

## II

(Komunikaty)

KOMUNIKATY INSTYTUCJI, ORGANÓW I JEDNOSTEK ORGANIZACYJNYCH  
UNII EUROPEJSKIEJ

## KOMISJA EUROPEJSKA

Wytyczne w sprawie szczegółów różnych kategorii zmian, w sprawie funkcjonowania procedur ustanowionych w rozdziałach II, IIa, III i IV rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącego badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych oraz w sprawie dokumentacji, którą należy przedłożyć na podstawie tych procedur

(2013/C 223/01)

## Spis treści

	<i>Strona</i>
1. WPROWADZENIE .....	3
2. WYTYCZNE DOTYCZĄCE PROCEDURY ROZPATRYWANIA ZMIAN .....	3
2.1. Zmiany niewielkie typu IA .....	4
2.1.1. Zgłaszanie zmian typu IA .....	4
2.1.2. Przegląd zmian typu IA w ramach procedury wzajemnego uznawania .....	5
2.1.3. Przegląd zmian typu IA w ramach procedury wyłącznie krajowej .....	5
2.1.4. Przegląd zmian typu IA w przypadku procedury scentralizowanej .....	6
2.2. Zmiany niewielkie typu IB .....	6
2.2.1. Zgłaszanie zmian typu IB .....	6
2.2.2. Przegląd zmian typu IB w ramach procedury wzajemnego uznawania .....	7
2.2.3. Przegląd zmian typu IB w ramach procedury wyłącznie krajowej .....	7
2.2.4. Przegląd zmian typu IB w przypadku procedury scentralizowanej .....	8
2.3. Zmiany istotne typu II .....	8
2.3.1. Przedkładanie wniosków w sprawie zmian typu II .....	9
2.3.2. Ocena zmian typu II w ramach procedury wzajemnego uznawania .....	9
2.3.3. Wynik oceny zmian typu II w ramach procedury wzajemnego uznawania .....	10
2.3.4. Ocena zmian typu II w ramach procedury wyłącznie krajowej .....	11
2.3.5. Wynik oceny zmian typu II w ramach procedury wyłącznie krajowej .....	11
2.3.6. Ocena zmian typu II w przypadku procedury scentralizowanej .....	11

	<i>Strona</i>
2.3.7. Wynik oceny zmian typu II w przypadku procedury scentralizowanej .....	12
2.4. Rozszerzenia .....	12
2.4.1. Przedkładanie wniosków o rozszerzenie .....	12
2.4.2. Ocena rozszerzenia w przypadku procedury krajowej .....	13
2.4.3. Ocena rozszerzenia w przypadku procedury scentralizowanej .....	13
2.5. Szczepionki przeciwko grypie u ludzi .....	13
2.5.1. Wnioski w sprawie zmian dotyczących corocznej aktualizacji szczepionek przeciwko grypie u ludzi .....	13
2.5.2. Ocena zmian w ramach procedury wzajemnego uznawania .....	14
2.5.3. Ocena zmian w przypadku procedury wyłącznie krajowej .....	14
2.5.4. Ocena zmian w przypadku procedury scentralizowanej .....	14
2.6. Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa .....	14
2.7. Oświadczenie o zgodności z rozporządzeniem pediatrycznym .....	15
3. WYTYCZNE PROCEDURALNE DOTYCZĄCE PODZIAŁU PRACY .....	15
3.1. Przedkładanie wniosków w sprawie zmiany/zmian w ramach podziału pracy .....	16
3.2. Ocena wniosku w sprawie podziału pracy, który nie dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej .....	16
3.3. Wynik oceny wniosku w sprawie podziału pracy, który nie dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej .....	16
3.4. Ocena wniosku w sprawie podziału pracy, który dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej .....	17
3.5. Wynik oceny wniosku w sprawie podziału pracy, który dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej .....	17
4. ZAŁĄCZNIK .....	18

## 1. WPROWADZENIE

Rozporządzenie Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych<sup>(1)</sup> („rozporządzenie w sprawie zmian”), reguluje procedurę zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Zostało ono zmienione rozporządzeniem (UE) nr 712/2012<sup>(2)</sup>.

Artykuł 4 ust. 1 rozporządzenia w sprawie zmian nakłada na Komisję zadanie sporządzenia wytycznych w sprawie szczegółów różnych kategorii zmian, w sprawie funkcjonowania procedur ustanowionych w rozdziałach II, IIa, III i IV tego rozporządzenia oraz w sprawie dokumentacji, którą należy przedłożyć na podstawie tych procedur.

Wytyczne te stosuje się do zmian pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych wydanych zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady<sup>(3)</sup>, dyrektywami Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/82/WE<sup>(4)</sup> i 2001/83/WE<sup>(5)</sup> oraz dyrektywą Rady 87/22/EWG<sup>(6)</sup>. Mają one na celu ułatwienie interpretacji i stosowania rozporządzenia w sprawie zmian. Zawierają szczegółowe informacje dotyczące stosowania odpowiednich procedur, łącznie z opisem wszystkich istotnych etapów od złożenia wniosku o zmianę do ostatecznego wyniku postępowania w sprawie wniosku.

Ponadto załącznik do tych wytycznych zawiera szczegółową klasyfikację zmian według następujących kategorii zdefiniowanych w art. 2 rozporządzenia w sprawie zmian: zmiana niewielka typu IA, zmiana niewielka typu IB i zmiana istotna typu II, a w stosownych przypadkach także dodatkowe informacje na temat danych naukowych, które należy przedstawić w odniesieniu do konkretnych zmian, oraz na temat sposobu dokumentowania tych danych. Załącznik do tych wytycznych będzie regularnie aktualizowany, biorąc pod uwagę zalecenia opublikowane zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian, jak również postęp naukowy i techniczny.

Definicje istotne dla tych wytycznych znajdują się w dyrektywie 2001/82/WE, dyrektywie 2001/83/WE i w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004, jak również w rozporządzeniu w sprawie zmian. Ponadto do celów niniejszych wytycznych posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu należący do tej samej spółki macierzystej lub grupy przedsiębiorstw oraz posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, którzy zawarli porozumienia lub działają według uzgodnionych praktyk dotyczących wprowadzania do obrotu danego produktu leczniczego, muszą być traktowani jako jeden posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu<sup>(7)</sup> („posiadacz”).

Zawarte w niniejszych wytycznych odniesienia do „procedury scentralizowanej” należy rozumieć jako odniesienia do procedury udzielania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

określonej w rozporządzeniu (WE) nr 726/2004. Odniesienia do „procedury wzajemnego uznawania” należy rozumieć jako odniesienia do procedury udzielania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu określonej w dyrektywie 87/22/EWG, w art. 32 i 33 dyrektywy 2001/82/WE oraz w art. 28 i 29 dyrektywy 2001/83/WE. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane po przekazaniu sprawy zgodnie z art. 36, 37 i 38 dyrektywy 2001/82/WE lub art. 32, 33 i 34 dyrektywy 2001/83/WE, które doprowadziło do pełnej harmonizacji, także należy uznać za pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane w ramach procedury wzajemnego uznawania. Odniesienia do „procedury wyłącznie krajowej” należy rozumieć jako odniesienia do procedury udzielania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przez państwo członkowskie zgodnie z dorobkiem prawnym poza procedurą wzajemnego uznawania.

Odniesienia w niniejszych wytycznych do „zainteresowanych państw członkowskich”, zgodnie z art. 2 ust. 6 rozporządzenia w sprawie zmiany, należy rozumieć jako odniesienia do każdego państwa członkowskiego, którego właściwy organ wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu danego produktu leczniczego. Odniesienia do „zainteresowanych państw członkowskich” należy rozumieć jako odniesienia do wszystkich zainteresowanych państw członkowskich, z wyjątkiem referencyjnego państwa członkowskiego. Odniesienia do „właściwego organu krajowego” należy rozumieć jako odniesienia do organu, który wydał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na podstawie procedury wyłącznie krajowej.

Zawarte w niniejszych wytycznych odniesienia do Agencji są odniesieniami do Europejskiej Agencji Leków.

## 2. WYTYCZNE DOTYCZĄCE PROCEDURY ROZPATRYWANIA ZMIAN

W pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu ustanawia się warunki dopuszczenia do obrotu w UE produktu leczniczego. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu składa się z:

- (i) decyzji przyznającej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydanej przez odpowiedni organ; oraz
- (ii) dokumentacji technicznej zawierającej dane przedstawione przez wnioskodawcę zgodnie z art. 12 ust. 3 do art. 14 dyrektywy 2001/82/WE i z załącznikiem I do tej dyrektywy, art. 8 ust. 3 do art. 11 dyrektywy 2001/83/WE i z załącznikiem I do tej dyrektywy, art. 6 ust. 2 i art. 31 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 lub art. 7 rozporządzenia (WE) nr 1394/2007.

Rozporządzenie w sprawie zmian reguluje procedury zmiany decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zmiany dokumentacji technicznej.

Jednakże w przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi wprowadzanie do oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania zmian, które nie są związane z charakterystyką produktu leczniczego, nie jest regulowane przez procedury określone w rozporządzeniu w sprawie zmian. Zgodnie z art. 61 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE zmiany te są zgłaszane właściwym organom i mogą być wprowadzone, o ile właściwy organ nie zgłosił sprzeciwu w ciągu 90 dni.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 334 z 12.12.2008, s. 7.

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 209 z 4.8.2012, s. 4.

<sup>(3)</sup> Dz.U. L 136 z 30.4.2004, s. 1.

<sup>(4)</sup> Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 1.

<sup>(5)</sup> Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

<sup>(6)</sup> Dz.U. L 15 z 17.1.1987, s. 38.

<sup>(7)</sup> Dz.U. C 229 z 22.7.1998, s. 4.

Niniejsze wytyczne dotyczą następujących kategorii zmian, określonych w art. 2 rozporządzenia w sprawie zmian:

- zmiany niewielkie typu IA,
- zmiany niewielkie typu IB,
- zmiany istotne typu II,
- rozszerzenia,
- pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa.

Referencyjne państwo członkowskie, właściwy organ krajowy lub Agencja<sup>(1)</sup> mogą odpowiedzieć na wszelkie pytania posiadaczy odnoszące się do danej przyszłej zmiany. W stosownych przypadkach przed złożeniem wniosku może zostać zorganizowana dyskusja z referencyjnym państwem członkowskim, właściwym organem krajowym lub Agencją w celu otrzymania dalszych porad prawnych i proceduralnych.

Należy zauważyć, że w przypadku gdy grupa zmian obejmuje różne typy zmian, grupa taka musi być przedłożona i zostanie rozpatrzona w odniesieniu do zmian „najwyższego” typu w grupie. Na przykład grupa złożona z rozszerzenia i zmiany istotnej typu II będzie traktowana jako wniosek o rozszerzenie, a grupa składająca się z ze zmian niewielkich typu IB i IA zostanie rozpatrzona jako zgłoszenie zmian typu IB.

W przypadku odniesienia w niniejszych wytycznych do przedkładania zgłoszeń lub wniosków o zmianę, liczba egzemplarzy, które należy przedłożyć, zostanie podana do wiadomości publicznej dla każdego rodzaju procedury – przez Agencję w przypadku procedury scentralizowanej, przez grupy koordynacyjne, powołane na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/82/WE dla weterynaryjnych produktów leczniczych i art. 27 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (zwanym dalej „grupą koordynacyjną”) w przypadku procedury wzajemnego uznawania, oraz przez właściwy organ krajowy w przypadku procedury wyłącznie krajowej.

Formularz wniosku w sprawie zmian w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych znajduje się na stronie internetowej: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm).

Na wniosek odpowiedniego organu posiadacz powinien bezzwłocznie dostarczyć wszelkie informacje dotyczące wprowadzenia danej zmiany.

## 2.1. Zmiany niewielkie typu IA

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 7, 8, 11, 13a, 13d, 13e, 14, 17, 23 i 24 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do zmian niewielkich typu IA.

<sup>(1)</sup> W tym kontekście w przypadku odniesienia do „referencyjnego państwa członkowskiego” dotyczy ono produktów zatwierdzonych w drodze procedury wzajemnego uznawania. W przypadku odniesienia do „właściwego organu krajowego” chodzi o produkty zatwierdzone w drodze procedury wyłącznie krajowej. W przypadku odniesienia do Agencji chodzi o produkty zatwierdzone w drodze procedury scentralizowanej.

Rozporządzenie w sprawie zmian i załącznik do niniejszych wytycznych zawierają wykaz zmian, które uznaje się za zmiany niewielkie typu IA. Takie zmiany nie wymagają żadnego wcześniejszego zatwierdzenia, ale muszą być zgłoszone przez posiadacza w ciągu 12 miesięcy od ich wprowadzenia (procedura „wykonaj i powiadom”). Pewne zmiany niewielkie typu IA wymagają jednak zgłoszenia bezzwłocznie po ich wprowadzeniu, aby zapewnić ciągłość nadzoru nad produktem leczniczym.

W załączniku do niniejszych wytycznych określono warunki, jakie należy spełnić w celu przeprowadzenia procedury zgłoszenia zmiany typu IA, i wskazano, jakie zmiany niewielkie typu IA muszą być zgłoszone bezzwłocznie po ich wprowadzeniu.

