu czynności w procesie wytwarzania produktu leczniczego
2. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), jeżeli dotyczy
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy

B. ZMIANY JAKOŚCIOWE

I. Substancja czynna

a) wytwarzanie

B.I.a.1 Zmiana wytwórcy materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub zmiana wytwórcy substancji czynnej, w tym również wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej - jeżeli dotyczy, w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) proponowany wytwórca jest podmiotem zależnym lub dominującym w rozumieniu ustawy z dnia 29 lipca 2005 r. o ofercie publicznej i warunkach wprowadzania instrumentów finansowych do zorganizowanego systemu obrotu oraz o spółkach publicznych wobec dotychczasowego wytwórcy	1,2,3	1, 2,3,4,5,6,7	IA _{IN}
b) wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej posiadającego ASMF			II
c) proponowany wytwórca stosuje zasadniczo odmienną drogę syntezy lub warunki wytwarzania, co może mieć wpływ na istotne 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 oceny ryzyka przenoszenia czynników wywołujących TSE			II
e) zmiana odnosi się do biologicznej substancji czynnej lub do materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania produktu biologicznego lub immunologicznego			II

f) zmiany w zakresie miejsc kontroli substancji czynnej - dodanie lub zastąpienie wytwórcy odpowiedzialnego za kontrolę jakości substancji czynnej	2,4	1,5	IA
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W odniesieniu do materiałów wyjściowych i odczynników specyfikacje, w tym również te dotyczące punktów kontroli wewnątrzprocesowej, oraz metody badań wszystkich materiałów nie ulegają zmianie. W odniesieniu do produktów pośrednich i substancji czynnych specyfikacje, w tym również te dotyczące punktów kontroli wewnątrzprocesowej oraz metody badań wszystkich materiałów, proces wytwarzania (włączając w to wielkość serii), oraz szczegóły drogi syntezy nie ulegają zmianie 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 wytwórcy, co do którego wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii” („<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products</i>”) 4. Transfer metod analitycznych ze starego miejsca do nowego został zakończony z wynikiem pozytywnym 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), jeżeli dotyczy 2. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF (jeżeli dotyczy), potwierdzająca, że droga syntezy (lub, w przypadku produktów leczniczych roślinnych, metoda przygotowania, pochodzenie geograficzne, wytwarzanie substancji roślinnej procesu wytwarzania - jeżeli dotyczy), procedury kontroli jakości i specyfikacje substancji czynnej i materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (jeżeli dotyczy), są identyczne z zatwierdzonymi 3. Certyfikat bezpieczeństwa wydany przez Komisję Farmakopei Europejskiej do celów oceny ryzyka TSE, w odniesieniu do każdego nowego źródła materiału lub 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 zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii” („<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products</i>”), jeżeli dotyczy. Informacje powinny obejmować następujące elementy: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie i uprzednie zatwierdzenie 4. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (minimum w skali pilotażowej) substancji czynnej pochodzącej od dotychczasowych i proponowanych wytwórców oraz z miejsc wytwarzania 5. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców z określeniem zakresu ich czynności w procesie wytwarzania 6. Deklaracja osoby wykwalifikowanej od każdego wytwórcy wymienionego we wniosku, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej od każdego zatwierdzonego wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii zawierająca stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncza deklaracja dopuszczalna jest w wyjątkowych sytuacjach – zgodnie z uwagą do zmiany nr B.II.b.1 7. Zobowiązanie wytwórcy substancji czynnej do informowania podmiotu odpowiedzialnego o wszelkich zmianach w procesie wytwarzania, specyfikacjach i metodach badania substancji czynnej, jeżeli dotyczy 			

B.I.a.2 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy	Typ zmiany
--	-------------------------------	----------------------------	------------

		złożyć	
a) niewielka zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) istotna zmiana w procesie wytwarzania substancji czynnej, która 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 dotyczy produktu leczniczego roślinnego i dotyczy pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania lub produkcji			II
e) niewielka zmiana w części zamkniętej ASMF		1, 2, 3, 4	IB

Warunki:

1. Nie występuje niekorzystna zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych ani zmiana we właściwościach fizykochemicznych substancji czynnej
2. Droga syntezy pozostaje bez zmian (produkty pośrednie pozostają bez zmian, a w procesie syntezy nie używa się nowych odczynników, katalizatorów ani rozpuszczalników). 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 otwartej ASMF, jeżeli dotyczy
5. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną lub immunologiczną
6. Zmiana nie dotyczy pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania ani produkcji produktu leczniczego roślinnego
7. Zmiana nie dotyczy części zamkniętej ASMF

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) oraz zatwierdzonego ASMF (jeżeli dotyczy), oraz bezpośrednie porównanie dotychczasowego i nowego procesu
2. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (minimum w skali pilotażowej) wytworzonych zgodnie z aktualnie zatwierdzonym i proponowanym procesem
3. Kopie zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej
4. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF (jeżeli dotyczy), że nie nastąpiła zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych lub we właściwościach fizykochemicznych, oraz że droga syntezy pozostaje bez zmian i że specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian

Uwaga:

Zmiana B.I.a.2.b dotycząca syntetycznych substancji czynnych odnosi się do zasadniczych zmian w drodze syntezy lub warunkach wytwarzania mogących mieć wpływ na zmiany ważnych cech jakościowych substancji czynnej, takich jak jakościowy lub ilościowy profil zanieczyszczeń 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	Typ zmiany
a) zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA

z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii			
b) zmniejszenie wielkości serii	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej			II
d) zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii		1, 2, 3, 4	IB
e) skala dla biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacja linii)		1, 2, 3, 4	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wszelkie zmiany w procesie wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia skali, np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości 2. Dostępne są wyniki badań analitycznych dla co najmniej dwóch serii proponowanej wielkości zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami 3. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 4. Zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu 5. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości 6. Specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian 7. Substancja czynna nie jest substancją jałową 8. Aktualnie obowiązująca wielkość serii nie została zatwierdzona w trybie zmiany niewielkiej typu IA 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 2. Numery badanych serii o proponowanej wielkości 3. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) minimum jednej serii produkcyjnej substancji czynnej lub produktu pośredniego (jeżeli dotyczy), wytwarzanych w aktualnie zatwierdzonej i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być udostępniane na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania) 4. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej (i produktu pośredniego - jeżeli dotyczy) 5. Deklaracja odpowiednio podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF, że zmiany metod wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia wielkości serii, np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości, że zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu, że zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości oraz że specyfikacje substancji czynnej lub produktów pośrednich pozostają bez zmian 			

B.I.a.4 Zmiany dotyczące badań lub limitów wewnątrzprocesowych stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) dodanie nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) wykreślenie nieistotnego badania wewnątrzprocesowego	1, 2	1, 2, 5	IA
d) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			II
e) wykreślenie badania			II

wewnątrzprocesowego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej			
f) dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II) 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń) 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie 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 lub immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) 			
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych badań lub limitów wewnątrzprocesowych 3. Szczegóły każdej nowej nefarmakopealnej metody analitycznej i danych dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy 4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) substancji czynnej dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji 5. Uzasadnienie albo ocena ryzyka dokonana odpowiednio przez podmiot odpowiedzialny lub właściciela ASMF, potwierdzające, że parametr jest nieistotny 6. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF (jeżeli dotyczy), dotyczące nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych 			

B.I.a.5 Zmiany dotyczące substancji czynnej sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie u ludzi:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zastąpienie szczepu (szczepów) w sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionce przeciwko grypie u ludzi			II

b) kontrola substancji czynnej

B.I.b.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego, odczynników używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) zawężenie limitów w specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA

badania			
d) wykreślenie ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. przestarzałego)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego			II
f) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres w specyfikacji			II
g) rozszerzenie zatwierdzonych limitów w specyfikacji dla materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu leczniczego			II
h) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem substancji biologicznej lub immunologicznej) parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II) 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń) 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metody badania nie ulegają zmianie albo zmiany 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 do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) 7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA). 2. Tabela porównawcza dotychczasowej i proponowanej specyfikacji 3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania oraz dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy 4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) właściwej substancji dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji 5. W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję czynną odpowiadającą wymaganiom dotychczasowej i proponowanej specyfikacji. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu 6. Uzasadnienie albo ocena ryzyka dokonana odpowiednio przez podmiot odpowiedzialny lub właściciela ASMF, wykazujące, że parametr jest nieistotny 7. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF dotyczące wprowadzenia nowego parametru i limitów do specyfikacji 			

B.1.b.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego, stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
---	--------------------------------------	--	-------------------

a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3,4	1,2	IA
b) wykreślenie metody badania substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	7	1	IA
c) inne zmiany w metodzie badania odczynnika (w tym zastąpienie lub dodanie metody), niemające istotnego wpływu na ogólną jakość substancji czynnej	1,2,3,5,6	1,2	IA
d) zmiana w biologicznej, immunologicznej lub immunochemicznej metodzie badania lub metodzie badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (np. mapowanie peptydów, mapowanie glikoprotein) lub jej zastąpienie			II
e) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie metody) substancji czynnej lub materiału wyjściowego, produktu pośredniego		1,2	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna dotychczasowej Limit sumy zanieczyszczeń nie ulega zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń Metoda badania pozostaje niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (z wyjątkiem standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób Substancja czynna nie jest substancją biologiczną lub immunologiczną. Alternatywna metoda badania jest już zatwierdzona dla danego parametru w specyfikacji i procedura ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany niewielkiej typu IA 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje, jeżeli dotyczy Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania 			

c) opakowanie substancji czynnej

B.l.c.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego	1,2,3	1,2,3,4,6	IA
b) zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do jałowych i niezamrożonych biologicznych lub			II

immunologicznych czynnych	substancji		
c) zmiana składu jakościowego lub ilościowego w odniesieniu do substancji czynnych płynnych (niejałowych)		1,2,3,5,6	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości 2. Rozpoczęto stosowne badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla minimum dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także w momencie wdrażania zmiany wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest jednak bardziej odporne niż dotychczasowe, dane dotyczące trwałości z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 3. Zmiana nie dotyczy jałowych, płynnych i biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 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 przepisami prawa Unii Europejskiej w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością 3. W odpowiednich 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 przepisami prawa Unii Europejskiej w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością 4. Deklaracja odpowiednio podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz, że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu (jeżeli dotyczy). Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu przechowywania lub okresu ponownego badania) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 5. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów trwałości, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, wraz z deklaracją, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie okresu ponownego badania) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 6. Porównanie dotychczasowych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy 			

B.I.c.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji	1,2,3,4	1,2	IA
b) dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą	1,2,5	1,2,3,4,6	IA

badania			
c) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)	1,2	1,2,5	IA
d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1,2,3,4,6	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II), chyba że została poprzednio oceniona i uznana jako zobowiązanie 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania opakowania bezpośredniego substancji czynnej lub podczas przechowywania substancji czynnej 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metody badania nie ulegają zmianie albo zmiany są niewielkie 5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) 2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji 3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy 4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów zawartych w specyfikacji 5. Uzasadnienie albo ocena ryzyka dokonana odpowiednio przez podmiot odpowiedzialny lub właściciela ASMF, wykazujące, że parametr jest nieistotny 6. Uzasadnienie podmiotu odpowiedzialnego lub właściciela ASMF dotyczące wprowadzenia nowego parametru i limitów do specyfikacji 			