### 2.1.1. Zgłaszanie zmian typu IA

Zmiany niewielkie typu IA nie wymagają przeprowadzenia badania zmian przez właściwe organy przed ich wprowadzeniem przez posiadacza. Niemniej, najpóźniej 12 miesięcy po dacie wprowadzenia zmian posiadacz musi dokonać zgłoszenia danej zmiany (zmian) równocześnie wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim i odpowiednio właściwemu organowi krajowemu lub Agencji. Posiadacz może włączyć zmianę niewielką typu IA, która nie wymaga bezzwłocznego zgłoszenia, do zgłoszenia zmiany niewielkiej typu IA wymagającej bezzwłocznego zgłoszenia lub do zgłoszenia jakiegokolwiek innej zmiany. Spełnione muszą być warunki określone odpowiednio w art. 7 ust. 2 lit. a), 7 ust. 2 lit. b), 7 ust. 2 lit. c), 13d ust. 2 lit. a), 13d ust. 2 lit. b) lub 13d ust. 2 lit. c) rozporządzenia w sprawie zmian.

Posiadacz może grupować w ramach jednego zgłoszenia kilka zmian niewielkich typu IA zgodnie z art. 7 ust. 2 i art. 13d ust. 2 rozporządzenia w sprawie zmian. Istnieją w szczególności dwie możliwości grupowania zmian typu IA:

- 1) Posiadacz może grupować kilka zmian niewielkich typu IA w warunkach jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli zmiany te są zgłaszane w tym samym czasie temu samemu odpowiedniemu organowi.
- 2) Posiadacz może grupować w ramach jednego zgłoszenia jedną lub kilka zmian niewielkich typu IA w warunkach kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jeżeli zmiany te są takie same w przypadku wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i są zgłaszane w tym samym czasie temu samemu odpowiedniemu organowi.

Dwunastomiesięczny termin zgłaszania zmian niewielkich typu IA umożliwia posiadaczowi gromadzenie w ciągu roku zmian typu IA dotyczących produktów leczniczych. Ujęcie tych zmian w jednym zgłoszeniu jest jednak możliwe tylko wówczas, gdy mają zastosowanie warunki dotyczące grupowania (te same zmiany we wszystkich produktach leczniczych). Dlatego też zgłoszenie zmian wprowadzonych w okresie 12 miesięcy (tzw. „sprawozdanie roczne”) może wymagać kilku zgłoszeń. Jedno z nich dotyczyłoby na przykład pojedynczej zmiany niewielkiej typu IA, inne – grupy zmian niewielkich typu IA



w warunkach jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a jeszcze inne – grupy zmian niewielkich typu IA w warunkach kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Zgłoszenie musi zawierać elementy wymienione w załączniku IV do rozporządzenia w sprawie zmian, przedstawione w sposób określony poniżej, zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją „Zasad dotyczących produktów leczniczych w Unii Europejskiej” wg formatu Uwag dla wnioskodawców, tom 2B („CTD UE”) lub formatu Uwag dla wnioskodawców, tom 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE):

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców) zawierający szczegóły dotyczące danego pozwolenia/danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu i, w odpowiednich przypadkach, opis wszystkich przedłożonych zmian wraz z datą ich wprowadzenia. W przypadku gdy zmiana wynika z innej zmiany lub jest z nią związana, w odpowiedniej sekcji formularza wniosku należy podać opis zależności między tymi zmianami,
- odniesienie do kodu zmiany, zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych, wskazujące, że wszystkie warunki i wymogi dotyczące dokumentacji zostały spełnione, lub, w odpowiednich przypadkach, odniesienie do zalecenia dotyczącego klasyfikacji opublikowanego zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian i mającego zastosowanie do danego wniosku,
- wszystkie dokumenty określone w załączniku do niniejszych wytycznych,
- w przypadku gdy zmiany mają wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, załączyć należy oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmienione informacje o produkcie przedstawione w odpowiednim formacie oraz odpowiednie tłumaczenia. Jeżeli zmiana niewielka typu IA wpływa na ogólny wygląd i czytelność opakowania zewnętrznego i bezpośrednio lub ulotki dołączanej do opakowania, referencyjnemu państwu członkowskiemu, właściwemu organowi krajowemu lub Agencji należy dostarczyć wzory lub próbki.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury wzajemnego uznawania referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury dotyczącej zmian typu IA i dat wysłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego oraz potwierdzenie uiszczenia odpowiedniej opłaty wymaganej przez właściwe organy.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury wyłącznie krajowej – potwierdzenie uiszczenia odpowiedniej opłaty wymaganej przez właściwe organy krajowe.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę, przewidzianą w rozporządzeniu Rady (WE) nr 297/95<sup>(1)</sup>, za zmianę niewielką/zmiany niewielkie typu IA.

W przypadku zgrupowanych zmian niewielkich typu IA dotyczących kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należących

do tego samego posiadacza, zgodnie z art. 7 lub art. 13d rozporządzenia w sprawie zmian należy przedłożyć wspólne pismo przewodnie i formularz wniosku wraz z oddzielną dokumentacją uzupełniającą i, w stosownych przypadkach, zmienionymi informacjami o produkcie odnośnie do każdego produktu leczniczego, którego zmiany te dotyczą. Umożliwi to odpowiednim organom aktualizowanie dokumentacji dotyczącej każdego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wchodzącego w skład grupy w oparciu o odpowiednio zmienioną lub nową informację.

#### 2.1.2. Przegląd zmian typu IA w ramach procedury wzajemnego uznawania

Referencyjne państwo członkowskie dokona przeglądu zgłoszenia zmian typu IA w ciągu 30 dni od jego otrzymania.

W terminie 30 dni referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza i zainteresowane państwa członkowskie o wyniku tego przeglądu. W przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wymaga jakichkolwiek zmian w decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wszystkie zainteresowane państwa członkowskie zaktualizują decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu 6 miesięcy od otrzymania wyniku przeglądu wysłanego przez referencyjne państwo członkowskie, o ile dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została przekazana zainteresowanym państwom członkowskim.

W przypadku przedłożenia jednej lub kilku zmian niewielkich typu IA w ramach jednego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza, którą zmianę/które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie może wprowadzić odrzuconej zmiany lub odrzuconych zmian.

O ile w przypadku zmian niewielkich typu IA niedostarczenie w zgłoszeniu całej niezbędnej dokumentacji nie musi prowadzić do natychmiastowego odrzucenia zmiany, jeżeli posiadacz bezzwłocznie dostarczy brakujące dokumenty na żądanie odpowiedniego organu, to należy podkreślić, że w określonych przypadkach zmiana niewielka typu IA może zostać odrzucona, w wyniku czego posiadacz musi natychmiast zaprzestać stosowania danych wprowadzonych zmian.

#### 2.1.3. Przegląd zmian typu IA w ramach procedury wyłącznie krajowej

Właściwy organ krajowy dokona przeglądu zgłoszenia zmian typu IA w ciągu 30 dni od jego otrzymania.

W terminie 30 dni właściwy organ krajowy powiadomi posiadacza o wyniku swojego przeglądu. W przypadku gdy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wymaga jakichkolwiek zmian w decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, właściwy organ krajowy zaktualizuje decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu 6 miesięcy od dnia, w którym posiadacz został poinformowany o wyniku przeglądu, o ile dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została przekazana odpowiedniemu organowi krajowemu.

W przypadku przedłożenia jednej lub kilku zmian niewielkich typu IA w ramach jednego zgłoszenia właściwy organ krajowy powiadomi posiadacza, którą zmianę/które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu.

(<sup>1</sup>) Dz.U. L 35 z 15.2.1995, s. 1.

O ile w przypadku zmian niewielkich typu IA niedostarczenie w zgłoszeniu całej niezbędnej dokumentacji nie musi prowadzić do natychmiastowego odrzucenia zmiany, jeżeli posiadacz bezzwłocznie dostarczy brakujące dokumenty na żądanie odpowiedniego organu, to należy podkreślić, że w określonych przypadkach zmiana niewielka typu IA może zostać odrzucona, w wyniku czego posiadacz musi natychmiast zaprzestać stosowania danych wprowadzonych zmian.

#### 2.1.4. Przegląd zmian typu IA w przypadku procedury scentralizowanej

Agencja dokona przeglądu zgłoszenia zmian typu IA w ciągu 30 dni od jego otrzymania bez udziału sprawozdawcy wskazanego dla danego produktu przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych. Kopia zgłoszenia zmian typu IA zostanie jednak przekazana przez Agencję do wiadomości sprawozdawcy.

W terminie 30 dni Agencja powiadomi posiadacza o wyniku swojego przeglądu. Jeżeli wynik przeglądu jest pozytywny i decyzja Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi być zmieniona, Agencja poinformuje Komisję i przekaze jej zmienioną dokumentację. W takim przypadku Komisja zmieni decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu najpóźniej w terminie 12 miesięcy.

W przypadku przedłożenia jednej lub kilku zmian niewielkich typu IA w ramach jednego zgłoszenia Agencja wyraźnie powiadomi posiadacza, którą zmianę/które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu.

O ile w przypadku zmian niewielkich typu IA niedostarczenie w zgłoszeniu całej niezbędnej dokumentacji nie musi prowadzić do natychmiastowego odrzucenia zmiany, jeżeli posiadacz bezzwłocznie dostarczy brakujące dokumenty na żądanie Agencji, to należy podkreślić, że w określonych przypadkach zmiana niewielka typu IA może zostać odrzucona, w wyniku czego posiadacz musi zaprzestać stosowania danych wprowadzonych zmian.

## 2.2. Zmiany niewielkie typu IB

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 7, 9, 11, 13b, 13d, 13e, 15, 17, 23 i 24 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do zmian niewielkich typu IB.

Rozporządzenie w sprawie zmian i załącznik do niniejszych wytycznych zawierają wykaz zmian, które uznaje się za zmiany niewielkie typu IB. Takie zmiany muszą być zgłoszone przed ich wprowadzeniem. Przed wprowadzeniem zmiany posiadacz musi odczekać okres 30 dni, aby upewnić się, czy zgłoszenie zostało uznane za dopuszczalne przez odpowiednie organy (procedura „Powiadom, Zaczekaj i Wykonaj”).

### 2.2.1. Zgłaszanie zmian typu IB

Zmiany niewielkie typu IB muszą być zgłaszane przez posiadacza równocześnie wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim i odpowiednio właściwemu organowi krajowemu lub Agencji.

Posiadacze mogą w ramach jednego zgłoszenia grupować powiadomienia o kilku zmianach niewielkich typu IB dotyczących tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub grupować powiadomienia o jednej lub kilku zmianach niewielkich typu IB z innymi zmianami niewielkimi dotyczącymi tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli jest to jeden z przypadków wymienionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian, lub jeżeli zostało to wcześniej uzgodnione odpowiednio z referencyjnym państwem członkowskim, właściwym organem krajowym lub Agencją.

Ponadto w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie procedur wyłącznie krajowych posiadacz może także grupować kilka zmian niewielkich typu IB dotyczących kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w jednym państwie członkowskim lub grupować jedną lub kilka zmian niewielkich typu IB z innymi zmianami niewielkimi dotyczącymi kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w jednym państwie członkowskim, jeżeli (i) zmiany są takie same dla wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, których dotyczy zgłoszenie; (ii) zmiany zgłaszane są równocześnie właściwemu organowi krajowemu; oraz (iii) grupowanie zostało wcześniej uzgodnione z właściwym organem krajowym.

Ponadto jeżeli ta sama zmiana niewielka typu IB lub ta sama grupa zmian niewielkich, jak wyjaśniono powyżej, dotyczy kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należących do tego samego posiadacza, posiadacz może przedłożyć te zmiany w ramach jednego wniosku dotyczącego „podziału pracy” (zob. sekcja 3 dotycząca „podziału pracy”).

Zgłoszenie musi zawierać elementy wymienione w załączniku IV do rozporządzenia w sprawie zmian, przedstawione w następujący sposób, zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją według formatu CTD UE lub formatu Uwag dla wnioskodawców zawartych w tomie 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE):

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców) zawierający szczegóły dotyczące danego pozwolenia/danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W przypadku gdy zmiana wynika z innej zmiany lub jej dotyczy, w odpowiedniej sekcji formularza wniosku należy podać opis zależności między tymi zmianami. Gdy zmiana jest uznana jako niezaklasyfikowana, należy podać szczegółowe uzasadnienie zgłoszenia jej jako zmiany typu IB,
- odniesienie do kodu zmiany, zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych, wskazujące, że wszystkie warunki i wymogi dotyczące dokumentacji zostały spełnione, lub, w odpowiednich przypadkach, odniesienie do zalecenia dotyczącego klasyfikacji opublikowanego zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian i mającego zastosowanie do danego wniosku,
- odpowiednią dokumentację na poparcie proponowanej zmiany, w tym wszelką dokumentację określoną w załączniku do niniejszych wytycznych,

- w przypadku wnioskowanych przez właściwy organ zmian wynikających z przedstawionych nowych danych, np. zgodnie z warunkami obowiązującymi po wydaniu pozwolenia lub w ramach obowiązków związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii do pisma przewodniego należy załączyć kopię wniosku,
- w przypadku, gdy zmiany mają wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, załączyć należy oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmienione informacje o produkcie przedstawione w odpowiednim formacie oraz odpowiednie tłumaczenia. Jeżeli zmiana niewielka typu IB wpływa na ogólny wygląd i czytelność opakowania zewnętrznego i bezpośrednio lub ulotki dołączanej do opakowania, referencyjnemu państwu członkowskiemu, właściwemu organowi krajowemu lub Agencji należy dostarczyć wzory lub próbki.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury wzajemnego uznawania referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury dotyczącej zmian typu IB i dat wysłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego oraz potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury wyłącznie krajowej – potwierdzenie uiszczenia odpowiedniej opłaty wymaganej przez właściwe organy krajowe.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę, przewidzianą w rozporządzeniu (WE) nr 297/95, za zmianę niewielką lub zmiany niewielkie typu IB.