B.I.c.3 Zmiana dotycząca metod badania opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3	1,2	IA
b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1,3,4	1,2	IA
c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	5	1	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna dotychczasowej 2. Metoda badania pozostaje niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody 3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 4. Substancja czynna, produkt leczniczy nie jest substancją, produktem biologicznym lub immunologicznym 5. Nadal obowiązuje metoda badania zarejestrowana dla danego parametru w specyfikacji i metoda ta nie została dodana w drodze zmiany niewielkiej typu IA 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis metod badania, dane dotyczące walidacji 2. Wyniki walidacji porównawczej lub, jeśli uzasadnione, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania 			

d) trwałość

B.I.d.1 Zmiana dotycząca okresu ponownego badania, okresu ważności lub warunków przechowywania substancji czynnej, w przypadku braku w zatwierdzonej dokumentacji certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) określającego okres ponownego badania:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana dotycząca okresu ponownego badania lub okresu ważności:			
1. skrócenie	1	1,2,3	IA
2. wydłużenie okresu ponownego badania w oparciu o ekstrapolację danych dotyczących trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH*			II
3. wydłużenie okresu ważności biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej, niezgodne z zatwierdzonym protokołem badań trwałości			II
4. wydłużenie lub wprowadzenie okresu ponownego badania, okresu ważności na podstawie rzeczywistych danych z badań trwałości		1,2,3	IB
b) zmiana dotycząca warunków przechowywania:			
1. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej na bardziej restrykcyjne	1	1,2,3	IA
2. zmiana warunków przechowywania biologicznych lub immunologicznych substancji czynnych, jeżeli badania trwałości nie zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem badań trwałości			II
3. zmiana warunków przechowywania substancji czynnej		1,2,3	IB
Warunki: 1. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia mającego miejsce podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości substancji czynnej			
Dokumentacja: 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA). Należy przedłożyć wyniki odpowiednich badań trwałości w czasie rzeczywistym, przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi trwałości, dla co najmniej dwóch (trzech dla biologicznych produktów leczniczych) serii pilotażowych lub serii produkcyjnych substancji czynnej w zatwierdzonym opakowaniu, obejmujących proponowany okres ponownego badania lub proponowany okres ważności w proponowanych warunkach przechowywania			

2. Potwierdzenie, że badania trwałości zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem badań trwałości. Badania muszą wykazać, że spełnione są wymagania zatwierdzonych specyfikacji
 3. Kopie zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej
- * Okres ponownego badania nie ma zastosowania do biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej.

e) Przestrzeń Projektowa (*Design Space*)

B.I.e.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla substancji czynnej, dotyczącej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania substancji czynnej, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania		1, 2,3	II
b) metody badania materiałów wyjściowych, odczynników, produktów pośrednich lub substancji czynnej		1, 2,3	II

Dokumentacja:

1. Przestrzeń projektowa powstała zgodnie ze stosownymi europejskimi i międzynarodowymi wytycznymi naukowymi. Wyniki badań rozwojowych produktu leczniczego (należy zbadać np. interakcję różnych parametrów mieszczących się w przestrzeni projektowej, w tym, w odpowiednich przypadkach, przeprowadzić ocenę ryzyka i analizę wielozmienną) wykazujące, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości substancji czynnej
2. Opis przestrzeni projektowej w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, jeżeli dotyczy) oraz proponowane zakresy
3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)

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

Dokumentacja:

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

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

Warunki:

1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani otrzymania wyników poza specyfikacją będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole

Dokumentacja:

1. Uzasadnienie proponowanego wykreślenia

II. Produkt leczniczy

a) opis i skład

B.II.a.1 Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań, obejmujące zastąpienie lub dodanie tuszy używanych do oznakowania produktu:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana nadruków, wytłoczeń lub innych oznakowań	1,2,3	1,2	IA _{IN}
b) zmiany rowka, kreski dzielącej, przeznaczonych do podziału na równe dawki		1,2,3	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie (z wyjątkiem parametru „wygląd”) 2. Tusze muszą spełniać wymagania stosownych wytycznych 3. Rowek, kreska dzieląca nie są przeznaczone do podziału na równe dawki 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym szczegółowe rysunki lub opis aktualnego i nowego wyglądu, a także zmieniona Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 2. Próbkę produktu leczniczego, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich) 3. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równoważność pod kątem właściwości lub prawidłowego dawkowania 			
B.II.a.2 Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) postacie farmaceutyczne o natychmiastowym uwalnianiu: tabletki, kapsułki, czopki i globulki	1,2,3,4	1,4	IA _{IN}
b) postacie farmaceutyczne dojelitowe o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletki z rowkiem, kreską dzielącą, przeznaczonymi do podziału na równe dawki		1,2,3,4,5	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Profil uwalniania proponowanego produktu leczniczego jest porównywalny z dotychczasowym. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, należy podać porównanie czasów rozpadu 2. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie (z wyjątkiem parametrów określających wymiary) 3. Skład jakościowy i ilościowy oraz średnia masa pozostają bez zmian 4. Zmiana nie dotyczy tabletki z rowkiem, kreską dzielącą, przeznaczonych do podziału na równe dawki 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym szczegółowe rysunki postaci farmaceutycznej o dotychczasowych i proponowanych kształtach lub wymiarach, a także zmieniona Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 			

2. Wyniki badań porównawczych dotyczących uwalniania dla co najmniej jednej serii pilotażowej o dotychczasowych i proponowanych wymiarach (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej) zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności (dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych). W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
3. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności (dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych)
4. Próbki produktu leczniczego, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)
5. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równoważność pod kątem właściwości lub prawidłowego dawkowania

B.II.a.3 Zmiany substancji pomocniczych wchodzących w skład produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiany w zakresie środków aromatyzujących lub barwników:			
1. dodanie, wykreślenie lub zastąpienie	1,2,3,4,5,6,7,9	1,2,4, 5,6	IA _{IN}
2. zwiększenie albo zmniejszenie ilości	1, 2, 3, 4	1,2,4	IA
3. biologiczne produkty lecznicze weterynaryjne do stosowania doustnego, w których środek barwiący lub aromatyzujący ma znaczenie dla ich przyswajania przez docelowy gatunek zwierząt			II
b) inne substancje pomocnicze:			
1. jakiegokolwiek niewielkie zmiany składu ilościowego produktu leczniczego w zakresie substancji pomocniczych	1,2,4,8,9,10	1,2,7	IA
2. zmiany jakościowe lub ilościowe dotyczące co najmniej jednej substancji pomocniczej, które mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu leczniczego			II
3. zmiana związana z produktem biologicznym lub immunologicznym			II
4. każda nowa substancja pomocnicza wytworzona z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wymagająca oceny danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka w zakresie TSE			II
5. zmiana poparta badaniami biorównoważności			II
6. zastąpienie jednej substancji pomocniczej porównywalną substancją pomocniczą o tych samych właściwościach		1,3,4,5,6,7, 8,9,10	IB

funkcjonalnych i na podobnym poziomie			
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie występuje zmiana właściwości funkcjonalnych postaci farmaceutycznej np. czasu rozpadu lub profilu uwalniania 2. Wszelkie niewielkie zmiany w składzie produktu leczniczego dokonane zostały celem zachowania całkowitej masy i dotyczą substancji pomocniczej, która obecnie występuje w produkcie leczniczym w największej ilości 1. Specyfikacja produktu leczniczego została uaktualniona jedynie w zakresie wyglądu, zapachu, smaku lub poprzez wykreślenie badania tożsamości, jeżeli dotyczy 2. Rozpoczęto badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (łącznie ze wskazaniem numerów serii), a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych; wnioskodawca dysponuje także zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy (w momencie wdrażania – dla zmian niewielkich typu IA i w momencie zawiadomienia – dla zmian niewielkich typu IB), a profil trwałości jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania. Ponadto, w odpowiednich przypadkach, należy przeprowadzić badanie fotostabilności 3. Wszystkie nowe zaproponowane składniki muszą być zgodne ze stosownymi wytycznymi odpowiadającymi postanowieniom dyrektyw dotyczących np. barwników używanych w środkach spożywczych lub szczególnych kryteriów czystości dotyczących barwników stosowanych w środkach spożywczych 4. Nowy składnik nie może być wytworzony z użyciem materiałów pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, co do których wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodności z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii (<i>„Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products”</i>) 5. Zmiana nie dotyczy zróżnicowania mocy i nie wpływa niekorzystnie na akceptowalność smaku produktów pediatrycznych 6. Profil uwalniania nowego produktu ustalony w oparciu o co najmniej dwie serie pilotażowe jest porównywalny z poprzednim (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej) - zgodnie ze stosownymi wytycznymi na temat biodostępności dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów weterynaryjnych. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, czas rozpadu produktu leczniczego o dotychczasowym i proponowanym składzie jest porównywalny 7. Zmiana nie wynika z kwestii związanych z trwałością i nie wpływa na kwestie dotyczące bezpieczeństwa np. zróżnicowanie mocy 8. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym metoda identyfikacji każdego nowego barwnika, jeżeli dotyczy, a także zmienione Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 2. Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z warunkami ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, wystarczającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu (jeżeli dotyczy). Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 3. Wyniki badań trwałości przeprowadzone zgodnie z warunkami ICH, w zakresie stosownych parametrów w badaniach trwałości minimum dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli 			

otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania

4. W uzasadnionych przypadkach próbka nowego produktu (zgodnie z NTA, wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)
5. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie każdego nowego składnika pochodzenia zwierzęcego obarczonego ryzykiem TSE lub, w odpowiednich przypadkach, dokumentacja dowodząca, że to konkretne źródło materiału obarczonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z „Wytycznymi w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii (*„Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmittting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products”*). Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanka, z której pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego przeznaczenie
6. Dane wykazujące, że proponowana substancja pomocnicza nie wpływa na metody badania produktu leczniczego, jeżeli dotyczy
7. Uzasadnienie zmiany lub wyboru substancji pomocniczych musi być poparte odpowiednimi danymi z zakresu badań rozwojowych produktu leczniczego, w tym w zakresie trwałości i skuteczności ochrony przeciwdrobnoustrojowej, jeżeli dotyczy
8. W przypadku postaci stałych, wyniki badań porównawczych dotyczących profilu uwalniania dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu leczniczego o dotychczasowym i proponowanym składzie. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów 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 weterynaryjnych stosowanych u docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi 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 (Dz. Urz. UE L 152 z 16.06.2009, str. 11), w przeciwnym razie należy uzasadnić, że substancja pomocnicza nie jest aktywna farmakologicznie w dawce podawanej docelowemu gatunkowi zwierząt