#### 2.2.2. Przegląd zmian typu IB w ramach procedury wzajemnego uznawania

Po otrzymaniu zgłoszenia zmian typu IB zgłoszenie zostanie rozpatrzone w następujący sposób.

Referencyjne państwo członkowskie sprawdzi w ciągu 7 dni kalendarzowych, czy proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB i czy zgłoszenie jest poprawne i kompletne („walidacja”) przed rozpoczęciem procedury oceny.

Jeżeli proponowana zmiana nie zostanie uznana za zmianę niewielką typu IB zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych lub nie została zaklasyfikowana jako zmiana niewielka typu IB w zaleceniu opublikowanym zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian i w opinii referencyjnego państwa członkowskiego może mieć ona istotny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, referencyjne państwo członkowskie bezzwłocznie powiadomi zainteresowane państwa członkowskie i posiadacza.

Jeżeli zainteresowane państwa członkowskie nie wyrażą sprzeciwu w ciągu następujących 7 dni kalendarzowych, posiadacz zostanie poproszony o poprawienie swojego wniosku i uzupełnienie go zgodnie z wymogami dotyczącymi wniosków w sprawie zmian istotnych typu II. Po otrzymaniu ważnego poprawionego wniosku w sprawie zmian rozpoczęta zostanie procedura oceny zmian typu II (zob. sekcja 2.3.2).

Jeżeli zainteresowane państwa członkowskie nie zgadzają się z referencyjnym państwem członkowskim, referencyjne państwo członkowskie podejmuje ostateczną decyzję w sprawie klasyfikacji proponowanej zmiany po uwzględnieniu otrzymanych uwag.

Jeżeli w opinii referencyjnego państwa członkowskiego proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB, posiadacz zostaje powiadomiony o wyniku walidacji i dacie rozpoczęcia procedury.

W ciągu 30 dni od daty potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza o wyniku procedury. Jeżeli referencyjne państwo członkowskie nie wysłało posiadaczowi swojej opinii dotyczącej zgłoszenia w ciągu 30 dni od potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia, zgłoszenie uznaje się za dopuszczalne.

W przypadku wyniku negatywnego posiadacz może poprawić zgłoszenie w ciągu 30 dni, odpowiednio uwzględniając podstawy odrzucenia zmiany. Jeżeli posiadacz nie wprowadzi do zgłoszenia wymaganych poprawek w ciągu 30 dni, zmiana zostanie uznana za odrzuconą przez wszystkie zainteresowane państwa członkowskie.

W ciągu 30 dni od otrzymania poprawionego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza o ostatecznym przyjęciu lub odrzuceniu zmiany/zmian (wraz z uzasadnieniem negatywnego wyniku). Zainteresowane państwa członkowskie zostaną odpowiednio powiadomione.

W przypadku przedłożenia grupy zmian niewielkich w ramach jednego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza i zainteresowane państwo członkowskie, którą zmianę lub które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu.

W stosownych przypadkach właściwe organy zaktualizują decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia procedury przez referencyjne państwo członkowskie, o ile dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została przekazana zainteresowanym państwom członkowskim. Przyjęte zmiany niewielkie typu IB można jednak wprowadzić bez oczekiwania na aktualizację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

#### 2.2.3. Przegląd zmian typu IB w ramach procedury wyłącznie krajowej

Po otrzymaniu zgłoszenia zmian typu IB zgłoszenie zostanie rozpatrzone w następujący sposób.

Właściwy organ krajowy sprawdzi, czy proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB i czy zgłoszenie jest poprawne i kompletne („walidacja”) przed rozpoczęciem procedury oceny.

Jeżeli proponowana zmiana nie zostanie uznana za zmianę niewielką typu IB zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych lub nie została zaklasyfikowana jako zmiana niewielka typu IB w zaleceniu opublikowanym zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian, a w opinii właściwego organu może mieć ona istotny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, posiadacz zostanie



poproszony o poprawienie swojego wniosku i uzupełnienie go zgodnie z wymogami dotyczącymi wniosków w sprawie zmian istotnych typu II. Po otrzymaniu ważnego poprawionego wniosku w sprawie zmian rozpoczęta zostanie procedura oceny zmian typu II (zob. sekcja 2.3.4).

Jeżeli w opinii właściwego organu krajowego proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB, posiadacz zostaje powiadomiony o wyniku walidacji i dacie rozpoczęcia procedury.

W ciągu 30 dni od daty potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia właściwy organ krajowy powiadomi posiadacza o wyniku procedury. Jeżeli właściwy organ krajowy nie wysłał posiadaczowi swojej opinii dotyczącej zgłoszenia w ciągu 30 dni od potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia, zgłoszenie uznaje się za dopuszczalne.

W przypadku wyniku negatywnego posiadacz może poprawić zgłoszenie w ciągu 30 dni, odpowiednio uwzględniając podstawy odrzucenia zmiany. Jeżeli posiadacz nie wprowadzi do zgłoszenia wymaganych poprawek w ciągu 30 dni, zmiana zostanie uznana za odrzuconą przez wszystkie zainteresowane państwa członkowskie.

W ciągu 30 dni od otrzymania poprawionego zgłoszenia referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza o ostatecznym przyjęciu lub odrzuceniu zmiany/zmian (wraz z uzasadnieniem negatywnego wyniku).

W przypadku przedłożenia grupy zmian niewielkich w ramach jednego zgłoszenia właściwy organ krajowy powiadomi posiadacza, którą zmianę/które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu.

W stosownych przypadkach właściwy organ krajowy zaktualizuje decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu 6 miesięcy od zakończenia procedury, o ile dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została przekazana właściwemu organowi krajowemu. Przyjęte zmiany niewielkie typu IB można jednak wprowadzić bez oczekiwania na aktualizację pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

#### 2.2.4. *Przegląd zmian typu IB w przypadku procedury scentralizowanej*

Po otrzymaniu zgłoszenia zmian typu IB zgłoszenie zostanie rozpatrzone przez Agencję w następujący sposób.

Agencja sprawdzi w ciągu 7 dni kalendarzowych, czy proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB i czy zgłoszenie jest poprawne i kompletne („walidacja”) przed rozpoczęciem procedury oceny.

Jeżeli proponowana zmiana nie zostanie uznana za zmianę niewielką typu IB zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych lub nie została zaklasyfikowana jako zmiana

niewielka typu IB w zaleceniu opublikowanym zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian, a w opinii Agencji może mieć ona istotny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, posiadacz zostanie poproszony o poprawienie swojego wniosku i uzupełnienie go zgodnie z wymogami dotyczącymi wniosków w sprawie zmian istotnych typu II. Po otrzymaniu ważnego poprawionego wniosku w sprawie zmian rozpoczęta zostanie procedura oceny zmian typu II (zob. sekcja 2.3.6).

Jeżeli w opinii Agencji proponowaną zmianę można uznać za zmianę niewielką typu IB, posiadacz zostanie powiadomiony o wyniku walidacji i dacie rozpoczęcia procedury.

Sprawozdawca weźmie udział w przeglądzie zgłoszenia zmian typu IB.

W ciągu 30 dni od daty potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia Agencja powiadomi posiadacza o wyniku procedury. Jeżeli Agencja nie wysłała posiadaczowi swojej opinii dotyczącej zgłoszenia w ciągu 30 dni od potwierdzenia odbioru ważnego zgłoszenia, zgłoszenie uznaje się za dopuszczalne.

W przypadku wyniku negatywnego posiadacz może poprawić zgłoszenie w ciągu 30 dni, odpowiednio uwzględniając podstawy odrzucenia zmiany. Jeżeli posiadacz nie wprowadzi wymaganych poprawek do zgłoszenia w ciągu 30 dni, zgłoszenie zostanie odrzucone.

W ciągu 30 dni od otrzymania poprawionego zgłoszenia Agencja powiadomi posiadacza o ostatecznym przyjęciu lub odrzuceniu zmiany/zmian (wraz z uzasadnieniem negatywnego wyniku).

W przypadku przedłożenia grupy zmian niewielkich w ramach jednego zgłoszenia Agencja wyraźnie powiadomi posiadacza, którą zmianę/które zmiany przyjęto lub odrzucono po dokonaniu przeglądu.

Jeśli opinia Agencji jest pozytywna, a zmiana wpływa/zmiany wpływają na warunki decyzji Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Agencja przekaze Komisji swoją opinię wraz z odpowiednią dokumentacją. W stosownych przypadkach Komisja zmieni pozwolenie na dopuszczenie do obrotu najpóźniej w terminie 12 miesięcy. Przyjętą zmianę niewielką/przyjęte zmiany niewielkie typu IB można jednak wdrożyć przed aktualizacją decyzji Komisji w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, a uzgodniona zmiana/uzgodnione zmiany zostaną uwzględnione w załącznikach do późniejszej procedury regulacyjnej.

### 2.3. **Zmiany istotne typu II**

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 7, 10, 11, 13, 13c, 13d, 13e, 16, 17, 23 i 24 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do zmian istotnych typu II.



Rozporządzenie w sprawie zmian i załącznik do niniejszych wytycznych zawierają wykaz zmian, które uznaje się za zmiany istotne typu II. Takie zmiany muszą być zatwierdzone przez właściwy organ przed ich wprowadzeniem.

### 2.3.1. Przedkładanie wniosków w sprawie zmian typu II

Zmiany istotne typu II muszą być zgłaszane przez posiadacza równocześnie wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim i odpowiednio właściwemu organowi krajowemu lub Agencji.

Posiadacze mogą w ramach jednego zgłoszenia grupować powiadomienia o kilku zmianach istotnych typu II dotyczących tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub grupować zawiadomienia o jednej lub kilku zmianach istotnych typu II z innymi zmianami niewielkimi dotyczącymi tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli jest to jeden z przypadków wymienionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian, lub jeżeli zostało to wcześniej uzgodnione odpowiednio z referencyjnym państwem członkowskim, właściwym organem krajowym lub Agencją.

Ponadto w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie procedury wyłącznie krajowej posiadacz może także grupować kilka zmian istotnych typu II dotyczących kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w jednym państwie członkowskim lub grupować jedną lub kilka zmian istotnych typu II z innymi zmianami niewielkimi dotyczącymi kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w jednym państwie członkowskim, jeżeli (i) zmiany są takie same dla wszystkich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, których dotyczy zgłoszenie; (ii) zmiany zgłaszane są równocześnie właściwemu organowi krajowemu; oraz (iii) grupowanie zostało wcześniej uzgodnione z właściwym organem krajowym.

Ponadto jeżeli ta sama zmiana istotna typu II lub ta sama grupa zmian, jak wyjaśniono powyżej, dotyczy kilku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu należących do tego samego posiadacza, posiadacz może przedłożyć te zmiany w ramach jednego wniosku dotyczącego „podziału pracy” (zob. sekcja 3 dotycząca „podziału pracy”).

Wniosek musi zawierać dokumenty wymienione w załączniku IV do rozporządzenia w sprawie zmian przedstawione zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją według formatu CTD UE lub formatu Uwag dla wnioskodawców zawartych w tomie 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE):

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE w sprawie zmian (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców) zawierający szczegóły dotyczące danego pozwolenia/danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. W przypadku gdy zmiana wynika z innej zmiany lub jej dotyczy, w odpowiedniej sekcji formularza wniosku należy podać opis zależności między tymi zmianami,
- odniesienie do kodu zmiany, zgodnie z załącznikiem do niniejszych wytycznych, wskazujące, że wszystkie warunki i wymogi dotyczące dokumentacji zostały spełnione, lub, w odpowiednich przypadkach, odniesienie do zalecenia

dotyczącego klasyfikacji opublikowanego zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian i mającego zastosowanie do danego wniosku,

- dane uzupełniające dotyczące proponowanej zmiany/proponowanych zmian,
- w stosownych przypadkach aktualizacje lub uzupełnienia podsumowań dotyczących jakości, przeglądów nieklinicznych i klinicznych (lub ekspertyz dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych). W przypadku przedłożenia sprawozdań dotyczących badań nieklinicznych lub klinicznych, nawet jeżeli przedkładane jest tylko jedno sprawozdanie, w module 2 należy zamieścić ich odpowiednie podsumowanie/podsumowania,
- w przypadku wnioskowanych przez właściwy organ zmian wynikających z przedstawionych nowych danych, np. zgodnie z warunkami obowiązującymi po wydaniu pozwolenia lub w ramach obowiązków związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii do pisma przewodniego należy załączyć kopię wniosku,
- w przypadku gdy zmiany mają wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmienione informacje o produkcie przedstawione w odpowiednim formacie, a także odpowiednie tłumaczenia. Jeżeli zmiana istotna typu II wpływa na ogólny wygląd i czytelność opakowania zewnętrznego i bezpośredniego lub ulotki dołączanej do opakowania, referencyjnemu państwu członkowskiemu, właściwemu organowi krajowemu lub Agencji należy dostarczyć wzory lub próbki.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury wzajemnego uznawania referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury dotyczącej zmian typu II i dat wysłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego oraz potwierdzenie uiszczenia odpowiedniej opłaty wymaganej przez właściwe organy.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury wyłącznie krajowej potwierdzenie uiszczenia odpowiedniej opłaty wymaganej przez właściwe organy krajowe.