B.II.a.4 Zmiana dotycząca masy otoczki postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego lub masy otoczki kapsulek:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) stała postać farmaceutyczna do stosowania doustnego	1,2,3,4	1,2	IA
b) postacie farmaceutyczne dojelitowe, o zmodyfikowanym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu, w których otoczka ma zasadnicze znaczenie dla mechanizmu uwalniania			II
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> 1. Profil uwalniania produktu o proponowanym składzie ustalony w oparciu o co najmniej dwie serie pilotażowe jest porównywalny z dotychczasowym. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, co do których nie jest możliwe przeprowadzenie badania uwalniania, czas rozpadu jest porównywalny z dotychczasowym 2. Otoczka nie jest zasadniczym czynnikiem mechanizmu uwalniania 3. Specyfikacja produktu leczniczego została uaktualniona jedynie pod kątem masy i wymiarów, jeżeli dotyczy 4. Rozpoczęto badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub produkcyjnych, a podmiot odpowiedzialny dysponuje w momencie 			

<p>wdrażania zmiany zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej trzech miesięcy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania</p>
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 2. Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz oświadczenie że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, wystarczającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu, jeżeli dotyczy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania. Ponadto, w uzasadnionych przypadkach, należy przeprowadzić badanie fotostabilności

B.II.a.5 Zmiana stężenia pozajelitowego produktu leczniczego jednodawkowego do całkowitego podania, gdzie ilość substancji czynnej w dawce (moc) nie ulega zmianie	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

B.II.a.6 Wykreślenie pojemnika dla rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika z opakowania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1, 2	IB
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uzasadnienie wykreślenia, w tym oświadczenie dotyczące alternatywnych sposobów pozyskania rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, tak aby zapewnić bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej, jeżeli dotyczy 			

b) wytwarzanie

B.II.b.1 Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla części lub całości procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) miejsce pakowania w opakowania zewnętrzne	1,2	1,3,8	IA _{IN}
b) miejsce pakowania w opakowania bezpośrednie	1,2,3,4,5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie zewnętrzne, biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych			II
d) miejsce wymagające inspekcji wstępnej lub inspekcji pod kątem konkretnego produktu			II

e) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowanie bezpośrednie i zewnętrzne, produktów leczniczych niejałowych		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,8, 9	IB
f) miejsce, w którym odbywają się wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem zwolnienia serii, kontroli serii i pakowania w opakowania zewnętrzne, produktów leczniczych jałowych przy zastosowaniu metody aseptycznej, z wyłączeniem biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> 1. Inspekcja została przeprowadzona w ciągu ostatnich 3 lat od dnia złożenia wniosku o dokonanie zmiany, która dała zadowalające rezultaty, dokonana przez inspektorów jednego z państw członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego, zwanego dalej „EOG”, lub państwo, z którym Unia Europejska, zwana dalej UE, zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania 2. Wytwórca uzyskał stosowne zezwolenie (na wytwarzanie konkretnej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu) 3. Produkt nie jest produktem jałowym 4. Jest dostępny plan walidacji lub też walidacja wytwarzania w proponowanym miejscu wytwarzania została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych, np. w odniesieniu do zawieszin i emulsji, jeżeli dotyczy 5. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 			
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Należy udokumentować, że proponowany wytwórca posiada stosowne zezwolenie na wytwarzanie przedmiotowej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu: <ol style="list-style-type: none"> 1) dla miejsca wytwarzania w EOG - kopia aktualnego zezwolenia na wytwarzanie (wystarczy odniesienie do europejskiej bazy danych obejmującej wytwórców i importerów produktów leczniczych oraz wydanych certyfikatów Dobrej Praktyki Wytwarzania, zwanej dalej „EudraGMP”, jeżeli dotyczy) 2) dla miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznawaniu Dobrej Praktyki Wytwarzania - certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ 3) dla miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, w którym nie obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu - certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez inspekcję jednego z państw członkowskich EOG (wystarczy odniesienie do EudraGMP, jeżeli dotyczy) 2. Należy podać dane dotyczące minimum trzech serii wykorzystanych w walidacji procesu (numery serii, wielkość serii i datę wytworzenia serii) oraz dane dotyczące walidacji lub plan walidacji, która zostanie przedłożona 3. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców produktu leczniczego oraz schemat procesu wytwarzania 4. Kopię zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy zwolnieniu serii oraz kopię zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności 5. Wyniki badań analitycznych dla jednej serii produkcyjnej i dwóch serii pilotażowych symulujących proces wytwarzania (lub dla dwóch serii produkcyjnych) oraz dane porównawcze dotyczące minimum ostatnich trzech serii z poprzedniego miejsca wytwarzania; dane dotyczące kolejnych dwóch serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania) 6. W przypadku postaci półstałych i płynnych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej, odpowiednie dane dotyczące walidacji, w tym obraz mikroskopowy rozkładu wielkości cząstek i wynik morfologii 			

7. Deklaracje osób wykwalifikowanych:
- 1) jeżeli w nowym miejscu wytwarzania stosuje się substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej od wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do materiałów wyjściowych, przyjętych przez UE
 - 2) jeżeli nowe miejsce wytwarzania znajduje się w EOG i stosuje się w nim substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej z nowego miejsca wytwarzania, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do materiałów wyjściowych, przyjętych przez UE
8. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA)
9. Jeżeli miejsce wytwarzania nie jest jednocześnie miejscem pakowania w opakowania bezpośrednie, należy określić i zwalidować warunki transportu i przechowywania produktu luzem

Uwaga:

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, podmioty odpowiedzialne powinny skonsultować się z właściwymi organami przed złożeniem wniosku oraz dostarczyć informacje o inspekcji przeprowadzonej przez państwo EOG w ciągu ostatnich 2-3 lat lub o planowanych inspekcjach przeprowadzanych przez państwo EOG, z podaniem dat inspekcji, kategorii produktu poddanego inspekcji, organu nadzoru i innych istotnych informacji. Działania te w odpowiednich przypadkach ułatwią organizację inspekcji w zakresie Dobrej Praktyki Wytwarzania przez służby inspekcji jednego z państw członkowskich.

Deklaracje osoby wykwalifikowanej w odniesieniu do substancji czynnych

Wytwórcy są zobowiązani do stosowania jako materiałów wyjściowych wyłącznie substancji czynnych wytworzonych zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania, w związku z czym każdy wytwórca 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.

W przypadku, gdy występuje tylko jeden wytwórca, wymagana jest tylko jedna deklaracja, a jeżeli występuje więcej niż jeden wytwórca, dopuszcza się składanie jednej deklaracji podpisanej przez jedną osobę wykwalifikowaną, pod warunkiem, że z deklaracji wynika wyraźnie, że jest podpisana przez tę osobę w imieniu wszystkich zaangażowanych osób wykwalifikowanych.

Ustalenia powyższe opierają się na umowie technicznej opisanej w rozdziale 7 wytycznych Dobrej Praktyki Wytwarzania. Osoba wykwalifikowana podpisująca deklarację jest osobą wskazaną w tej umowie jako odpowiedzialna za zgodność wytwórcy substancji czynnej z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

Uwaga: Ustalenia te podlegają inspekcji przez właściwe organy.

Wnioskodawcom przypomina się, że wytwórca ma do swojej dyspozycji usługi osoby wykwalifikowanej mającej siedzibę w EOG, zgodnie z art. 41 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. L 311 z 28.11.2001, str. 67 z późn. zm.) i art. 45 dyrektywy 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. L 311 z 28.11.2001, str. 1 z późn. zm.). 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 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 27 stycznia 2003 r. ustanawiającej normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. L 33 z 8.2.2003, str. 30 z późn. zm.).

B.II.b.2 Zmiana dotycząca wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii, miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii produktu leczniczego	2,3,4	1, 2,4	IA
b) zastąpienie lub dodanie wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:			
1. z wyłączeniem kontroli, badania serii	1, 2	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. łącznie z kontrolą, badaniem	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

serii			
3. łącznie z kontrolą, badaniem serii w odniesieniu do produktu biologicznego lub immunologicznego, przy czym jedna ze stosowanych metod badania jest metodą biologiczną lub immunologiczną lub immunochemiczną			II
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wytwórca, u którego następuje zwolnienie serii musi mieć siedzibę w EOG 2. Wytwórca posiada odpowiednie zezwolenie na wytwarzanie 3. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 4. Transfer metod analitycznych z dotychczasowego do proponowanego miejsca zakończył się pomyślnie 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku miejsca wytwarzania w EOG: należy załączyć kopię zezwolenia (zezwoleń) na wytwarzanie, a w przypadku gdy takie nie istnieje, certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwe organy. W przypadku 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 3 lat przez właściwy organ. W przypadku braku takiej umowy należy przedstawić certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwy organ UE lub EOG 2. Wniosek o dokonanie zmiany powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców produktu leczniczego oraz schemat procesu wytwarzania 3. Deklaracja osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii powinna zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, wymienieni we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zgodnie z uwagą do zmiany nr B.II.b.1 4. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym proponowaną Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 			

B.II.b.3 Zmiany dotyczące procesu wytwarzania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielka zmiana w procesie wytwarzania stałej postaci farmaceutycznej 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 mają znaczący wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego			II
c) zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego			II
d) wprowadzenie niestandardowej metody sterylizacji końcowej			II
e) wprowadzenie lub zwiększenie nadmiaru technologicznego substancji czynnej			II
f) niewielka zmiana w procesie wytwarzania zawiesiny 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. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym ani produktem leczniczym roślinnym
3. Zasady wytwarzania, w tym poszczególne etapy wytwarzania, np. wytwarzanie produktów pośrednich, pozostają bez zmian; nie występują zmiany rozpuszczalnika stosowanego podczas procesu wytwarzania
4. Aktualnie zarejestrowany proces musi podlegać stosownym kontrolom wewnątrzprocesowym, co do których nie są wymagane żadne zmiany (rozszerzenie lub wykreślenie limitów)
5. Specyfikacje produktu leczniczego lub produktów pośrednich pozostają bez zmian
6. Nowy proces musi prowadzić do wytworzenia produktu leczniczego identycznego pod kątem wszystkich aspektów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności
7. Rozpoczęto odpowiednie badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla minimum jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, a wnioskodawca dysponuje danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej trzech miesięcy. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z proponowanym sposobem postępowania

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym bezpośrednie porównanie dotychczasowego i nowego procesu wytwarzania
2. W przypadku postaci półstałych i płynnych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej, odpowiednia walidacja zmiany, w tym obraz mikroskopowy rozkładu wielkości 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 dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania). W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
4. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi wytycznymi ma temat biodostępności (dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych)
5. W przypadku zmiany w procesie sterylizacji należy dostarczyć dane dotyczące walidacji
6. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy zwolnieniu serii oraz kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności
7. Wyniki badań analitycznych (w formacie tabeli porównawczej) minimum jednej serii wytwarzanej zarówno według zatwierdzonego, jak i proponowanego procesu. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania)
8. Deklaracja o rozpoczęciu odpowiednich badań trwałości zgodnie z warunkami ICH (łącznie ze wskazaniem danych dotyczących serii) oraz o ocenieniu stosownych parametrów badań trwałości dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, oraz o dysponowaniu w momencie zgłaszania zmiany zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy, a profil trwałości jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania

B.II.b.4 Zmiana dotycząca wielkości serii, w tym zakresów wielkości serii,	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy	Typ zmiany
---	--------------------------------------	-----------------------------------	-------------------

produktu leczniczego:		złożyć	
a) zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) zmniejszenie maksymalnie 10 - krotnie	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) zmiana wymagająca oceny porównywalności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego			II
d) zmiana dotyczy wszystkich innych postaci farmaceutycznych wytwarzanych w złożonych procesach wytwarzania			II
e) zwiększenie wielkości serii ponad 10 - krotnie w porównaniu z aktualnie zatwierdzoną wielkością serii postaci farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) skala dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego jest zwiększona albo zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacji linii)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie wpływa na odtwarzalność ani na stałość produktu 2. Zmiana dotyczy standardowych postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego o natychmiastowym uwalnianiu lub niejałowych płynnych postaci farmaceutycznych 3. Wszelkie zmiany w metodzie wytwarzania lub w kontrolach wewnątrzprocesowych wynikają wyłącznie ze zmiany wielkości serii np. z zastosowania urządzeń o innej wielkości 4. Dostępny jest 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. Produkt nie jest biologicznym lub immunologicznym produktem leczniczym 6. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub związanego z trwałością 7. Aktualnie zatwierdzona wielkość serii nie została zatwierdzona jako zmiana niewielka typu IA 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) 2. Wyniki badań analitycznych (w formie tabeli porównawczej) przynajmniej jednej serii wytwarzanej zarówno w dotychczasowej jak i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch kolejnych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez podmiot odpowiedzialny, jeżeli otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania) 3. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej przy zwolnieniu serii oraz kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności 4. Należy podać, w odpowiednich przypadkach, numery serii, wielkość serii i datę produkcji serii (minimum trzech) zastosowanych w walidacji procesu lub plan walidacji (protokół) 5. Należy podać wyniki walidacji 6. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosowanych parametrów z badań trwałości, 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 otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania. W przypadku produktów biologicznych lub immunologicznych 			

należy złożyć deklarację, że ocena porównywalności nie jest wymagana

B.II.b.5 Zmiany dotyczące badań wewnątrzprocesowych lub limitów stosowanych w procesie wytwarzania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów wewnątrzprocesowych	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 wewnątrzprocesowego	1, 2	1, 2, 6	IA
d) wykreślenie badania wewnątrzprocesowego, które ma istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
e) rozszerzenie zatwierdzonych limitów badań wewnątrzprocesowych, które ma istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej produktu leczniczego			II
f) dodanie lub zastąpienie badania wewnątrzprocesowego ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II) Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia mającego miejsce podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń) Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie badania są niewielkie Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych badań i limitów wewnątrzprocesowych Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) produktu leczniczego dla wszystkich parametrów specyfikacji W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej wytworzonej przy zastosowaniu dotychczasowych i proponowanych badań wewnątrzprocesowych. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny Uzasadnienie nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych 			

c) kontrola substancji pomocniczych

B.II.c.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji substancji pomocniczej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
---	-------------------------------	-----------------------------------	------------

a) zawężenie limitów w 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 ze specyfikacji nieistotnego parametru (np. przestarzałego)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres			II
e) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
f) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II)
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia mającego miejsce podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń)
3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach
4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany 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 do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych)
7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)
2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczące walidacji, jeżeli dotyczy
4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla biologicznych substancji pomocniczych) substancji pomocniczej dla wszystkich parametrów specyfikacji
5. W uzasadnionych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej zawierającej substancję pomocniczą, zgodne z aktualną i proponowaną specyfikacją. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu
6. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi (dotyczącymi produktów leczniczych lub produktów leczniczych weterynaryjnych) wytycznymi na temat biodostępności
7. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny
8. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów

B.II.c.2 Zmiana dotycząca metody badania substancji pomocniczej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	5	1	IA
c) zastąpienie biologicznej lub			II

immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego			
d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)		1,2	IB
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową Suma zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń Metoda badania pozostaje niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) Alternatywna metoda badania dla danego parametru w specyfikacji jest już zatwierdzona i metoda ta nie została wprowadzona w drodze zmiany niewielkiej typu IA 			
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń, jeżeli dotyczy Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące, że dotychczasowa i proponowana metoda badania są równoważne. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania 			

B.II.c.3 Zmiana dotycząca źródła substancji pomocniczej lub odczynnika obciążonego ryzykiem TSE:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana materiału obciążonego ryzykiem TSE na materiał pochodzenia roślinnego lub materiał syntetyczny:			
1. dla substancji pomocniczych lub odczynników niewykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego	1	1	IA
2. dla substancji pomocniczych lub odczynników wykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego		1,2	IB
b) zmiana lub wprowadzenie materiału objętego ryzykiem TSE lub zastąpienie jednego materiału obciążonego ryzykiem TSE innym materiałem, nieobjętym certyfikatem zgodności w zakresie TSE			II
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> Specyfikacja substancji pomocniczej oraz specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii i specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności nie ulegają zmianie 			
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego lub wytwórcy materiału, że jest to materiał pochodzenia wyłącznie roślinnego lub materiał syntetyczny 			

2. Badanie równoważności materiałów oraz wpływ na wytwarzanie materiału końcowego i wpływ na zachowanie materiału (np. charakterystyka rozpuszczania) produktu leczniczego

B.II.c.4 Zmiana dotycząca drogi syntezy lub otrzymywania niefarmakoprealnej substancji pomocniczej (jeżeli jest opisana w dokumentacji):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielka zmiana w drodze syntezy lub otrzymywania niefarmakoprealnej substancji pomocniczej	1,2	1,2,3,4	IA
b) zmiana specyfikacji lub zmiana fizykochemicznych właściwości substancji pomocniczej, która może wpłynąć na jakość produktu leczniczego			II
c) substancja pomocnicza jest substancją biologiczną lub immunologiczną			II
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 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 określonymi przez ICH albo przez Veterinary International Conference of Harmonisation, zwanej dalej „VICH”), a także właściwości fizykochemiczne pozostają bez zmian 2. Wyklucza się adiuwanty 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) 2. Wyniki badań analitycznych (w postaci tabeli porównawczej) co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) substancji pomocniczej wytworzonej zgodnie z dotychczasowym i proponowanym procesem 3. W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej). W przypadku produktów leczniczych roślinnych dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu 4. Kopia dotychczasowych i proponowanych (jeżeli dotyczy) specyfikacji substancji pomocniczej 			

d) kontrola produktu leczniczego

B.II.d.1 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w specyfikacji	1,2,3,4	1, 2	IA
b) zawężenie limitów w specyfikacji dla produktów leczniczych podlegających kontroli seryjnej wstępnej	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 ze specyfikacji (np. przestarzałego)	1,2	1,2,6	IA
e) zmiana limitów poza zaakceptowany zakres			II
f) wykreślenie ze specyfikacji parametru, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu leczniczego			II
g) dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru do		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości			
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II) 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia, zmiany limitu sumy zanieczyszczeń) 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie 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 do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego 7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) 2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji 3. Szczegóły każdej nowej metody badania i danych dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy 4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii produkcyjnych (trzech serii produkcyjnych dla produktów biologicznych, o ile nie uzasadniono inaczej) produktu leczniczego dla wszystkich parametrów specyfikacji 5. W odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej, zgodne z dotychczasową i proponowaną specyfikacją. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu 6. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny 7. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów 			

B.II.d.2 Zmiana dotycząca metody badania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3,4	1, 2	IA
b) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	4	1	IA
c) zastąpienie biologicznej lub immunologicznej lub immunochemicznej metody badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego			II
d) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)		1,2	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacji zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna z dotychczasową 2. Suma zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń 3. Metoda badania pozostaje niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody 4. Metoda badania nie należy do metod biologicznych, immunologicznych, immunochemicznych ani do metod badania przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych) 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis metod badania, streszczenie danych dotyczących walidacji, proponowane specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń, jeżeli dotyczy 2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy 			

porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowej i proponowanej metody. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania

B.II.d.3 Zmiany dotyczące wprowadzenia zwalniania w czasie rzeczywistym lub zwalniania parametrycznego w procesie wytwarzania produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

e) opakowanie produktu leczniczego

B.II.e.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana składu jakościowego lub ilościowego:			
1. stała postać farmaceutyczna	1,2,3	1, 2,3,4,6	IA
2. półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze			II
4. zmiana dotyczy opakowania zapewniającego mniejszą ochronę, przy czym występują zmiany powiązane dotyczące warunków przechowywania lub skrócenia okresu ważności			II
b) zmiana typu opakowania:			
1. stała, półstała i niejałowa płynna postać farmaceutyczna		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. jałowe produkty lecznicze i biologiczne lub immunologiczne produkty lecznicze			II
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> Zmiana dotyczy tego samego rodzaju opakowania albo pojemnika (np. blistry na blistry) Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny z zatwierdzonym materiałem pod względem istotnych właściwości Rozpoczęto stosowne badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także, w momencie wdrażania zmiany, podmiot odpowiedzialny dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości z okresu trzech miesięcy. Jeżeli proponowane opakowanie jest jednak bardziej odporne niż dotychczasowe opakowanie, np. grubsze blistry, dane dotyczące trwałości z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku, gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (dane porównawcze dotyczące przepuszczalności, np. dla O₂, CO₂, wilgoci) W odpowiednich 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

4. Deklaracja podmiotu odpowiedzialnego, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu (jeżeli dotyczy). Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
5. Wyniki badań trwałości przeprowadzonych zgodnie z wytycznymi ICH, w zakresie stosownych parametrów badań trwałości, 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 gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania
6. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy
7. Próbkę nowego opakowania lub zamknięcia, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)

Uwaga:

Dotyczy punktu B.II.e.1.b: Wszelkie zmiany prowadzące do nowej postaci farmaceutycznej wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zgodnie z załącznikiem nr 3 do rozporządzenia

B.II.e.2 Zmiana dotycząca parametrów lub limitów w specyfikacji opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zawężenie limitów w 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 ze specyfikacji (np. przestarzałego)	1,2	1, 2, 5	IA
d) dodanie lub zastąpienie parametru w specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 6	IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania do weryfikacji limitów w specyfikacji złożonego podczas wcześniejszych ocen (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany istotnej typu II)
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania
3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach
4. Metoda badania nie ulega zmianie albo zmiany w metodzie badania są niewielkie
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób

Dokumentacja:

1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)
2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
3. Szczegółowy opis każdej nowej metody badania i dane dotyczących walidacji, jeżeli dotyczy
4. Wyniki badań analitycznych dwóch serii opakowania bezpośredniego dla wszystkich parametrów specyfikacji
5. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny
6. Uzasadnienie nowego parametru w specyfikacji i jego limitów