W przypadku zmian zgłaszanych w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiszczyć odpowiednią opłatę, przewidzianą w rozporządzeniu (WE) nr 297/95, za zmianę lub zmiany typu II.

### 2.3.2. Ocena zmian typu II w ramach procedury wzajemnego uznawania

Po otrzymaniu wniosku w sprawie zmian typu II referencyjne państwo członkowskie rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Jeżeli wniosek przedłożono jednocześnie wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim i zawiera on dokumenty wymienione w pkt 2.3.1, referencyjne państwo członkowskie potwierdzi odbiór ważnego wniosku w sprawie zmian istotnych typu II. Procedura rozpoczyna się z dniem potwierdzenia przez referencyjne państwo członkowskie odbioru ważnego wniosku. Posiadacz i zainteresowane państwa członkowskie zostaną powiadomione o harmonogramie na początku procedury.

Zasadniczo w przypadku zmian istotnych typu II będzie miał zastosowanie 60-dniowy okres dokonywania oceny. Z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, referencyjne państwo członkowskie może skrócić ten okres lub go przedłużyć do 90 dni w przypadku zmian wymienionych w części I załącznika V lub w przypadku grupowania zmian zgodnie z art. 7 ust. 2 lit. c) rozporządzenia w sprawie zmian. W odniesieniu do zmian dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian zastosowanie będzie miało okres 90-dniowy.

Referencyjne państwo członkowskie przygotowuje projekt sprawozdania z oceny i decyzji w sprawie wniosku zgodnie z ogłoszonym harmonogramem i przekaże go zainteresowanym państwom członkowskim, aby przedstawiły swoje uwagi, a także przekaże do wiadomości posiadaczowi. Zainteresowane państwa członkowskie prześlą referencyjnemu państwu członkowskiemu swoje uwagi w terminie określonym w harmonogramie.

W okresie dokonywania oceny referencyjne państwo członkowskie może wezwać posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do dostarczenia informacji uzupełniających. Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających zostanie przesłane posiadaczowi wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz powinien przedłożyć żądane dane, i – w stosownych przypadkach – przedłużony okres dokonywania oceny. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie jednoczesne. W przypadku dłuższego zawieszenia posiadacz powinien przesłać referencyjnemu państwu członkowskiemu uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Ocena odpowiedzi może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych, jakich zażądano od posiadacza.

Po otrzymaniu odpowiedzi posiadacza referencyjne państwo członkowskie ukończy projekt sprawozdania z oceny i decyzji w sprawie wniosku oraz przekaże je zainteresowanym państwom członkowskim, aby przedstawiły swoje uwagi, a także przekaże je do wiadomości posiadaczowi.

### 2.3.3. Wynik oceny zmian typu II w ramach procedury wzajemnego uznawania

Referencyjne państwo członkowskie przed upływem okresu dokonywania oceny sfinalizuje sprawozdanie z oceny i decyzję w sprawie wniosku, i prześle je zainteresowanym państwom członkowskim.

W ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania z oceny i decyzji zainteresowane państwa członkowskie uznają decyzję i informują referencyjne państwo członkowskie, chyba że stwierdzone zostanie, iż występuje potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego lub – w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych – potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska, które uniemożliwia państwu członkowskiemu uznanie decyzji referencyjnego państwa członkowskiego. Państwo członkowskie, które w ciągu 30 dni od otrzymania sprawozdania z oceny i decyzji referencyjnego państwa członkowskiego ustali, że występuje takie potencjalne poważne zagrożenie, powiadamia o tym referencyjne państwo członkowskie i podaje szczegółowe uzasadnienie swojego stanowiska.

Referencyjne państwo członkowskie kieruje do odpowiedniej grupy koordynacyjnej wniosek o zastosowanie art. 33 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/82/WE, lub art. 29 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/83/WE do kwestii spornej i powiadamia odpowiednio posiadacza oraz zainteresowane państwa członkowskie. Posiadacz nie jest uprawniony do przekazania sprawy.

Jeżeli grupie koordynacyjnej przedstawiany jest wniosek dotyczący grupowania zmian, który obejmuje co najmniej jedną zmianę typu II decyzja dotycząca zmian niebędących przedmiotem przekazania sprawy zostanie zawieszona aż do zakończenia procedury przekazania sprawy (w odpowiednich przypadkach dotyczy to także przekazania sprawy Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zgodnie z art. 32–34 dyrektywy 2001/83/WE lub Komitetowi ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zgodnie z art. 36–38 dyrektywy 2001/82/WE). Jednakże grupa koordynacyjna i ewentualnie Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych omówią wyłącznie zmianę/zmiany, w odniesieniu do której/których stwierdzono potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zdrowia zwierząt lub dla środowiska, nie całą grupę zmian.

Referencyjne państwo członkowskie powiadomi zainteresowane państwa członkowskie i posiadacza o zatwierdzeniu lub odrzuceniu zmiany/zmian (wraz z uzasadnieniem negatywnego wyniku). Jeżeli przedłożono kilka zmian typu II lub grupę składającą się ze zmiany/zmian typu II i innych zmian niewielkich w ramach jednego wniosku, referencyjne państwo członkowskie powiadomi posiadacza i zainteresowane państwa członkowskie, którą zmianę/które zmiany przyjęto lub odrzucono. W czasie procedury, ale przed sfinalizowaniem oceny referencyjnego państwa członkowskiego, posiadacz może wycofać pojedyncze zmiany z wniosku obejmującego grupę zmian.

Po przekazaniu pozytywnej decyzji w sprawie zmian dotyczących charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania posiadacz powinien w ciągu 7 dni przedłożyć wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim tłumaczenia tekstów informacji o produkcie.

W stosownych przypadkach właściwe organy zainteresowanych państw członkowskich zmieniają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ciągu 2 miesięcy od zatwierdzenia zmiany/zmian, o ile dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została przekazana zainteresowanym państwom członkowskim.

Przyjętą zmianę istotną/przyjęte zmiany istotne typu II można wprowadzić po upływie 30 dni od powiadomienia posiadacza o przyjęciu zmiany/zmian przez referencyjne państwo członkowskie, pod warunkiem że zainteresowanemu państwu członkowskiemu przedłożono dokumenty niezbędne do dokonania zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadkach gdy wniosek był przedmiotem przekazania sprawy, zmiana/zmiany nie może/mogą być wprowadzane przed przyjęciem zmiany/zmian w wyniku procedury przekazania sprawy. Zmiany w grupie niebędące przedmiotem przekazania sprawy mogą jednak być wprowadzane, zgodnie z opinią referencyjnego państwa członkowskiego.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą być wprowadzone w terminie uzgodnionym między referencyjnym państwem członkowskim a posiadaczem.

### 2.3.4. Ocena zmian typu II w ramach procedury wyłącznie krajowej

Po otrzymaniu wniosku w sprawie zmian typu II właściwy organ krajowy rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Jeżeli przedłożony wniosek zawiera dokumenty wymienione w pkt 2.3.1, właściwy organ krajowy potwierdzi odbiór ważnego wniosku w sprawie zmian istotnych typu II. Procedura rozpoczyna się z dniem potwierdzenia odbioru ważnego wniosku. Posiadacz zostanie powiadomiony o przyjętym harmonogramie na początku procedury.

Zasadniczo w przypadku zmian istotnych typu II będzie miał zastosowanie 60-dniowy harmonogram oceny. Z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, właściwy organ krajowy może skrócić ten okres lub go przedłużyć do 90 dni w przypadku zmian wymienionych w części I załącznika V lub w przypadku grupowania zmian zgodnie z art. 13d ust. 2 lit. c) rozporządzenia w sprawie zmian. W odniesieniu do zmian dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian zastosowanie będzie miał 90-dniowy harmonogram.

W okresie dokonywania oceny właściwy organ krajowy może wezwać posiadacza do dostarczenia informacji uzupełniających. Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających zostanie przesłane posiadaczowi wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz powinien przedłożyć żądane dane, i – w stosownych przypadkach – przedłużony okres dokonywania oceny.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie jednomiesięczne. W przypadku dłuższego zawieszenia posiadacz powinien przesłać właściwemu organowi krajowemu uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody.

Ocena odpowiedzi może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych, jakich zażądano od posiadacza.

### 2.3.5. Wynik oceny zmian typu II w ramach procedury wyłącznie krajowej

Przed końcem okresu dokonywania oceny właściwy organ krajowy ukończy ocenę i podejmie decyzję dotyczącą wniosku oraz powiadomi posiadacza o przyjęciu lub odrzuceniu zmiany (wraz z uzasadnieniem negatywnego wyniku).

Jeżeli przedłożono kilka zmian typu II lub grupę składającą się ze zmiany/zmian typu II i innych zmian niewielkich w ramach jednego wniosku, właściwy organ krajowy powiadomi posiadacza, którą zmianę/które zmiany przyjęto lub odrzucono. W czasie trwania procedury, ale przed sfinalizowaniem oceny przez właściwy organ krajowy, posiadacz może wycofać pojedyncze zmiany z wniosku obejmującego grupę zmian.

W stosownych przypadkach właściwe organy krajowe w ciągu 2 miesięcy zmieniają pozwolenie/pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, tak aby odzwierciedlały one zmianę/zmiany, o ile dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została przekazana właściwemu organowi krajowemu.

Przyjętą zmianę istotną/przyjęte zmiany istotne typu II można wprowadzić po powiadomieniu posiadacza o przyjęciu zmiany/zmian przez właściwy organ krajowy, pod warunkiem że przedłożono dokumenty niezbędne do dokonania zmiany pozwolenia/pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą zostać wprowadzone w terminie uzgodnionym przez właściwy organ krajowy i posiadacza.

### 2.3.6. Ocena zmian typu II w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu wniosku w sprawie zmian typu II Agencja rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Jeżeli wniosek przedłożony Agencji zawiera dokumenty wymienione w pkt 2.3.1, Agencja potwierdzi odbiór ważnego wniosku w sprawie zmian istotnych typu II. Agencja rozpoczyna procedurę z dniem potwierdzenia odbioru ważnego wniosku Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zostanie powiadomiony o przyjętym harmonogramie na początku procedury.

Zasadniczo w przypadku zmian istotnych typu II będzie miał zastosowanie 60-dniowy harmonogram ocen. Z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, Agencja może skrócić ten okres lub go przedłużyć do 90 dni w przypadku zmian wymienionych w części I załącznika V lub w przypadku grupowania zmian zgodnie z art. 7 ust. 2 lit. c) rozporządzenia w sprawie zmian. W odniesieniu do zmian dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian zastosowanie będzie miał 90-dniowy harmonogram.

W okresie dokonywania oceny Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych może zażądać informacji uzupełniających. Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających lub kolejne wezwanie zostanie przesłane posiadaczowi wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz powinien przedłożyć żądane dane, i – w stosownych przypadkach – przedłużony okres dokonywania oceny.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie najwyżej jednomiesięczne. W przypadku zawieszenia trwającego dłużej niż jeden miesiąc posiadacz powinien przesłać Agencji uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody odpowiedniego Komitetu. W przypadku kolejnego wezwania do przedstawienia informacji uzupełniających stosowane będzie zasadniczo dodatkowe zawieszenie proceduralne trwające nie dłużej niż 1 miesiąc; w uzasadnionych przypadkach może być zastosowane zawieszenie trwające maksymalnie 2 miesiące.

Ocena odpowiedzi dokonywana przez Komitet może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych żądanych od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W stosownych przypadkach na żądanie Komitetu lub posiadacza możliwe jest złożenie ustnych wyjaśnień Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetowi ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.



### 2.3.7. Wynik oceny zmian typu II w przypadku procedury scentralizowanej

Po przyjęciu opinii Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych Agencja powiadomi posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu 15 dni, czy opinia jest pozytywna, czy negatywna (wraz z uzasadnieniem negatywnego wyniku).

W przypadku przedłożenia kilku zmian typu II lub grupy składającej się ze zmiany/zmian typu II i innych zmian niewielkich w ramach jednego wniosku Agencja wyda opinię przedstawiającą ostateczny wynik procedury. Taka opinia będzie również obejmowała wszelkie zmiany, których nie uznaje się za dopuszczalne. W czasie procedury, ale przed sfinalizowaniem opinii Agencji, posiadacz może wycofać pojedyncze zmiany z wniosku obejmującego grupę zmian.

Procedura ponownego przeanalizowania opinii określona w art. 9 ust. 2 i art. 34 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 ma również zastosowanie do opinii przyjętych w sprawie wniosków dotyczących zmian istotnych typu II.