B.II.e.3 Zmiana dotycząca metody badania opakowania bezpośredniego produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielkie zmiany w zatwierdzonej metodzie badania	1,2,3	1, 2	IA
b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1,3,4	1,2	IA
c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	5	1	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przeprowadzono walidację metody badania zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona metoda badania jest co najmniej równoważna dotychczasowej 2. Metoda badania pozostaje niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury); nie dopuszcza się zmiany rodzaju kolumny lub rodzaju metody 3. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 4. Substancja czynna lub produkt leczniczy nie należą do substancji, produktów biologicznych lub immunologicznych 5. Alternatywna metoda badania dla danego parametru w specyfikacji jest już zatwierdzona i metoda ta nie została wprowadzona na drodze zmiany niewielkiej typu IA 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym opis metod badania, dane dotyczące walidacji 2. Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące że dotychczasowa i proponowana metoda badania są równoważne. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania 			

B.II.e.4 Zmiana dotycząca kształtu lub wymiarów opakowania bezpośredniego lub jego zamknięcia:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niejako produkty lecznicze	1,2,3	1, 2,4	IA
b) zmiana w kształcie lub wymiarach dotycząca podstawowego elementu opakowania, która może mieć istotny wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego			II
c) jako produkty lecznicze		1,2,3,4	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Brak zmian w jakościowym lub ilościowym składzie opakowania 2. Zmiana nie dotyczy podstawowego składnika materiału opakowania, który ma wpływ na podawanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego 3. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, rozpoczęto badania trwałości zgodnie ze stosownymi wytycznymi, a stosowne parametry trwałości zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych (trzech dla biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych) lub serii produkcyjnych, a także podmiot odpowiedzialny dysponuje danymi dotyczącymi trwałości z okresu co najmniej trzech miesięcy (sześciu dla biologicznych lub immunologicznych produktów leczniczych). Należy złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom w przypadku gdy otrzymywane wyniki są poza wymaganiami specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) w tym opis, szczegółowe rysunki i skład materiału pojemnika lub materiału zamknięcia, a 			

także proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy

2. Próbkę nowego opakowania lub zamknięcia, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich)
3. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo przeprowadzono powtórny walidację. Należy wskazać numery serii użytych w powtórnej walidacji, jeżeli dotyczy
4. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania trwałości zgodnie z wytycznymi ICH (ze wskazaniem numerów serii) oraz że podmiot odpowiedzialny dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi trwałości w momencie wdrażania zmiany, dla zawiadomienia o zmianie niewielkiej typu IA, lub w momencie składania wniosku, dla zawiadomienia o zmianie niewielkiej typu IB, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu, jeżeli dotyczy. Należy również złożyć zobowiązanie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli otrzymane wyniki wykazują poza limity określone w specyfikacji (lub prawdopodobnie będą takie na zakończenie zatwierdzonego okresu ważności) wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania

B.II.e.5 Zmiana dotycząca wielkości opakowania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana w liczbie jednostek (np. tabletek, ampułek) w opakowaniu:			
1. zmiana mieszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	1,2	1,3,4	IA _{IN}
2. zmiana niemiszcząca się w zakresie aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań		1,2,3,4	IB
b) wykreślenie wielkości opakowania	3	1,2	IA
c) zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia jałowych, wielodawkowych lub jednodawkowych do częściowego podania produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego, oraz biologicznych lub immunologicznych wielodawkowych produktów leczniczych, do stosowania pozajelitowego			II
d) zmiana masy napełnienia, objętości napełnienia innych produktów leczniczych niż wielodawkowe lub jednodawkowe do częściowego podania produkty lecznicze do stosowania pozajelitowego		1,2,3	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Nowa wielkość opakowania jest zgodna z dawkowaniem i czasem trwania leczenia, zatwierdzonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego 2. Materiał opakowania bezpośredniego pozostaje bez zmian 3. Pozostałe wielkości opakowania produktu leczniczego muszą być dostosowane do zaleceń dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA) w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 2. Uzasadnienie dla nowej albo zachowanej wielkości opakowania wykazujące, że nowa albo zachowana wielkość opakowania jest zgodna z zaleceniami dotyczącymi dawkowania i 			

- okresu stosowania zatwierdzonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego
3. Deklaracja, że badania trwałości zostaną przeprowadzone zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla produktów, dla których zmiana może mieć wpływ na parametry badań trwałości. Dane należy dostarczyć tylko w przypadku jeżeli otrzymane wyniki wykraczają poza limity określone w specyfikacji (wraz z przedstawieniem proponowanego sposobu postępowania)
 4. Oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego o przyznanym kodzie EAN

Uwaga:

Dotyczy punktu B.II.e.5.c) oraz d) wszelkie zmiany dotyczące mocy produktu leczniczego wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

B.II.e.6 Zmiana dotycząca każdego z elementów opakowania bezpośredniego, który nie ma kontaktu z produktem leczniczym (np. kolor kapsli), kolor obwódek na ampułkach, zmiana osłonki igły (inny rodzaj tworzywa sztucznego):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana wpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań,	1	1	IA _{IN}
b) zmiana niewpływająca na Charakterystykę Produktu Leczniczego albo Charakterystykę Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotkę oraz oznakowanie opakowań,	1	1	IA
Warunki:			
1. Zmiana nie dotyczy elementu opakowania, który ma wpływ na podanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub trwałość produktu leczniczego			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy			

B.II.e.7 Zmiana dotycząca dostawcy lub wytwórcy elementu opakowania lub wyrobu medycznego (jeżeli są wymienione w dokumentacji):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wykreślenie dostawcy lub wytwórcy	1	1	IA
b) zastąpienie lub dodanie dostawcy lub wytwórcy	1,2,3,4	1,2,3	IA
c) każda zmiana dostawcy lub wytwórcy komór inhalacyjnych do inhalatorów pod ciśnieniem z dozownikiem			II
Warunki:			
1. Żaden element opakowania lub wyrobu medycznego nie został usunięty			
2. Jakościowy i ilościowy skład elementów opakowania, wyrobu medycznego oraz wygląd pozostają bez zmian			
3. Specyfikacje oraz metoda badania są co najmniej równoważne			
4. Metoda i warunki sterylizacji pozostają bez zmian, jeżeli dotyczy			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA)			
2. Dla wyrobów medycznych dołączonych do produktów leczniczych, dowód oznakowania CE			

3. Tabela porównawcza dotyczących i proponowanych specyfikacji, jeżeli dotyczy

f) trwałość

B.II.f.1 Zmiana dotycząca okresu ważności lub warunków przechowywania produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) skrócenie okresu ważności produktu leczniczego:			
1. zapakowanego w opakowanie handlowe	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) wydłużenie okresu ważności produktu leczniczego:			
1. zapakowanego w opakowanie handlowe (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
2. po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
3. po rozcieńczeniu lub rekonstytucji (w oparciu o dane z badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
4. wydłużenie okresu ważności w oparciu o ekstrapolację danych z badań trwałości niezgodnych z wytycznymi ICH ¹			II
5. wydłużenie okresu ważności biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego, zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości		1, 2, 3	IB
c) zmiana warunków przechowywania biologicznych produktów leczniczych, jeżeli badania trwałości nie zostały przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonym protokołem badań trwałości			II
d) zmiana warunków przechowywania produktu leczniczego lub produktu rozcieńczonego, po rekonstytucji		1, 2, 3	IB
Warunki:			
1. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub dotyczącego trwałości			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA). Uzupełnienia muszą zawierać wyniki odpowiednich badań trwałości przeprowadzonych w czasie rzeczywistym (obejmujące cały okres ważności), przeprowadzonych zgodnie ze			

stosownymi wytycznymi dotyczącymi trwałości dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu leczniczego w zatwierdzonym opakowaniu lub po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego albo rekonstytucji, jeżeli dotyczy. Należy dołączyć wyniki odpowiednich badań czystości mikrobiologicznej, jeżeli dotyczy. Serie pilotażowe mogą zostać zaakceptowane wraz ze zobowiązaniem do weryfikacji okresu ważności na seriach produkcyjnych

2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy
3. Kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego obowiązującej do końca okresu ważności lub kopia zatwierdzonej specyfikacji produktu leczniczego po rozcieńczeniu lub rekonstytucji lub po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego, jeżeli dotyczy

* Ekstrapolacja wyników nie ma zastosowania w odniesieniu do biologicznych i immunologicznych produktów leczniczych

g) Przestrzeń Projektowa (*Design Space*)

B.II.g.1 Wprowadzenie nowej lub rozszerzenie zatwierdzonej przestrzeni projektowej dla produktu leczniczego, z wyjątkiem produktów biologicznych, dotyczące:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) co najmniej jednej operacji jednostkowej w procesie wytwarzania produktu leczniczego, w tym ewentualnych kontroli wewnątrzprocesowych lub metod badania		1, 2,3	II
b) metod badania substancji pomocniczych, produktów pośrednich lub produktu leczniczego		1, 2,3	II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wyniki z badań rozwojowych dla produktu i procesu, w tym ocena ryzyka i analiza wielozmienna, jeżeli dotyczy, wykazujące, że osiągnięto systemowe, mechanistyczne zrozumienie cech materiału i parametrów procesu w stosunku do krytycznych cech jakości produktu leczniczego 2. Opis przestrzeni projektowej w formie tabeli, w tym zmienne (cechy materiału i parametry procesu, jeżeli dotyczy) oraz proponowane zakresy 3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 			

B.II.g.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą porejestacyjną odnoszącego się do produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1, 2	II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Szczegółowy opis proponowanej zmiany 2. Protokół zarządzania zmianą odnoszący się do produktu leczniczego 			

B.II.g.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA _{IN}
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu leczniczego nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani otrzymania wyników poza specyfikacją będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole 			

Dokumentacja:

1. Uzasadnienie proponowanego wykreślenia

III. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską, TSE, monografie

B.III.1 Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego wykorzystywanego w procesie wytwarzania substancji czynnej, substancji pomocniczej:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) certyfikat zgodności z odpowiednią monografią szczegółową 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:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca przy zwolnieniu serii oraz specyfikacja produktu leczniczego obowiązująca do końca okresu ważności pozostają bez zmian 2. Niezmienione (z wyjątkiem zawężenia) dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) wymagania specyfikacji (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że są zgodne z wytycznymi ICH albo VICH) oraz specyficzne wymagania 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. Substancja czynna zostanie skontrolowana bezpośrednio przed użyciem, w przypadku gdy certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) 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 ani substancja pomocnicza nie są jałowe 6. Substancja nie wchodzi w skład produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego u gatunków zwierząt podatnych na TSE 7. Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych: brak zmian źródła materiału 8. Dla substancji czynnych roślinnych: proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik ekstrahujący oraz wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (DER) nie ulegają zmianie 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kopia aktualnego (uaktualnionego) certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską (CEP) 2. W przypadku dodania miejsca wytwarzania, wnioski o zmianę powinien wyraźnie przedstawiać dotychczasowych oraz proponowanych wytwórców 3. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 			