Jeśli ostateczna opinia Agencji jest pozytywna, a zmiana wpływa/zmiany wpływają na warunki decyzji Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Agencja przekazuje Komisji swoją opinię wraz z uzasadnieniem oraz dokumenty niezbędne w celu zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Po otrzymaniu ostatecznej opinii i odpowiednich dokumentów Komisja w razie potrzeby zmienia w ciągu 2 miesięcy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w następujących przypadkach:

- (i) zmiany dotyczące wprowadzenia nowego lub modyfikacji istniejącego wskazania leczniczego;
- (ii) zmiany dotyczące dodania nowego przeciwwskazania;
- (iii) zmiany dotyczące zmiany dawkowania;
- (iv) zmiany dotyczące dodania gatunków docelowych niewykorzystywanych do produkcji żywności lub modyfikacji istniejącego gatunku, w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych;
- (v) zmiany związane z zastąpieniem lub dodaniem serotypu, szczepu, antygenu lub połączenia serotypów, szczepów bądź antygenów w przypadku szczepionki weterynaryjnej;
- (vi) zmiany związane ze zmianami w substancji czynnej sezonowej, prepandemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie ludzkiej;
- (vii) zmiany związane ze zmianami okresu karencji w przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego;
- (viii) pozostałe zmiany typu II, mające na celu wprowadzenie zmian w decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w związku z istotnymi obawami dotyczącymi zdrowia publicznego lub istotnymi obawami dotyczącymi zdrowia zwierząt bądź środowiska w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych.

W przypadku innych zmian Komisja w razie potrzeby zmieni decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu najpóźniej w terminie 12 miesięcy.

Zatwierdzona zmiana istotna/zatwierdzone zmiany istotne typu II, które wymagają w ciągu 2 miesięcy zmiany decyzji Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, mogą być wprowadzane wyłącznie po odpowiednim powiadomieniu posiadacza przez Komisję. Jeżeli zmiana decyzji w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagana w ciągu 2 miesięcy lub jeżeli zatwierdzona zmiana/zmiany nie wpływają/nie wpływają na warunki decyzji Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zmiana/zmiany mogą być wprowadzane po powiadomieniu posiadacza przez Agencję o pozytywnej opinii.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą zostać wprowadzone w terminie uzgodnionym przez Komisję i posiadacza.

## 2.4. Rozszerzenia

W załączniku I do rozporządzenia w sprawie zmian zamieszczono wykaz zmian uznawanych za rozszerzenia. Zgodnie z art. 19 rozporządzenia w sprawie zmian takie wnioski będą oceniane zgodnie z taką samą procedurą, jaką zastosowano przy wydawaniu pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, którego dotyczy wnioski. Dla rozszerzenia może być przyznane nowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub rozszerzenie zostanie włączone do pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, którego dotyczy wnioski.

### 2.4.1. Przedkładanie wniosków o rozszerzenie

Wnioski o rozszerzenie należy przedłożyć odpowiednio wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim, właściwemu organowi krajowemu lub Agencji.

Posiadacze mogą w ramach jednego zgłoszenia grupować powiadomienia o kilku rozszerzeniach lub o jednym lub kilku rozszerzeniach zawierających jedną lub więcej zmian tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli jest to jeden z przypadków wymienionych w załączniku III do rozporządzenia w sprawie zmian, lub jeżeli zostało to wcześniej uzgodnione odpowiednio z referencyjnym państwem członkowskim, właściwym organem krajowym lub Agencją. W rozporządzeniu w sprawie zmian nie jest jednak przewidziany podział pracy odnośnie do wniosków o rozszerzenie.

Wniosek należy przedstawić zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją według formatu CTD UE lub formatu Uwag dla wnioskodawców zawartych w tomie 6B (weterynaryjne produkty lecznicze, gdy nie jest dostępny format CTD UE) i musi on zawierać:

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców),
- dane uzupełniające dotyczące proponowanego rozszerzenia. Niektóre wytyczne dotyczące odpowiednich dodatkowych badań wymaganych w stosunku do wniosków o rozszerzenie są zamieszczone w dodatku IV do rozdziału 1 tomu 2A lub 6A Uwag dla wnioskodawców,
- należy dostarczyć pełny moduł 1 (część 1 dotyczącą weterynaryjnych produktów leczniczych) wraz z uzasadnieniem braku danych lub dokumentów ujętych w odpowiedniej sekcji lub w odpowiednich sekcjach modułu 1 lub części 1,



- w stosownych przypadkach aktualizacje lub uzupełnienia podsumowań jakości, przeglądów nieklinicznych i klinicznych (lub ekspertyz dotyczących weterynaryjnych produktów leczniczych). W przypadku przedłożenia sprawozdań dotyczących badań nieklinicznych lub klinicznych, nawet jeżeli przedkładane jest tylko jedno sprawozdanie, w module 2 należy zamieścić ich odpowiednie podsumowanie/podsumowania,
- jeżeli rozszerzenie ma wpływ na charakterystykę produktu leczniczego, oznakowanie lub ulotkę dołączaną do opakowania: zmienione informacje o produkcie przedstawione w odpowiednim formacie.

W przypadku wniosków o rozszerzenie w ramach procedury wzajemnego uznawania referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury i dat wysłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego oraz potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy.

W przypadku wniosków o rozszerzenie przedkładanych w ramach procedury wyłącznie krajowej potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy krajowe.

W przypadku wniosków dotyczących rozszerzeń w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę za rozszerzenie/rozszerzenia, przewidzianą w rozporządzeniu (WE) nr 297/95.

#### 2.4.2. Ocena rozszerzenia w przypadku procedury krajowej

Po otrzymaniu wniosku o rozszerzenie złożonego w ramach procedury wzajemnego uznawania lub procedury wyłącznie krajowej zostanie on rozpatrzony jako wniosek o wydanie pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z dyrektywą 2001/82/WE lub dyrektywą 2001/83/WE.

#### 2.4.3. Ocena rozszerzenia w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu wniosku o rozszerzenie Agencja rozpatrzy wniosek w taki sam sposób jak w przypadku wniosku o wydanie pierwotnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 726/2004.

### 2.5. Szczepionki przeciwko grypie u ludzi

Niniejszym podaje się wytyczne dotyczące stosowania art. 12, 13f i 18 rozporządzenia w sprawie zmian odnośnie do corocznej aktualizacji szczepionek przeciwko grypie u ludzi.

Ze względu na specyfikę wytwarzania szczepionek przeciwko grypie u ludzi stosuje się specjalną przyspieszoną procedurę w odniesieniu do corocznych zmian w substancjach czynnych w celu corocznej aktualizacji szczepionki przeciwko grypie u ludzi, aby spełnić zalecenie UE dotyczące opracowywania szczepionki przeciwko szczepowemu lub szczepom wirusa grypy u ludzi na najbliższy sezon. Ponadto w art. 21 rozporządzenia w sprawie zmian przewidziano specjalny tryb pilny w przypadkach pandemii.

Wszelkie inne zmiany dotyczące szczepionek przeciwko grypie u ludzi są objęte procedurami dotyczącymi zmian przewidzianymi w innych sekcjach niniejszych wytycznych.

Przyspieszona procedura składa się z dwóch etapów. Pierwszy etap dotyczy oceny elementów danych administracyjnych i jakościowych (charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dołączana do opakowania oraz dokumentacja chemiczna, farmaceutyczna i biologiczna). Drugi etap dotyczy oceny dodatkowych danych, o ile są konieczne.

Zaleca się, aby posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu uprzednio omówili z referencyjnym państwem członkowskim, właściwym organem krajowym lub z Agencją kwestie związane z przedkładaniem corocznych aktualizacji.

#### 2.5.1. Wnioski w sprawie zmian dotyczących corocznej aktualizacji szczepionek przeciwko grypie u ludzi

Wnioski w sprawie zmian obejmujących zmiany substancji czynnej związane z coroczną aktualizacją szczepionek przeciwko grypie u ludzi należy przedłożyć odpowiednio referencyjnemu państwu członkowskiemu i wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim, właściwemu organowi krajowemu lub Agencji.

Wniosek należy przedstawić zgodnie z odpowiednimi nagłówkami i numeracją formatu CTD UE i musi on zawierać:

- pismo przewodnie,
- wypełniony formularz wniosku UE (opublikowany w Uwagach dla wnioskodawców),
- aktualizację lub uzupełnienie podsumowań jakości, przeglądów nieklinicznych i klinicznych w stosownych przypadkach. W przypadku przedłożenia sprawozdań dotyczących badań nieklinicznych lub klinicznych, nawet jeżeli przedkładane jest tylko jedno sprawozdanie, w module 2 należy zamieścić ich odpowiednie podsumowanie/podsumowania,
- dane uzupełniające dotyczące proponowanej zmiany/proponowanych zmian,
- zmienione informacje o produkcie przedstawione w odpowiednim formacie.

W przypadku wniosków związanych z coroczną aktualizacją szczepionek przeciwko grypie u ludzi przedkładanych w ramach procedury wzajemnego uznawania referencyjne państwo członkowskie powinno dodatkowo otrzymać wykaz dat wysyłek ze wskazaniem numeru procedury i dat wysłania wniosków do każdego zainteresowanego państwa członkowskiego oraz potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy.

W przypadku wniosków związanych z coroczną aktualizacją szczepionek przeciwko grypie u ludzi przedkładanych w ramach procedury wyłącznie krajowej – potwierdzenie uiszczenia odpowiednich opłat wymaganych przez właściwe organy krajowe.

W przypadku wniosków związanych z coroczną aktualizacją szczepionek przeciwko grypie u ludzi przedkładanych w ramach procedury scentralizowanej należy zgodnie z procedurami finansowymi Agencji uiścić odpowiednią opłatę za zmianę przewidzianą w rozporządzeniu (WE) nr 297/95.

### 2.5.2. Ocena zmian w ramach procedury wzajemnego uznawania

Po otrzymaniu wniosku dotyczącego corocznej aktualizacji referencyjne państwo członkowskie rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Referencyjne państwo członkowskie potwierdzi odbiór ważnego wniosku w ciągu 7 dni i powiadomi posiadacza oraz zainteresowane państwa członkowskie o wszczęciu procedury.

Referencyjne państwo członkowskie opracuje sprawozdanie z oceny i decyzję w sprawie wniosku. W tym celu referencyjne państwo członkowskie uwzględni przede wszystkim dane administracyjne i jakościowe. Ponieważ zgodnie z rozporządzeniem referencyjne państwo członkowskie musi przesłać ocenę i projekt decyzji najpóźniej w terminie 45 dni, oczekuje się, że w celu zapewnienia wystarczającego czasu na ocenę dodatkowych danych (w szczególności danych klinicznych i dotyczących stabilności) w stosownych przypadkach referencyjne państwo członkowskie ukończy swoją ocenę danych administracyjnych i jakościowych w terminie 30 dni od otrzymania ważnego wniosku.

Referencyjne państwo członkowskie może zażądać od posiadacza przedstawienia dodatkowych informacji (w szczególności danych klinicznych lub dotyczących stabilności); w takim przypadku poinformuje ono zainteresowane państwa członkowskie. Po przesłaniu posiadaczowi wezwania do przedstawienia dodatkowych informacji bieg 45-dniowego terminu zostaje wstrzymany do momentu przedstawienia przez posiadacza wymaganych informacji.

Referencyjne państwo członkowskie przekazuje sprawozdanie z oceny i projekt decyzji zainteresowanym państwom członkowskim. W ciągu 12 dni od daty ich otrzymania zainteresowane państwa członkowskie przyjmują odpowiednią decyzję i informują posiadacza oraz referencyjne państwo członkowskie.

### 2.5.3. Ocena zmian w przypadku procedury wyłącznie krajowej

Po otrzymaniu wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionek przeciwko grypie u ludzi właściwy organ krajowy rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Właściwy organ krajowy potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionki przeciwko grypie u ludzi i odpowiednio powiadomi posiadacza.

W okresie dokonywania oceny właściwy organ krajowy może przesłać posiadaczowi wniosek o dostarczenie informacji uzupełniających (w szczególności danych klinicznych lub dotyczących stabilności); w takim przypadku wstrzymany zostaje bieg 45-dniowego terminu do momentu przedstawienia przez posiadacza wymaganych informacji.

W ciągu 45 dni od otrzymania ważnego wniosku właściwy organ krajowy ukończy ocenę i podejmie decyzję dotyczącą wniosku oraz powiadomi posiadacza o przyjęciu lub odrzuceniu zmiany/zmian (wraz z uzasadnieniem negatywnego wyniku).

### 2.5.4. Ocena zmian w przypadku procedury scentralizowanej

Po otrzymaniu wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionek przeciwko grypie u ludzi Agencja rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Agencja potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego corocznej zmiany szczepionki przeciwko grypie u ludzi w ciągu 7 dni i powiadomi posiadacza o wszczęciu procedury.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi ma na ocenę wniosku maksymalnie 55 dni, licząc od daty rozpoczęcia procedury. Komitet może zażądać od posiadacza przedstawienia dodatkowych informacji (w szczególności danych klinicznych lub dotyczących stabilności); w takim przypadku bieg 55 dniowego terminu zostaje wstrzymany do momentu przedstawienia przez posiadacza wymaganych informacji.

W stosownych przypadkach i w oparciu o ostateczną decyzję Komitetu Komisja zmieni decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zaktualizuje wspólnotowy rejestr produktów leczniczych.

## 2.6. Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa

W art. 22 rozporządzenia w sprawie zmian przewidziano, że w razie zagrożenia dla zdrowia publicznego w przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub w razie zagrożenia dla zdrowia ludzi lub zdrowia zwierząt bądź środowiska w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych posiadacz może podjąć tymczasowe „pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa”.

„Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa” oznaczają przejściową zmianę/przejściowe zmiany w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wynikające z nowych informacji mających znaczenie dla bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. Te pilne zmiany zostaną następnie wprowadzone poprzez odpowiednią zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Posiadacz musi bezzwłocznie powiadomić odpowiednio wszystkie zainteresowane państwa członkowskie, właściwy organ krajowy lub Agencję o ograniczeniach, które mają być wprowadzone.