4. W uzasadnionych przypadkach, dokument informujący o materiałach podlegających „Wytocznym w sprawie zmniejszenia ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcych gąbczastych encefalopatii przez produkty lecznicze i w weterynarii” („*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathies via Human and Veterinary Medicinal Products*”), w tym materiały stosowane w procesie wytwarzania substancji czynnej lub 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
5. Dotyczy substancji czynnej: deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego wytwórcy biorącego udział w procesie wytwarzania, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii. Deklaracje te powinny zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zgodnie z uwagą do zmiany 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 narodowej państwa członkowskiego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana specyfikacji byłej substancji niefarmakopealnej w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego:			
1. substancja czynna	1,2,3,4,5	1, 2,3,4,5	IA_{IN}
2. substancja pomocnicza, materiał wyjściowy do wytwarzania substancji czynnej	1,2,4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) zmiana w celu spełnienia warunków stosowanej uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) zmiana w specyfikacjach z wymagań farmakopei narodowej państwa członkowskiego na wymagania Farmakopei Europejskiej	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana jest dokonywana wyłącznie w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei narodowej państwa członkowskiego 2. Dodatkowe wymagania specyfikacji poza Farmakopeą Europejską lub farmakopeą narodową państwa członkowskiego dla specyficznych właściwości produktu pozostają bez zmian (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna lub np. analiza biologiczna, skupiska) 3. Brak istotnych zmian w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych, o ile specyfikacje nie są zawężane 4. Dodatkowa walidacja nowej lub zmienionej metody farmakopealnej nie jest wymagana 5. Dla substancji czynnych roślinnych: proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik ekstrahujący oraz wskaźnik ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (DER) nie ulegają zmianie 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 			

2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji
3. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych danej substancji dla wszystkich badań w nowej specyfikacji
4. Dane potwierdzające zasadność wykorzystania wymagań monografii do kontroli substancji czynnej, np. porównanie profilu zanieczyszczeń
5. W odpowiednich przypadkach, dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy dwóch serii produkcyjnych produktu leczniczego, zawierającego substancję zgodną z aktualną i proponowaną specyfikacją, a także, w odpowiednich przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania dla produktu leczniczego dla co najmniej jednej serii pilotażowej. W przypadku produktów leczniczych roślinnych, dopuszczalne jest przedstawienie porównania czasów rozpadu

Uwaga:

Nie jest konieczne zgłoszenie w trybie dokonania zmiany uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub narodowej 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 zostało odniesienie do uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub narodowej farmakopei państwa członkowskiego

IV. Wyroby medyczne – dołączone do produktu leczniczego

B.IV.1 Zmiana dotycząca dozownika lub aplikatora:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) dodanie lub zastąpienie wyrobu, który nie jest integralną częścią opakowania bezpośredniego:			
1. wyrób z oznakowaniem CE	1,2,3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. wyrób bez oznakowania CE tylko dla produktów leczniczych weterynaryjnych		1,3,4	IB
3. komora inhalacyjna dla inhalatorów z dozownikiem			II
b) wykreślenie wyrobu	4,5	1,5	IA _{IN}
c) dodanie lub wymiana wyrobu, który jest integralną częścią opakowania bezpośredniego			II
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proponowany dozownik musi dokładnie odmierzać wymaganą dawkę produktu leczniczego zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania, co poparte jest odpowiednimi wynikami badań 2. Nowy wyrób jest kompatybilny z produktem leczniczym 3. Zmiana nie prowadzi do istotnych zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego albo Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce, oznakowaniu opakowań 4. Produkt leczniczy może być nadal dokładnie podawany 5. Dotyczy produktów leczniczych weterynaryjnych: wyrób medyczny nie jest kluczowy dla bezpieczeństwa osoby podającej produkt 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formie NTA), w tym opis, szczegółowe rysunki i skład materiału wyrobu (jeżeli dotyczy), a także, dostawca (jeżeli dotyczy) oraz proponowana Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka, oznakowanie opakowań, jeżeli dotyczy 2. CE - deklaracja zgodności 3. Dane wykazujące dokładność, precyzję i kompatybilność wyrobu 4. Próbkę nowego wyrobu, jeżeli dotyczy (zgodnie z NTA, Wymagania dotyczące próbek w 			

- państwach członkowskich)
5. Uzasadnienie skreślenia wyrobu

Uwaga:

Wszelkie zmiany prowadzące do nowej postaci farmaceutycznej wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, zgodnie z załącznikiem nr 3 do rozporządzenia

B.IV.2 Zmiana w parametrach lub limitach specyfikacji dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
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) rozszerzenie zatwierdzonych limitów specyfikacji, które ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu			II
d) wykreślenie parametru w specyfikacji, który ma istotny wpływ na ogólną jakość wyrobu			II
e) dodanie parametru do specyfikacji ze względu na kwestie bezpieczeństwa lub jakości		1,2,3,4,6	IB
f) wykreślenie nieistotnego parametru ze specyfikacji (np. przestarzałego)		1,2,5	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zmiana nie jest wynikiem zobowiązania z poprzednich ocen do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązań powstałych w czasie procedury dopuszczenia do obrotu lub zmiany niewielkiej typu II) 2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania 3. Każda zmiana mieści się w aktualnie zatwierdzonych limitach 4. Metoda badania pozostaje bez zmian 5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części dokumentacji (przedstawione w formacie NTA) 2. Tabela porównawcza dotychczasowych i proponowanych specyfikacji 3. Szczegółowy opis każdej nowej metody analitycznej i posumowanie danych dotyczących walidacji 4. Dane z analizy dwóch serii produkcyjnych dla wszystkich badań w nowej specyfikacji 5. Uzasadnienie albo ocena ryzyka wykazujące, że parametr jest nieistotny 6. Uzasadnienie nowego parametru specyfikacji i jego limitów 			

B.IV.3 Zmiana dotycząca metody kontroli dozownika lub aplikatora dla produktów leczniczych weterynaryjnych:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) niewielka zmiana w zatwierdzonej metodzie badania	1,2	1, 2	IA
b) inne zmiany w metodzie badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1,3	1,2	IA
c) wykreślenie metody badania, jeżeli alternatywna metoda badania została już zatwierdzona	4,	1	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z 			

<p>dotychczasową procedurą</p> <ol style="list-style-type: none"> Metoda analityczna nie ulega zmianie Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób Alternatywna metoda badania jest już zatwierdzona dla parametru specyfikacji i metoda ta nie została dodana w drodze zgłoszenia zmiany niewielkiej typu IA
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Uaktualnione lub uzupełnione odpowiednie części lub moduły dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA), w tym opis metod analitycznych oraz streszczenie danych dotyczących walidacji Wyniki walidacji porównawczej lub, w odpowiednich przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność dotychczasowego i proponowanego badania. Wymóg ten nie ma zastosowania w przypadku dodania nowej metody badania

V. Zmiany w pozwoleniu wynikające z innych procedur regulacyjnych

a) PMF lub VAMF

B.V.a.1 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego PMF do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny PMF – PMF 2nd step procedure):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) pierwsze włączenie nowego PMF, który ma wpływ na właściwości produktu leczniczego			II
b) pierwsze włączenie nowego PMF, który nie ma wpływu na właściwości produktu leczniczego		1,2,3,4	IB
c) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego		1,2,3,4	IB
d) włączenie uaktualnionego, zmienionego PMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	1	1,2,3,4	IA _{IN}
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> Uaktualniony lub zmieniony PMF uzyskał certyfikat zgodności zgodnie z załącznikiem I dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) 			
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> Deklaracja, że certyfikat PMF i raport oceniający mają pełne zastosowanie do zatwierdzonego produktu, właściciel PMF dostarczył podmiotowi odpowiedzialnemu certyfikat PMF i raport oceniający oraz dokumentację PMF (przy czym podmiot odpowiedzialny nie jest jednocześnie właścicielem PMF), certyfikat PMF i raport oceniający zastępują wcześniejszą dokumentację PMF dla tego pozwolenia Certyfikat PMF oraz raport oceniający Oświadczenie eksperta zawierające wszystkie zmiany wprowadzone w certyfikowanym PMF oraz ocenę ich ewentualnego wpływu na produkty końcowe, w tym ocenę ryzyka właściwą dla danego produktu Wniosek o dokonanie zmiany powinien zawierać numer „dotychczasowego” oraz „proponowanego” certyfikatu PMF wydanego przez Europejską Agencję Leków. W odpowiednich przypadkach, we wniosku o dokonanie zmiany należy dokładnie wymienić także każdy inny PMF, dotyczący produktu leczniczego, nawet jeżeli nie jest on przedmiotem wniosku 			

B.V.a.2 Włączenie nowego, uaktualnionego lub zmienionego VAMF do dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia (2 etap oceny VAMF – VAMF 2nd step procedure):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) pierwsze włączenie nowego VAMF			II
b) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany mają wpływ na właściwości produktu leczniczego		1, 2,3,4	IB
c) włączenie uaktualnionego, zmienionego VAMF, którego zmiany nie mają wpływu na właściwości produktu leczniczego	1	1,2,3,4	IA _{IN}
Warunki: <ol style="list-style-type: none"> 1. Uaktualniony lub zmieniony VAMF uzyskał certyfikat zgodności z prawodawstwem unijnym zgodnie z załącznikiem I dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) 			
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Deklaracja, że certyfikat VAMF i raport oceniający mają pełne zastosowanie do zatwierdzonego produktu, właściciel VAMF dostarczył podmiotowi odpowiedzialnemu certyfikat VAMF i raport oceniający oraz dokumentację VAMF (przy czym podmiot odpowiedzialny nie jest jednocześnie właścicielem VAMF), certyfikat VAMF i raport oceniający zastępują wcześniejszą dokumentację VAMF dla tego pozwolenia 2. Certyfikat VAMF oraz raport oceniający 3. Oświadczenie eksperta zawierające wszystkie zmiany wprowadzone w certyfikowanym VAMF oraz ocenę ich ewentualnego wpływu na produkty końcowe, w tym ocenę właściwą dla danego produktu 4. Wniosek o dokonanie zmiany powinien zawierać numer „dotychczasowego” oraz „proponowanego” certyfikatu VAMF wydanego przez Europejską Agencję Leków. W odpowiednich przypadkach, we wniosku o dokonanie zmiany należy dokładnie wymienić także każdy inny VAMF, dotyczący produktu leczniczego, nawet jeżeli nie jest on przedmiotem wniosku 			

b) procedura wyjaśniająca

B.V.b.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości na mocy decyzji Komisji Europejskiej zgodnie z procedurą wymienioną w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana wdrażająca wyniki procedury wyjaśniającej*		1,2	IA _{IN}
b) harmonizacja dokumentacji			II

dotyczącej jakości nie była częścią procedury wyjaśniającej, a uaktualnienie ma na celu jej harmonizację			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę dołącza się odniesienie do danej decyzji Komisji Europejskiej 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			
<p>* Dotyczy przypadków, kiedy podmiot odpowiedzialny musi podjąć kroki niezbędne, aby państwa członkowskie spełniły wymagania decyzji Komisji Europejskiej w ciągu 30 dni po jej notyfikacji zgodnie z art. 34 ust. 3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) i art. 38 ust 3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1)</p>			

c) protokół zarządzania zmianą

B.V.c.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości w celu wdrożenia zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ krajowy w wyniku oceny protokołu zarządzania zmianą:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wdrożenie zmiany, która nie wymaga dodatkowych danych	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) wdrożenie zmiany, która wymaga dodatkowych danych		1, 2, 3, 4	IB
c) wdrożenie zmiany dla biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego		1, 2, 3, 4, 5	IB
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Proponowana zmiana została przeprowadzona w pełni zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą, który wymaga natychmiastowej notyfikacji po wdrożeniu zmiany 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Odniesienie do zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą 2. 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 lub immunologicznych produktów leczniczych 3. Wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą 4. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (przedstawione w formacie CTD lub w przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych w formacie NTA) 5. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej lub produktu leczniczego 			

C. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, SKUTECZNOŚCI I MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA

I. Produkty lecznicze i produkty lecznicze weterynaryjne

C.I.1 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego albo	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy	Typ zmiany
--	-------------------------------	----------------------------	------------

<p>Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki lub oznakowania opakowań w następstwie procedury opisanej w art. 30 lub 31 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) lub art. 34 lub 35 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1) (procedura wyjaśniająca):</p>		<p>złożyć</p>	
<p>a) produkt leczniczy jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej*</p>		<p>1, 2, 3</p>	<p>IA_{IN}</p>
<p>b) produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny nie składa żadnych dodatkowych danych</p>		<p>1,2,3</p>	<p>IB</p>
<p>c) produkt leczniczy nie jest wymieniony w załączniku do decyzji Komisji Europejskiej, zmiana wdraża wyniki procedury wyjaśniającej, a podmiot odpowiedzialny złożył dodatkowe dane</p>		<p>1,3</p>	<p>II</p>
<p>Dokumentacja:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć odniesienie do decyzji Komisji Europejskiej wraz z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotką, oznakowaniem opakowań 2. Deklaracja, że odpowiednie punkty Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowań opakowań są zgodne z wymienionymi w odpowiednim załączniku do decyzji Komisji Europejskiej w sprawie procedury wyjaśniającej dla referencyjnego produktu leczniczego 3. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy <p>* Dotyczy przypadków, kiedy podmiot odpowiedzialny musi podjąć kroki niezbędne, aby państwa członkowskie spełniły wymogi decyzji Komisji Europejskiej w ciągu 30 dni po jej notyfikacji zgodnie z art. 34 ust. 3 Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67) oraz art. 38 ust. 3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady nr 2001/82/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1)</p>			
<p>C.I.2 Zmiana dotycząca Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki, oznakowania opakowań odtwórczego, hybrydowego, biopodobnego produktu leczniczego w następstwie oceny tej samej zmiany dla produktu referencyjnego, albo zmiana dotycząca</p>	<p>Warunki, które należy spełnić</p>	<p>Dokumentacja, którą należy złożyć</p>	<p>Typ zmiany</p>

Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotki, oznakowania opakowań produktu leczniczego weterynaryjnego, o którym mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne, w następstwie oceny tej samej zmiany dla referencyjnego produktu leczniczego:			
a) wdrożenie zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie składa nowych dodatkowych danych		1, 2	IB
b) wdrożenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi (np. dotyczącymi biorównoważności)			II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć rekomendacje Europejskiej Agencji Leków, właściwego organu państwa członkowskiego, jeżeli dotyczy Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

C.I.3 Wprowadzenie zmian wymaganych przez Europejską Agencję Leków, właściwy organ państwa członkowskiego w wyniku oceny: pilnych kwestii dotyczących bezpieczeństwa stosowania (Urgent Safety Restriction); dla grupy produktów leczniczych; okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania, planu zarządzania ryzykiem, zaleceń lub szczególnych zobowiązań wynikających z procesu dopuszczenia do obrotu; danych złożonych zgodnie z art. 45 lub 46 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1901/2006 z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniającego rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 (Dz.Urz. UE L 378 z 27.12.2006, str. 1); zmian odzwierciedlających podstawową Charakterystykę Produktu Leczniczego opracowaną przez właściwy organ:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wprowadzenie uzgodnionego brzmienia zmiany, dla której podmiot odpowiedzialny nie złożył nowych dodatkowych danych		1, 2	IB
b) wprowadzenie zmiany, która wymaga poparcia nowymi danymi			II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć wezwanie Europejskiej Agencji Leków, właściwego organu państwa członkowskiego wraz z odpowiednim sprawozdaniem z oceny, jeżeli dostępne Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

Uwaga:

Natychmiast po udostępnieniu nowych informacji, które mogą prowadzić do zmian w pozwoleniu, należy zgłosić tę informację jako zmianę porejstracyjną, bez oczekiwania na ocenę tych danych zgodnie z procedurą, o której mowa powyżej

C.I.4 Zmiany związane z istotnymi modyfikacjami Charakterystyki Produktu Leczniczego albo Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, wynikające w szczególności z nowych danych dotyczących jakości, danych przedklinicznych lub klinicznych, lub w wyniku monitorowania bezpieczeństwa stosowania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

C.I.5 Zmiana dotycząca kategorii dostępności produktu leczniczego:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) dla odtwórczych, hybrydowych, biopodobnych produktów leczniczych w następstwie zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności dla referencyjnego produktu leczniczego albo produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne jako konsekwencja zatwierdzenia zmiany kategorii dostępności referencyjnego produktu leczniczego		1, 2	IB
b) wszystkie pozostałe zmiany kategorii dostępności			II
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> Do pisma przewodniego do wniosku o zmianę należy dołączyć dokument potwierdzający zatwierdzenie zmiany kategorii dostępności (np. odniesienie do danej decyzji Komisji Europejskiej) Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 			

C.I.6 Zmiana wskazań terapeutycznych:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) dodanie nowego wskazania terapeutycznego lub modyfikacja zatwierdzonego wskazania			II
b) wykreślenie wskazania terapeutycznego			IB

Uwaga:

Jeżeli dodanie lub modyfikacja wskazania terapeutycznego jest konsekwencją procedury wyjaśniającej lub zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu opakowań odtwórczego, hybrydowego lub biopodobnego produktu w następstwie takiej samej zmiany produktu referencyjnego, zastosowanie mają odpowiednio pkt C.I.1 oraz C.I.2.

Jeżeli dodanie lub modyfikacja wskazania terapeutycznego jest konsekwencją procedury wyjaśniającej albo zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotce i oznakowaniu opakowań produktów leczniczych weterynaryjnych, o których mowa w art. 15a ust. 1, 6, 7 ustawy - Prawo farmaceutyczne, są następstwem takich samych zmian referencyjnego produktu

lecniczego, mają zastosowanie odpowiednio pkt C.I.1 oraz C.I.2.

C.I.7 Wykreślenie:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) postaci farmaceutycznej		1, 2	IB
b) mocy		1, 2	IB
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Deklaracja, że pozostałe postaci, moce i rodzaje opakowania produktu leczniczego są dostosowane do zaleceń dotyczących dawkowania oraz czasu trwania kuracji, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego albo Charakterystyką Produktu Leczniczego Weterynaryjnego 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego albo Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy <p>Uwaga: Jeżeli na daną postać farmaceutyczną lub moc uzyskano pozwolenie odrębne od pozwolenia dla innych postaci farmaceutycznych lub mocy, wykreślenie tej pierwszej nie jest zmianą, lecz skróceniem okresu ważności pozwolenia</p>			

C.I.8 Wprowadzenie nowego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) który nie został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego			II
b) który został oceniony przez właściwy organ państwa członkowskiego, Europejską Agencję Leków dla innego produktu tego samego podmiotu odpowiedzialnego*		1	IB
Dokumentacja: <ol style="list-style-type: none"> 1. Szczegółowy opis nowego DDPS <p>Uwaga: *Dotyczy sytuacji kiedy zachodzi konieczność oceny możliwości zastosowania istniejącego już ocenionego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania do kolejnego pozwolenia (np. zmiana podmiotu odpowiedzialnego)</p>			

C.I.9 Zmiany dotyczące istniejącego systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania zgodnie z DDPS:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	1	1	IA _{IN}
b) zmiana danych teleadresowych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA _{IN}
c) zmiana procedury zastępowania osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA _{IN}
d) zmiana dotycząca bazy danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania (np. wprowadzenie nowej	1, 2, 3	2	IA _{IN}

bazy danych, w tym przeniesienie danych dotyczących bezpieczeństwa lub analiza i przekazywanie raportów do nowego systemu)			
e) zmiany w zasadniczych warunkach umowy z osobami lub organizacjami trzecimi, zaangażowanymi w wypełnianie zobowiązań wynikających z monitorowania bezpieczeństwa stosowania i opisanymi w DDPS, w szczególności w przypadku, gdy elektroniczne zgłaszanie pojedynczych przypadków działań niepożądanych, prowadzenie głównej bazy danych, detekcja sygnału lub przygotowywanie okresowych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania jest zlecane wykonawcy zewnętrznemu	1	2	IA _{IN}
f) wykreślenie zagadnień objętych procedurami pisemnymi, opisującymi działania w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA _{IN}
g) zmiana miejsca wykonywania czynności związanych z monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania	1	2	IA _{IN}
h) inne zmiany w DDPS, które nie mają wpływu na funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania (np. zmiana głównego miejsca przechowywania, archiwizacji danych, 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 podmiotu odpowiedzialnego*	4,	2,3	IA _{IN}
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. System monitorowania bezpieczeństwa stosowania 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 podmiotu odpowiedzialnego (taka sama ostateczna wersja DDPS) 			
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Najnowsza wersja DDPS, w tym: <ol style="list-style-type: none"> a) skrócony życiorys nowej osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania b) potwierdzenie rejestracji osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania w systemie EudraVigilance c) nowe oświadczenie podmiotu odpowiedzialnego oraz osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za monitorowanie bezpieczeństwa stosowania dotyczące ich dostępności oraz ewentualnej zmiany środków powiadamiania o działaniach niepożądanych, podpisane przez nową osobę wykwalifikowaną oraz podmiot odpowiedzialny i odzwierciedlające wszystkie inne istotne zmiany np. schematu organizacyjnego 2. Najnowsza wersja DDPS lub najnowsza wersja dodatkowych informacji związanych z danym produktem, jeżeli dotyczy. W odniesieniu do zmiany C.I.9.b: jeżeli dane teledadresowe osoby wykwalifikowanej nie zostały pierwotnie włączone do DDPS, złożenie zmienionej wersji DDPS nie jest wymagane, należy złożyć wniosek o zmianę 3. Odniesienie do wniosku oraz produktu, dla których zmiana została zaakceptowana 			

Uwaga:

*W wyniku oceny DDPS złożonego jako część nowego wniosku o wydanie pozwolenia albo o zmianę wymagającą złożenia nowego wniosku o dopuszczenie do obrotu, albo o zmianę pozwolenia może zachodzić konieczność wprowadzenia zmian w tym DDPS na żądanie Prezesa Urzędu, Europejskiej Agencji Leków. W takim przypadku takie same zmiany można wprowadzić w DDPS w pozostałych pozwoleniach tego podmiotu odpowiedzialnego poprzez złożenie zmian niewielkich typu IA_{IN}

II. Produkty lecznicze weterynaryjne – zmiany szczegółowe

C.II.1 Zmiany dotyczące zmiany lub dodania docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