W przypadku braku sprzeciwu ze strony odpowiedniego organu lub Agencji (w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w drodze procedury scentralizowanej) w ciągu 24 godzin od otrzymania tych informacji, pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa uznaje się za przyjęte. Należy je wprowadzić w terminie uzgodnionym odpowiednio przez referencyjne państwo członkowskie, właściwy organ krajowy lub Agencję i przez posiadacza.

Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa mogą również zostać nałożone przez Komisję (w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z procedurą scentralizowaną) lub właściwe organy krajowe (w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu zgodnie z procedurą krajową), jeżeli istnieje zagrożenie dla zdrowia publicznego ze strony produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub jeżeli istnieje zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zdrowia zwierząt ze strony weterynaryjnych produktów leczniczych.

Odpowiedni wniosek w sprawie zmian uwzględniający pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa (wnioskowane przez posiadacza lub nałożone przez Komisję lub właściwe organy krajowe) musi zostać przedłożony przez posiadacza możliwie najszybciej w terminie 15 dni.

### 2.7. Oświadczenie o zgodności z rozporządzeniem pediatrycznym

Rozporządzenie (WE) nr 1901/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 12 grudnia 2006 r. w sprawie produktów leczniczych stosowanych w pediatrii oraz zmieniające rozporządzenie (EWG) nr 1768/92, dyrektywę 2001/20/WE, dyrektywę 2001/83/WE i rozporządzenie (WE) nr 726/2004<sup>(1)</sup> („rozporządzenie pediatryczne”) w odniesieniu do nagród przewidujących, co następuje:

- zgodnie z art. 36 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 posiadacz patentu lub dodatkowego świadectwa ochronnego pod pewnymi warunkami upoważniony jest do uzyskania sześciomiesięcznego przedłużenia okresu, o którym mowa w art. 13 ust. 1 i 2 rozporządzenia (EWG) nr 1768/92<sup>(2)</sup> [obecnie: rozporządzenie (WE) nr 469/2009]; warunki te obejmują umieszczenie w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu oświadczenia, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia pediatrycznego („oświadczenie o zgodności”),
- zgodnie z art. 37 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu sierociego produktu leczniczego upoważniony jest do przedłużenia pod pewnymi warunkami dziesięcioletniego okresu, o którym mowa w art. 8 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 141/2000, do dwunastu lat; warunki te obejmują dodanie do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oświadczenia o zgodności.

Wynika z tego, że aby korzystać z nagród przewidzianych w art. 36 i 37 rozporządzenia pediatrycznego, wymagana może być zmiana polegająca na dodaniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oświadczenia o zgodności.

W art. 23a rozporządzenia w sprawie zmian uproszczono procedurę dodawania do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oświadczenia o zgodności, tak aby nagrody przewidziane w rozporządzeniu (WE) nr 1901/2006 można było uzyskać zaraz po spełnieniu wymogów przewidzianych w rozporządzeniu pediatrycznym. Aby dodać oświadczenie o zgodności posiadacz powinien zatem skierować do odpowiedniego organu wniosek w sprawie zmiany. Po sprawdzeniu, że spełnione zostały wszystkie odpowiednie warunki, odpowiedni organ włącza oświadczenie o zgodności do dokumentacji technicznej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Dla celów pewności prawa odpowiedni organ przekazuje posiadaczowi potwierdzenie włączenia oświadczenia o zgodności do dokumentacji technicznej w ciągu 30 dni od zakończenia danej oceny. W przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przyznanych w ramach procedury scentralizowanej potwierdzenie włączenia oświadczenia o zgodności do dokumentacji technicznej wydawane będzie przez Europejską Agencję Leków.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 378 z 27.12.2006, s. 1.

<sup>(2)</sup> Od dnia 6 lipca 2009 r. rozporządzenie to zostało uchylone rozporządzeniem (WE) nr 469/2009.

### 3. WYTYCZNE PROCEDURALNE DOTYCZĄCE PODZIAŁU PRACY

Zgodnie z art. 20 rozporządzenia w sprawie zmian posiadacz może przedłożyć w ramach jednego wniosku tę samą zmianę typu IB, tę samą zmianę typu II lub tę samą grupę zmian odpowiadającą jednej z grup wymienionych w załączniku III do tego rozporządzenia lub uzgodnioną odpowiednio z referencyjnym państwem członkowskim, właściwym organem krajowym lub Agencją, pod warunkiem że wniosek ten nie obejmuje żadnego rozszerzenia mającego wpływ na:

- (i) więcej niż jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie procedury wyłącznie krajowej należące do tego samego posiadacza w więcej niż jednym państwie członkowskim; lub
- (ii) więcej niż jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie procedury wzajemnego uznawania należące do tego samego posiadacza; lub
- (iii) więcej niż jedno pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie procedury scentralizowanej należące do tego samego posiadacza; lub
- (iv) jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury wyłącznie krajowej i jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury scentralizowanej, należących do tego samego posiadacza; lub
- (v) jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury wyłącznie krajowej i jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury wzajemnego uznawania, należących do tego samego posiadacza; lub
- (vi) jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury wzajemnego uznawania i jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury scentralizowanej, należących do tego samego posiadacza; lub
- (vii) jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury wyłącznie krajowej, jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury wzajemnego uznawania i jedno lub kilka pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wydanych na podstawie procedury scentralizowanej, należących do tego samego posiadacza.

Aby uniknąć powielania pracy podczas dokonywania oceny takich zmian ustanowiono procedurę podziału pracy, w ramach której jeden organ („organ referencyjny”) wybrany spośród właściwych organów państw członkowskich i Agencji zbada zmianę w imieniu pozostałych zainteresowanych organów.

Jeżeli co najmniej jedno z danych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zatwierdzono w drodze procedury scentralizowanej, organem referencyjnym będzie Agencja (sekcja 3.4). We wszystkich innych przypadkach funkcję organu referencyjnego będzie pełnił właściwy organ krajowy wybrany przez grupę koordynacyjną z uwzględnieniem zalecenia posiadacza (sekcja 3.2).

W celu ułatwienia planowania procedury posiadacz zachęca się do powiadamiania Agencji lub grupy koordynacyjnej i proponowanego organu referencyjnego przed przedłożeniem zmiany lub grupy zmian, które mają podlegać procedurze podziału pracy.



Aby korzystać z procedury podziału pracy, ta sama zmiana/te same zmiany musi/muszą mieć zastosowanie do różnych produktów leczniczych, niewymagających (lub wymagających w ograniczonym stopniu) przeprowadzenia oceny potencjalnych skutków dla poszczególnych produktów. Dlatego też w przypadku gdy „ta sama” zmiana/„te same” zmiany w różnych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu wymaga/wymagają przedłożenia indywidualnych zestawów danych pomocniczych dotyczących poszczególnych produktów leczniczych lub oddzielnej oceny w odniesieniu do poszczególnych produktów, takie zmiany nie będą objęte podziałem pracy.

### 3.1. Przedkładanie wniosków w sprawie zmiany/zmian w ramach podziału pracy

Zmianę lub grupę zmian zgłoszonych do podziału pracy należy przedłożyć zgodnie z sekcjami 2.2–2.3 powyżej i dostarczyć je w ramach jednego zintegrowanego pakietu obejmującego wszystkie zmiany dotyczące wszystkich produktów leczniczych. Musi on zawierać wspólne pismo przewodnie i formularz wniosku wraz z oddzielną dokumentacją uzupełniającą dla każdego produktu leczniczego i, w stosownych przypadkach, zmienionymi informacjami o produkcie dla każdego produktu leczniczego. Umożliwi to Agencji i właściwym organom krajowym aktualizowanie dokumentacji dotyczącej każdego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu objętego procedurą podziału pracy w oparciu o odpowiednio zmienioną lub nową informację.

Wniosek dotyczący podziału pracy należy przedłożyć wszystkim odpowiednim organom, tj. wszystkim państwom członkowskim, w których dane produkty są dopuszczone do obrotu, i – w przypadku procedury scentralizowanej – Agencji.

### 3.2. Ocena wniosku w sprawie podziału pracy, który nie dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej

Gdy posiadacz powiadomi grupę koordynacyjną o przyszłej procedurze podziału pracy, która nie wpływa na żadne pozwolenie wydane na podstawie procedury scentralizowanej, grupa koordynacyjna podczas następnego posiedzenia wskazuje organ referencyjny, uwzględniając wniosek posiadacza, i – w stosownych przypadkach, zgodnie art. 20 ust. 3 akapit trzeci rozporządzenia w sprawie zmian – inny odpowiedni organ udzielający pomocy organowi referencyjnemu. Posiadacz zostanie powiadomiony przez grupę koordynacyjną, który właściwy organ krajowy będzie pełnił funkcję organu referencyjnego.

Po otrzymaniu wniosku w sprawie podziału pracy organ referencyjny rozpatrzy wniosek w następujący sposób.

Organ referencyjny potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego podziału pracy. Bezzwłocznie po potwierdzeniu odbioru ważnego wniosku organ referencyjny rozpocznie procedurę. Posiadacz i zainteresowane państwa członkowskie zostaną powiadomione o harmonogramie na początku procedury.

Zasadniczo procedury podziału pracy będą przebiegały według 60-dniowych lub 90-dniowych okresów dokonywania oceny w przypadku zmian wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian. Z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, organ referencyjny może jednak skrócić ten okres lub go przedłużyć do 90 dni w przypadku zmian wymienionych w części 1

załącznika V lub w przypadku grupowania zmian zgodnie z art. 7 ust. 2 lit. c) lub art. 13d ust. 2 lit. c) rozporządzenia w sprawie zmian.

Organ referencyjny przygotowuje opinię zgodnie z ogłoszonym harmonogramem i przekazuje ją zainteresowanym państwom członkowskim, aby przedstawiły swoje uwagi, a także przekazuje do wiadomości posiadaczowi. Zainteresowane państwa członkowskie przesyłają swoje uwagi w terminie określonym w harmonogramie.

W okresie dokonywania oceny referencyjne państwo członkowskie może wezwać posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do dostarczenia informacji uzupełniających. Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających zostanie przesłane posiadaczowi wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz powinien przedłożyć żądane dane, i – w stosownych przypadkach – przedłużony okres dokonywania oceny. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie jednoczesne. W przypadku dłuższego zawieszenia posiadacz powinien przesyłać referencyjnemu państwu członkowskiemu uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Ocena odpowiedzi może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych, jakich zażądano od posiadacza.

Po otrzymaniu odpowiedzi posiadacza referencyjne państwa członkowskie ukończą projekt opinii i przekazuje go zainteresowanym państwom członkowskim, aby przedstawiły swoje uwagi, a także przekazuje do wiadomości posiadaczowi.

### 3.3. Wynik oceny wniosku w sprawie podziału pracy, który nie dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej

Organ referencyjny przed upływem okresu dokonywania oceny wyda opinię w sprawie wniosku, i poinformuje zainteresowane państwa członkowskie oraz posiadacza.

W przypadku wydania pozytywnej opinii – w stosownych przypadkach – należy dołączyć do niej wykaz zmian, których nie uważa się za dopuszczalne. Zmiany mogą być uznane za dopuszczalne tylko w odniesieniu do określonych produktów. W przypadku wyniku negatywnego należy podać jego uzasadnienie.

W ciągu 30 dni od otrzymania opinii zainteresowane państwa członkowskie przyjmują opinię i odpowiednio informują referencyjne państwo członkowskie, chyba że stwierdzone zostanie, iż występuje potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego lub – w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych – potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi lub zdrowia zwierząt bądź dla środowiska, które uniemożliwia państwu członkowskiemu przyjęcie opinii referencyjnego państwa członkowskiego. Państwo członkowskie, które w ciągu 30 dni od otrzymania opinii referencyjnego państwa członkowskiego ustali, że występuje takie potencjalne poważne zagrożenie, powiadamia o tym referencyjne państwo członkowskie i podaje szczegółowe uzasadnienie swojego stanowiska.

Organ referencyjny kieruje następnie do grupy koordynacyjnej wnioski o zastosowanie art. 33 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/82/WE lub art. 29 ust. 3, 4 i 5 dyrektywy 2001/83/WE do kwestii spornej i powiadamia odpowiednio posiadacza oraz zainteresowane państwa członkowskie. Posiadacz nie jest uprawniony do przekazania sprawy.



Jeżeli dokonuje się przekazania sprawy grupie koordynacyjnej, procedura podejmowania decyzji w sprawie wniosku dotyczącego podziału pracy zostanie zawieszona aż do przyjęcia decyzji w sprawie przekazania sprawy (w odpowiednich przypadkach dotyczy to także przekazania sprawy Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi zgodnie z art. 32–34 dyrektywy 2001/83/WE lub Komitetowi ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych zgodnie z art. 36–38 dyrektywy 2001/82/WE).

Po przekazaniu pozytywnej opinii w sprawie zmian dotyczących charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania posiadacz powinien w ciągu 7 dni przedłożyć wszystkim zainteresowanym państwom członkowskim tłumaczenia tekstów informacji o produkcie.

W ciągu 30 dni od przyjęcia opinii lub, w przypadku przekazania sprawy, odpowiednio od powiadomienia o zgodzie grupy koordynacyjnej lub o decyzji Komisji, zainteresowane państwa członkowskie odpowiednio zmieniają pozwolenie/pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, o ile dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu została przekazana zainteresowanym państwom członkowskim.

Zmianę niewielką/zmiany niewielkie typu IB zatwierdzoną/zatwierdzone w drodze procedury podziału pracy można wprowadzić po otrzymaniu pozytywnej opinii organu referencyjnego.

Zmianę istotną/zmiany istotne typu II (w tym zmiany zawierające grupę/grupy zmian niewielkich typu IB) zatwierdzone w drodze procedury podziału pracy można wprowadzić po upływie 30 dni od otrzymania pozytywnej opinii od organu referencyjnego, pod warunkiem że zainteresowanemu państwu członkowskiemu przedłożono dokumenty niezbędne do dokonania zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W przypadkach gdy wniosek był przedmiotem przekazania sprawy zmiana/zmiany nie mogą być wprowadzane przed przyjęciem zmiany/zmian w wyniku procedury przekazania sprawy.

Zmiany związane z kwestiami bezpieczeństwa muszą zostać wprowadzone w terminie uzgodnionym przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i organ referencyjny.

### **3.4. Ocena wniosku w sprawie podziału pracy, który dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej**

Po otrzymaniu wniosku dotyczącego podziału pracy, który dotyczy co najmniej jednego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego na podstawie procedury scentralizowanej, Agencja rozpatrzy wnioski w następujący sposób.

Agencja potwierdzi odbiór ważnego wniosku dotyczącego podziału pracy. Bezwzględnie po potwierdzeniu odbioru ważnego wniosku Agencja rozpocznie procedurę. Posiadacz zostanie powiadomiony o przyjętym harmonogramie na początku procedury.

Agencja wyznaczy sprawozdawcę (i w pewnych przypadkach również współsprawozdawcę) do przeprowadzenia procedury oceny.

Zasadniczo procedury podziału pracy będą przebiegały zgodnie z 60-dniowym harmonogramem oceny lub 90-dniowym

harmonogramem oceny w przypadku zmian wymienionych w części 2 załącznika V do rozporządzenia w sprawie zmian. Z uwagi na pilność sprawy, w szczególności w kwestiach bezpieczeństwa, organ referencyjny może jednak skrócić ten okres lub go przedłużyć do 90 dni w przypadku zmian wymienionych w części 1 załącznika V lub w przypadku grupowania zmian zgodnie z art. 7 ust. 2 lit. c) lub art. 13d ust. 2 lit. c).

W okresie dokonywania oceny Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitet ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych może zażądać informacji uzupełniających. Wezwanie do dostarczenia informacji uzupełniających lub kolejne wezwanie zostanie przesłane posiadaczowi wraz z harmonogramem określającym termin, w którym posiadacz powinien przedłożyć żądane dane, i – w stosownych przypadkach – przedłużony okres dokonywania oceny.

Procedura zostanie zawieszona do czasu otrzymania informacji uzupełniających. Zasadniczo stosowane będzie zawieszenie najwyżej jednomiesięczne. W przypadku zawieszenia trwającego dłużej niż 1 miesiąc posiadacz powinien przesłać Agencji uzasadniony wniosek celem uzyskania zgody Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

W przypadku kolejnego wezwania do przedstawienia informacji uzupełniających stosowane będzie zasadniczo dodatkowe zawieszenie trwające nie dłużej niż 1 miesiąc; w uzasadnionych przypadkach może być zastosowane zawieszenie trwające maksymalnie 2 miesiące.

Ocena odpowiedzi dokonywana przez Komitet może zająć do 30 lub 60 dni w zależności od stopnia złożoności i ilości danych dostarczonych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W stosownych przypadkach, na żądanie odpowiedniego Komitetu lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, możliwe jest złożenie ustnych wyjaśnień Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi lub Komitetowi ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych.

### **3.5. Wynik oceny wniosku w sprawie podziału pracy, który dotyczy produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w ramach procedury scentralizowanej**

Przed końcem okresu dokonywania oceny Agencja wyda opinię w sprawie wniosku zawierającą sprawozdanie z oceny. W odpowiednich przypadkach Agencja powiadomi posiadacza i zainteresowane państwa członkowskie. W przypadku gdy posiadacz nie zgadza się z wydaną opinią posiadacz może zażądać ponownej oceny zgodnie z procedurą określoną w art. 9 ust. 2 i art. 34 ust. 2 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Jeśli opinia Agencji jest pozytywna, a zmiana wpływa/zmiany wpływają na warunki decyzji Komisji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Agencja przekazuje Komisji swoją opinię wraz z uzasadnieniem oraz dokumenty niezbędne do zmiany pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Jeżeli Agencja uzna, że niektóre zmiany nie są dopuszczalne, wykaz tych zmian należy dołączyć do opinii. Zmiany mogą zostać uznane za dopuszczalne tylko w odniesieniu do określonych produktów.

Po otrzymaniu pozytywnej opinii przez zainteresowane państwa członkowskie lub Komisję podejmowane są następujące kroki:

— w przypadku produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie procedury wzajemnego uznawania lub procedur wyłącznie krajowych zainteresowane państwa członkowskie muszą zatwierdzić opinię, odpowiednio poinformować Agencję i, w stosownych przypadkach, w ciągu 60 dni zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, o ile złożona została niezbędna dokumentacja.

Zmianę niewielką/zmiany niewielkie typu IB (z wyjątkiem zmian zgrupowanych ze zmianą istotną/zmianami istotnymi typu II) można wprowadzić po otrzymaniu od Agencji pozytywnej opinii.

Zmianę istotną/zmiany istotne typu II (oraz zmianę niewielką/zmiany niewielkie typu IB zgrupowaną/zgrupowane ze zmianą typu II) można wprowadzić po upływie 30 dni od otrzymania pozytywnej opinii Agencji pod warunkiem że: (i) zainteresowanemu państwu członkowskiemu przedłożono dokumenty niezbędne do dokonania zmiany pozwolenia/pozwoleń na dopuszczenie do obrotu; oraz (ii) wniosek nie był przedmiotem przekazania sprawy,

— w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu na podstawie procedury scentralizowanej Komisja w ciągu 2 miesięcy zmieni odpowiednie pozwolenie/pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, o ile złożona została dokumentacja niezbędna do zmiany pozwolenia/pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, w następujących przypadkach:

- (i) zmiany dotyczące wprowadzenia nowego lub modyfikacji istniejącego wskazania leczniczego;
- (ii) zmiany dotyczące dodania nowego przeciwwskazania;
- (iii) zmiany dotyczące zmiany dawkowania;
- (iv) zmiany dotyczące dodania gatunków docelowych niewykorzystywanych do produkcji żywności lub modyfikacji istniejącego gatunku, w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych;
- (v) zmiany związane z zastąpieniem lub dodaniem serotypu, szczepu, antygenu lub połączenia serotypów, szczepów bądź antygenów, w przypadku szczepionki weterynaryjnej;
- (vi) zmiany związane ze zmianami w substancji czynnej sezonowej, prepanemicznej lub pandemicznej szczepionki przeciwko grypie u ludzi;
- (vii) zmiany związane ze zmianami okresu karencji w przypadku weterynaryjnego produktu leczniczego;
- (viii) pozostałe zmiany typu II, mające na celu wprowadzenie zmian w decyzji o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w związku z istotnymi obawami dotyczącymi zdrowia publicznego lub istotnymi obawami dotyczącymi zdrowia zwierząt bądź środowiska, w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych.

W przypadku innych zmian Komisja zmieni decyzję o wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu najpóźniej w terminie 12 miesięcy.

Zmianę niewielką/zmiany niewielkie typu IB (z wyjątkiem zmian zgrupowanych ze zmianą istotną/zmianami istotnymi typu II) można wprowadzić po otrzymaniu od Agencji pozytywnej opinii.

Zmianę istotną/zmiany istotne typu II (oraz zmianę niewielką/zmiany niewielkie typu IB zgrupowaną/zgrupowane ze zmianą typu II), z wyjątkiem zmian, które wymagają przyjęcia w ciągu 2 miesięcy decyzji Komisji, można wprowadzić po upływie 30 dni od otrzymania pozytywnej opinii Agencji pod warunkiem że przedłożono dokumenty niezbędne do dokonania zmiany pozwolenia/pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

#### 4. ZAŁĄCZNIK

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

W przypadku gdy w niniejszym załączniku niezbędne jest odniesienie do konkretnych zmian, odniesienie to powinno mieć następującą formę: X.N.x.n („kod zmiany”).

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

Każdy rozdział niniejszego załącznika zawiera:

- wykaz zmian, które powinny zostać sklasyfikowane jako zmiany niewielkie typu IA lub zmiany istotne typu II zgodnie z definicjami określonymi w art. 2 rozporządzenia w sprawie zmian i w załączniku II do tego rozporządzenia. Wskazuje się również na zmiany niewielkie typu IA, które podlegają obowiązkowi bezzwłocznego zgłoszenia zgodnie z art. 8 ust. 1 rozporządzenia w sprawie zmian;
- wykaz zmian, które należy uznać za zmiany niewielkie typu IB. Należy zauważyć, że kategorię tę stosuje się w drodze domniemania zgodnie z art. 3 rozporządzenia w sprawie zmian. Celem niniejszego załącznika nie jest zatem ustanowienie wyczerpującego wykazu zmian tej kategorii.

W niniejszym załączniku nie wzięto pod uwagę klasyfikacji rozszerzeń, gdyż są one w sposób wyczerpujący wymienione w załączniku I do rozporządzenia w sprawie zmian. Wszelkie zmiany określone w załączniku I do rozporządzenia w sprawie zmian muszą być traktowane jako rozszerzenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu; wszelkie inne zmiany nie mogą być klasyfikowane w tej kategorii.

Jeżeli jeden lub kilka warunków ustanowionych w niniejszym załączniku dla zmiany niewielkiej typu IA nie zostało spełnionych, dana zmiana może zostać przedłożona jako zmiana typu IB („zmiana typu IB w drodze domniemania”), chyba że zmiana ta została jednoznacznie sklasyfikowana jako zmiana istotna typu II w niniejszym załączniku lub w zaleceniu opublikowanym zgodnie z art. 5 rozporządzenia w sprawie zmian, bądź w przypadku gdy wnioskodawca uważa, że zmiany mogą mieć istotny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego.

Jeżeli właściwy organ uzna, że zmiana zgłoszona w drodze domniemania jako zmiana typu IB może mieć istotny wpływ na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego, może on wymagać zmiany kwalifikacji wniosku i traktowania go jak zmiany typu II.

Do celów niniejszego załącznika „procedura badania” ma takie samo znaczenie, co „procedura analityczna”, a „limity” mają takie samo znaczenie jak „kryteria akceptacji”. „Parametr specyfikacji” oznacza cechę jakościową, odnośnie do której ustanowiona została procedura badania i limity, np. oznaczenie, tożsamość, zawartość wody. Dodanie lub wykreślenie parametru specyfikacji dotyczy zatem również odpowiadającej mu metody badania i limitów.

Jeżeli równocześnie wprowadzanych jest kilka zmian niewielkich (np. w tej samej metodzie, procesie lub materiale) lub w przypadku istotnego uaktualnienia informacji jakościowych dotyczących substancji czynnej lub produktu końcowego, wnioskodawca, rozważając odpowiednią klasyfikację, powinien uwzględnić łączny wpływ tych zmian na jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu leczniczego i dokonać stosownego zgłoszenia.

Rodzaj szczegółowych danych uzupełniających odnośnie do zmian typu IB i II zależy od szczególnego charakteru zmiany.

Ponadto, jeżeli zmiana prowadzi do korekty charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania (zwanym łącznie „informacjami o produkcie”), korekta ta jest uznawana za część tej zmiany. W takich przypadkach uaktualnione informacje o produkcie muszą zostać przedłożone jako część wniosku wraz z odpowiednimi tłumaczeniami. Referencyjnemu państwu członkowskiemu, właściwemu organowi krajowemu lub Agencji należy dostarczyć wzory lub próbki.

Nie istnieje konieczność zgłoszenia właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego, jeżeli w dokumentacji dopuszczonych do obrotu produktów leczniczych są stosowane odniesienia do „aktualnego wydania”. Wnioskodawcom przypomina się, że w ciągu sześciu miesięcy należy zapewnić zgodność z uaktualnioną monografią.

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

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

Zawarte w niniejszym załączniku odniesienia do zmian w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oznaczają dodanie, zastąpienie lub wykreślenie, o ile nie wskazano inaczej. Jeżeli korekty dokumentacji dotyczą jedynie zmian redakcyjnych, korekty te zasadniczo nie powinny być zgłaszane jako oddzielna zmiana, lecz powinny zostać włączone do zmiany dotyczącej tej części dokumentacji. W takich przypadkach w formularzu wniosku należy wyraźnie wskazać, że zmiany mają charakter redakcyjny, i przedstawić deklarację, że zawartość przedmiotowej części dokumentacji nie uległa w wyniku korekt redakcyjnych zmianie wykraczającej poza istotę przedłożonej zmiany. Należy zauważyć, że korekty redakcyjne obejmują usunięcie nieaktualnego lub zbędnego tekstu, ale nie obejmują usunięcia parametrów specyfikacji lub opisów wytwarzania.