C.II.2 Wykreślenie docelowego gatunku zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są albo nie są przeznaczone do spożycia przez ludzi:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) wykreślenie wynikające ze względów bezpieczeństwa			II
b) wykreślenie niewynikające ze względów bezpieczeństwa		1, 2	IB
Dokumentacja:			
1. Uzasadnienie wykreślenia gatunku docelowego			
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Weterynaryjnego, ulotka oraz oznakowanie opakowań, uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy			

C.II.3 Zmiany okresu karencji dla produktu leczniczego weterynaryjnego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

C.II.4 Zmiany dotyczące zastąpienia lub dodania serotypu, szczepu, antygenu lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko ptasiej grypie, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

C.II.5 Zmiany dotyczące zastąpienia szczepu dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie koni	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

D. PMF lub VAMF

D.1 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu VAMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA IN

Warunki: 1. Właściciel certyfikatu VAMF nie ulega zmianie
Dokumentacja: 1. Odpis z odpowiedniego rejestru potwierdzający, że właściciel certyfikatu VAMF nie ulega zmianie

D.2 Zmiana nazwy lub adresu właściciela certyfikatu PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA _{IN}
Warunki: 1. Właściciel certyfikatu PMF nie ulega zmianie			
Dokumentacja: 1. Odpis z odpowiedniego rejestru potwierdzający, że właściciel certyfikatu PMF nie ulega zmianie			

D.3 Zmiana obecnego właściciela certyfikatu PMF lub przeniesienie certyfikatu na nowego właściciela –inną osobę prawną	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
Dokumentacja: 1. Dokument obejmujący dane identyfikacyjne (nazwę i adres) aktualnego właściciela 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 ostatniego certyfikatu PMF: "EMA Plasma Master File Certificate of compliance with Community legislation" 3. Dowód ustanowienia nowego właściciela (wyciąg z rejestru handlowego i jego tłumaczenie na język angielski) – podpisane przez obie strony 4. Potwierdzenie przeniesienia pełnej – począwszy od pierwszej certyfikacji PMF – dokumentacji PMF na nowego właściciela – podpisane przez obie strony 5. Upoważnienie zawierające dane teleadresowe osoby odpowiedzialnej za komunikację między właściwym organem państwa członkowskiego a właścicielem 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 nazwy lub adresu instytucji odpowiedzialnej za wszelkie aspekty pobierania i testowania ludzkiej krwi i składników krwi, niezależnie od ich planowanego przeznaczenia, oraz za ich przetwarzanie, przechowywanie i dystrybucje z przeznaczeniem do transfuzji, w tym jednostki publicznej służby krwi oraz ośrodka zbierania krwi, osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2	1, 2,3	IA
Warunki: 1. Instytucja nie ulega zmianie 2. Zmiana ma charakter administracyjny (np. fuzja, przejęcie); zmiana w nazwie instytucji lub ośrodka zbierania krwi lub osocza, jeżeli instytucja lub ośrodek nie ulega zmianie			
Dokumentacja: 1. Podpisana deklaracja, że zmiana nie wpływa na system jakości w instytucji 2. Podpisana deklaracja, że wykaz ośrodków zbierania krwi lub osocza pozostaje bez zmian 3. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF			

D.5 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zbierania krwi, osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany

		1,2,3	IB
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dane epidemiologiczne dla markerów wirusowych odnoszące się do ośrodka zbierania krwi lub 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 instytucji, wyszczególnione w standardowej umowie między instytucją a właścicielem certyfikatu PMF 3. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			

D.6 Usunięcie lub zmiana statusu (operacyjny albo nieoperacyjny) instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza lub badaniem donacji i puli osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1,2	1	IA
Warunki:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Powód usunięcia lub zmiany statusu nie powinien być związany z niespełnieniem wymagań GMP. 2. Instytucja spełnia wymogi prawodawstwa w zakresie kontroli, w przypadku zmiany statusu z nieoperacyjnego na operacyjny 			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF			

D.7 Dodanie nowej instytucji zajmującej się zbieraniem krwi, osocza, niewłączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

D.8 Zastąpienie lub dodanie ośrodka zajmującego się badaniem krwi, osocza lub puli osocza w ramach instytucji już włączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1,2	IB
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Oświadczenie, że badanie jest przeprowadzane zgodnie z takimi samymi standardowymi procedurami operacyjnymi lub metodami badania, jak już zatwierdzone 2. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			

D.9 Dodanie nowej instytucji zajmującej się badaniem krwi, osocza lub puli osocza, niewłączonej do PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

D.10 Zastąpienie lub dodanie nowej instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1,2	IB
Dokumentacja:			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Oświadczenie, że miejsce przechowywania osocza funkcjonuje zgodnie z takimi samymi standardowymi procedurami operacyjnymi, co już zatwierdzone 2. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF 			

D.11 Usunięcie instytucji lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA
Warunki:			
1. Powód usunięcia nie powinien być związany z niespełnieniem wymagań GMP			

Dokumentacja: 1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF			
D.12 Zastąpienie lub dodanie instytucji zajmującej się transportem osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IB
Dokumentacja: 1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym wykaz wszystkich instytucji korzystających z usług danej instytucji zajmującej się transportem osocza, 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 Usunięcie instytucji zajmującej się transportem osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA
Warunki: 1. Powód usunięcia nie powinien być związany z niespełnieniem wymagań GMP			
Dokumentacja: 1. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF			
D.14 Dodanie zestawu posiadającego oznakowanie CE, używanego do badań poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1,2	IA
Warunki: 1. Nowy zestaw do badań posiada oznakowanie CE			
Dokumentacja: 1. Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany 2. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z wytyczną „Guideline on the scientific data requirements for a PMF”			
D.15 Dodanie zestawu nieposiadającego oznakowania CE, używanego do badania poszczególnej donacji, jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) nowy zestaw do badań nie został wcześniej zatwierdzony w PMF dla żadnego ośrodka zajmującego się badaniem donacji			II
b) nowy zestaw do badań został zatwierdzony w PMF dla innego ośrodka zajmującego się badaniem donacji		1, 2	IA
Dokumentacja: 1. Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw jest aktualnie używany, oraz wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany 2. Uaktualnione odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z wytyczną „Guideline on the scientific data requirements for a PMF”			
D.16 Zmiana zestawu, metody stosowanych do badania puli krwi, osocza (przeciwciało lub antygen, lub test NAT)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany

			II
D.17 Wprowadzenie lub rozszerzenie procedury dotyczącej kwarantanny zapasów	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
	1	1	IA
Warunki:			
1. Procedura dotycząca kwarantanny zapasów jest bardziej rygorystyczna (np. zwolnienie dopiero po ponownym przebadaniu dawców)			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF, w tym uzasadnienie wprowadzenia lub wydłużenia okresu kwarantanny zapasów, wyboru miejsca przechowywania zapasów oraz, w przypadku zmian w procedurze, schemat decyzyjny obejmujący nowe warunki			
D.18 Usunięcie okresu kwarantanny zapasów lub jego skrócenie	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
		1	IB
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF			
D.19 Zastąpienie lub dodanie pojemników na krew (np. torebek, butelek):	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
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 odpowiednie części i załączniki dokumentacji PMF, w tym nazwa pojemnika, wytwórca, specyfikacja roztworu antykoagulacyjnego, potwierdzenie oznakowania CE oraz nazwy instytucji, w których pojemnik jest używany			
D.20 Zmiana dotycząca przechowywania lub transportu:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
a) warunki przechowywania lub transportu	1	1	IA
b) maksymalny okres przechowywania osocza	1,2	1	IA
Warunki:			
1. Zmiana zaostrza warunki i jest zgodna z wymogami Farmakopei Europejskiej dla osocza ludzkiego do frakcjonowania			
2. Maksymalny okres przechowywania jest krótszy niż poprzedni			
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF, w tym szczegółowy opis nowych warunków, potwierdzenie walidacji warunków przechowywania lub transportu oraz nazwy instytucji, których dotyczy zmiana (jeżeli istotne)			
D.21 Wprowadzenie badania na obecność markerów wirusowych, jeżeli wprowadzenie to będzie miało istotny wpływ na ocenę bezpieczeństwa wirusowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II
D.22 Zmiana dotycząca przetwarzania	Warunki, które	Dokumentacja,	Typ zmiany

puli osocza (np. metody wytwarzania, wielkości puli, przechowywania próbek puli osocza)	należy spełnić	którą należy złożyć	
		1	IB
Dokumentacja:			
1. Uaktualnione odpowiednie części dokumentacji PMF			

D.23 Zmiana dotycząca działań, które należałoby podjąć w przypadku retrospektywnego wykrycia, że pobrany materiał powinien zostać wykluczony z procesu przetwarzania (procedura <i>look-back</i>)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Typ zmiany
			II

RODZAJE ZMIAN, KTÓRE WYMAGAJĄ ZŁOŻENIA WNIOSKU, O DOPUSZCZENIE DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Zmiany substancji czynnej (substancji czynnych):
 - 1) zastąpienie chemicznej substancji czynnej inną solą, estrem złożonym, pochodną o tej samej terapeutycznej części aktywnej, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 2) zastąpienie innym izomerem, inną mieszaniną izomerów, zastąpienie mieszaniny izolowanym izomerem (np. racematu pojedynczym enancjomerem), jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 3) zastąpienie biologicznej substancji czynnej jedną substancją o nieznacznie różnej strukturze molekularnej, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny, z wyjątkiem:
 - a) zmian w substancji czynnej sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie ludzkiej,
 - b) zastąpienie lub dodanie serotypu, szczepu, antygenu lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie ptaków, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka,
 - c) zastąpienie szczepu dla szczepionek weterynaryjnych przeciwko grypie koni;
 - 4) modyfikacja wektora stosowanego do produkcji antygenu lub materiału źródłowego, łącznie z nowym macierzystym bankiem komórek z innego źródła, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 5) nowy ligand lub sposób kompleksowania przy produktach radiofarmaceutycznych, jeżeli profil skuteczności lub bezpieczeństwa nie różni się w sposób istotny;
 - 6) zmiana rozpuszczalnika ekstrahującego lub wskaźnika ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego przetworu roślinnego (Drug Extract Ratio (DER)), jeżeli skuteczność lub bezpieczeństwo nie różni się w istotny sposób.
2. Zmiany w mocy, postaci farmaceutycznej lub drodze podania:
 - 1) zmiana biodostępności;
 - 2) zmiana w farmakokinetyce np. zmiana w szybkości uwalniania;
 - 3) zmiana lub dodanie nowej mocy, potencji;
 - 4) zmiana lub dodanie nowej postaci farmaceutycznej;
 - 5) zmiana lub dodanie nowej drogi podania.¹⁾
3. Inne zmiany charakterystyczne dla produktów leczniczych weterynaryjnych stosowanych u docelowych gatunków zwierząt, których tkanki lub pozyskiwane od nich produkty są przeznaczone do spożycia przez ludzi polegające na zmianie lub dodaniu gatunków docelowych.

¹⁾ W przypadku podawania pozajelitowego konieczne jest rozróżnianie między podawaniem dotętniczym, dożylnym, domięśniowym, podskórnym oraz innymi drogami. W przypadku podawania dla drobiu, podawanie drogą oddechową, doustną i przez oczy (nebulizacja), wykorzystywane do szczepień, traktowane są jako równoważne drogi podania.