## ZAŁĄCZNIK

<i>Przedmiot/Zakres zmian</i>	<i>Zmiana</i>	<i>Strona</i>
A. <b>ZMIANY ADMINISTRACYJNE</b> .....	1-8	21
B. <b>ZMIANY JAKOŚCIOWE</b> .....		23
I. <b>Substancja czynna</b> .....		23
a) Wytwarzanie .....	1-5	23
b) Kontrola substancji czynnej .....	1-2	28
c) System zamykania opakowania .....	1-3	30
d) Stabilność .....	1	33
e) Przedział wartości parametrów i protokół zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu .....	1-5	34
II. <b>Produkt końcowy</b> .....		35
a) Opis i skład .....	1-6	35
b) Wytwarzanie .....	1-5	40
c) Kontrola substancji pomocniczych .....	1-4	47
d) Kontrola produktu końcowego .....	1-3	50
e) System zamykania opakowania .....	1-7	52
f) Stabilność .....	1	57
g) Przedział wartości parametrów i protokół zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu .....	1-5	59
h) Bezpieczeństwo w zakresie czynników powodujących skutki uboczne .....	1	60
III. <b>Certyfikat zgodności z Ph. Eur./TSE/Monografie</b> .....	1-2	61
IV. <b>Wyroby medyczne</b> .....	1-3	64
V. <b>Zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu wynikające z innych procedur regulacyjnych</b> .....		66
a) PMF/VAMF .....	1-2	66
b) Przekazanie sprawy .....	1	67
C. <b>ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃTWA, SKUTECZNOŚCI, NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII</b> .....		68
I. <b>Produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze</b> .....	1-13	68
II. <b>Weterynaryjne produkty lecznicze – zmiany szczegółowe</b> .....	1-8	73
D. <b>PMF/VAMF</b> .....	1-23	74



## A. ZMIANY ADMINISTRACYJNE

A.1 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

1. Posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi być ta sama osoba prawna.

**Dokumentacja**

1. Oficjalny dokument od odpowiedniego organu urzędowego (np. izby handlowej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.
2. Zmienione informacje o produkcie.

A.2 Zmiana dotycząca (utworzonej) nazwy produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) produkty dopuszczone do obrotu na podstawie procedury scentralizowanej	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) produkty dopuszczone do obrotu na podstawie procedury krajowej		2	IB

**Warunki**

1. Kontrola EMA odnośnie do dopuszczalności nowej nazwy została zakończona, a jej wynik jest pozytywny.

**Dokumentacja**

1. Kopia pisma EMA dopuszczającego nową (utworzoną) nazwę.
2. Zmienione informacje o produkcie.

A.3 Zmiana dotycząca nazwy substancji czynnej lub substancji pomocniczej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1, 2	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

1. Substancja aktywna/substancja pomocnicza musi pozostać ta sama.
2. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność, nowa nazwa została opublikowana w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 470/2009 z dnia 6 maja 2009 r. ustanawiające wspólnotowe procedury określania maksymalnych limitów pozostałości substancji farmakologicznie czynnych w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 2377/90 oraz zmieniające dyrektywę 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady i rozporządzenie (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady przed wprowadzeniem tej zmiany.

**Dokumentacja**

1. Dowód dopuszczenia przez WHO lub kopia wykazu międzynarodowych niezastrzeżonych nazw (INN). W stosownych przypadkach – dowód, że zmiana jest zgodna z Farmakopeą Europejską. W przypadku ziołowych produktów leczniczych – deklaracja, że nazwa jest zgodna z „Wytycznymi dotyczącymi jakości roślinnych produktów leczniczych” (Notice for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products) oraz z wytycznymi w sprawie zgłaszania substancji ziołowych i preparatów ziołowych w (tradycyjnych) ziołowych produktach leczniczych.
2. Zmienione informacje o produkcie.

A.4 Zmiana w nazwie lub adresie wytwórcy (w tym, w odpowiednich przypadkach zakładów badania i kontroli jakości); lub posiadacza głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej (ASMF); lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub półproduktu, używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (jeśli są wymienione w dokumentacji produktu), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską; lub wytwórcy nowej substancji pomocniczej (jeśli jest wymieniony w dokumentacji technicznej)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2, 3	IA

**Warunki**

1. Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem muszą pozostać bez zmian.

**Dokumentacja**

1. Oficjalny dokument od odpowiedniego organu urzędowego (np. izby handlowej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.
2. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub wg formatu Uwag dla wnioskodawców (NTA), tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
3. W przypadku zmiany w nazwie posiadacza głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej należy przedłożyć uaktualnione upoważnienie do korzystania z danych.

A.5 Zmiana w nazwie lub adresie wytwórcy/importera produktu końcowego (w tym zwolnienie serii lub zakład kontroli jakości)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Działalność, za którą odpowiedzialny jest wytwórca/importer, obejmuje zwolnienie serii	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Działalność, za którą odpowiedzialny jest wytwórca/importer, nie obejmuje zwolnienia serii	1	1, 2	IA

**Warunki**

1. Miejsce wytwarzania, którego dotyczy zmiana nazwy lub adresu, i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem muszą pozostać bez zmian.

**Dokumentacja**

1. Kopia zmienionego pozwolenia na wytwarzanie lub oficjalny dokument od odpowiedniego organu urzędowego (np. izby handlowej lub, jeśli to niemożliwe, agencji regulacyjnej), w którym podana jest nowa nazwa lub nowy adres.
2. W stosownych przypadkach – zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub wg formatu Uwag dla wnioskodawców, tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym – w stosownych przypadkach – zmienione informacje o produkcie.

A.6 Zmiana dotycząca kodu ATC/ATC Vet	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA

**Warunki**

1. Zmiana wynikająca z przyznania kodu ATC/ATC Vet lub jego zmiany przez WHO.

**Dokumentacja**

1. Dowód dopuszczenia (przez WHO) lub kopia wykazu kodów ATC (Vet).
2. Zmienione informacje o produkcie.

A.7 Wykreślenie miejsc wytwarzania substancji czynnej, półproduktu lub produktu końcowego, miejsca pakowania, wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, miejsca kontroli serii, lub dostawcy materiału wyjściowego, odczynnika lub substancji pomocniczej (jeśli są wymienione w dokumentacji) (*)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1, 2	1, 2	IA

**Warunki**

1. Powinno pozostać przynajmniej jedno miejsce/jeden wytwórca, którzy odpowiadają wcześniejszemu pozwoleniu i spełniają te same funkcje, co wykreślone miejsce/wykreślony wytwórca. W stosownych przypadkach, co najmniej jeden wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii, który może potwierdzić badanie produktu przed zwolnieniem serii w UE/EOG, musi mieć siedzibę w UE/EOG.
2. Wykreślenie nie powinno być wynikiem zasadniczych braków dotyczących wytwarzania.

**Dokumentacja**

1. W formularzu wniosku w sprawie zmian należy wyraźnie wymienić „aktualnych” oraz „proponowanych” wytwórców, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
2. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym – w stosownych przypadkach – zmienione informacje o produkcie.

(\*) Uwaga: Jeżeli organy zgłosiły zamiar przeprowadzenia inspekcji, należy niezwłocznie zgłosić wykreślenie danego miejsca.

A.8 Zmiany daty kontroli sprawdzającej przestrzeganie przez wytwórcę substancji czynnej zasad dobrej praktyki wytwarzania (*)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			IA

**Dokumentacja**

1. Pisemne zaświadczenie wytwórcy produktu końcowego potwierdzające weryfikację zgodności wytwórcy substancji czynnej z zasadami i wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania.

(\*) Uwaga: Zmiana ta nie ma zastosowania, jeżeli informacje zostały przekazane organom w inny sposób (np. poprzez tzw. „deklarację osoby wykwalifikowanej”).

**B. ZMIANY JAKOŚCIOWE****B.I SUBSTANCJA CZYNNA****B.I.a) Wytwarzanie**

B.I.a.1 Zmiana dotycząca nazwy wytwórcy materiału wyjściowego/odczynnika/półproduktu używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub zmiana dotycząca wytwórcy substancji czynnej (w tym, w stosownych przypadkach, zakładów kontroli jakości), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Proponowany wytwórca jest częścią tego samego koncernu farmaceutycznego, co wytwórca aktualnie zatwierdzony	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA <sub>IN</sub>
b) Wprowadzenie wytwórcy substancji czynnej opisanej w głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej (ASMF)			II
c) Proponowany wytwórca stosuje zasadniczo odmienną drogę syntezy lub warunki wytwarzania, co może zmienić ważne cechy jakościowe substancji czynnej, takie jak jakościowy lub ilościowy profil zanieczyszczeń wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność			II
d) Nowy wytwórca materiału wymagającego oceny bezpieczeństwa wirusologicznego lub ryzyka TSE			II

e) Zmiana odnosi się do biologicznej substancji czynnej lub do materiału wyjściowego/odczynnika/półproduktu używanych w procesie wytwarzania produktu biologicznego/immunologicznego			II
f) Zmiany w ustaleniach dotyczących prowadzenia badań kontroli jakości w przypadku zastąpienia substancji czynnej lub dodania miejsca kontroli/badania serii	2, 4	1, 5	IA
g) Wprowadzenie nowego wytwórcy substancji czynnej nieopisanego w głównym zbiorze danych dotyczących substancji czynnej (ASMF), które wymaga znacznego uaktualnienia odpowiedniej części dokumentacji dotyczącej danej substancji czynnej			II
h) Dodanie alternatywnego miejsca sterylizacji substancji czynnej z wykorzystaniem metody zawartej w Farmakopei Europejskiej		1, 2, 4, 5, 8	IB
i) Wprowadzenie nowego miejsca mikronizacji	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j) Zmiany sposobów prowadzenia badań w ramach kontroli jakości biologicznej substancji czynnej: zastąpienie lub dodanie miejsca, w którym odbywa się kontrola/badanie serii, w tym metodą biologiczną/immunologiczną/immunochemiczną			II
k) Nowe miejsce macierzystego banku komórek lub roboczego banku komórek		1, 5	IB

#### Warunki

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

#### Dokumentacja

1. W odpowiednich przypadkach, zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Deklaracja posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub, w stosownych wypadkach, posiadacza ASMF, że droga syntezy (lub, w przypadku roślinnych produktów leczniczych, w stosownych przypadkach, metoda wytwarzania, pochodzenie geograficzne, wytwarzanie leku ziołowego i droga wytwarzania), procedury kontroli jakości i specyfikacje substancji czynnej i materiału wyjściowego/odczynnika/półproduktu stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej (w odpowiednich przypadkach), są identyczne z już zatwierdzonymi.
3. Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE w odniesieniu do każdego nowego źródła materiału lub, w stosownych przypadkach, dokumentacja dowodząca, że to konkretne źródło materiału obciążonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z aktualnymi „Wytycznymi w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze”. Niezbędne informacje powinny obejmować następujące elementy: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanki, z których pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie i uprzednie zatwierdzenie. W przypadku procedury scentralizowanej informacje te należy włączyć do uaktualnionej tabeli TSE, część A (oraz, w odpowiednich przypadkach, część B).



4. Dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) substancji czynnej pochodzącej od aktualnych i proponowanych wytwórców/miejsc wytwarzania.
5. W formularzu wniosku w sprawie zmian należy wyraźnie wymienić „aktualnych” oraz „proponowanych” wytwórców, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
6. Deklaracja osoby wykwalifikowanej reprezentującej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej reprezentującej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który odpowiada za zwolnienie serii. Deklaracje te powinny zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zob. uwaga pod zmianą nr B.II.b.1.
7. W stosownych przypadkach, zobowiązanie wytwórcy substancji czynnej do informowania posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o wszelkich zmianach w procesie wytwarzania, specyfikacjach i procedurach badania substancji czynnej.
8. Dowód, że proponowany zakład posiada stosowne pozwolenie na wytwarzanie przedmiotowej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu, lub na dane działanie wytwórcze tzn.:

w przypadku miejsca wytwarzania w UE/EOG: kopia aktualnego pozwolenia na wytwarzanie. Wystarczy odsyłać do bazy danych EudraGMP;

w przypadku miejsca wytwarzania poza UE/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;

w przypadku zakładu poza UE/EOG, w państwie, w którym nie obowiązuje taka umowa o wzajemnym uznawaniu: certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez służbę inspekcji jednego z państw członkowskich UE/EOG. Wystarczy odsyłać do bazy danych EudraGMP.

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

#### Warunki

1. Nie występuje niekorzystna zmiana w jakościowym i ilościowym profilu zanieczyszczeń ani we właściwościach fizykochemicznych.
2. Droga syntezy pozostaje bez zmian, tzn. półprodukty pozostają bez zmian, a w procesie nie używa się nowych odczynników, katalizatorów ani rozpuszczalników. W przypadku ziołowych produktów leczniczych pochodzenie geograficzne, produkcja substancji roślinnej i droga wytwarzania pozostają bez zmian.

3. Specyfikacje substancji czynnej lub półproduktów pozostają bez zmian.
4. W stosownych przypadkach zmiana została wyczerpująco opisana w części dostępnej („części wnioskodawcy”) głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.
5. Substancja czynna nie jest substancją biologiczną/immunologiczną.
6. Zmiana nie dotyczy pochodzenia geograficznego, drogi wytwarzania ani produkcji ziołowego produktu leczniczego.
7. Zmiana nie dotyczy części zastrzeżonej głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.

#### Dokumentacja

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

Uwaga: Odnośnie do B.I.a.2.b, w przypadku chemicznych substancji czynnych chodzi o zasadnicze zmiany w drodze syntezy lub warunkach wytwarzania mogące zmienić ważne cechy jakościowe substancji czynnej, takie jak jakościowy lub ilościowy profil zanieczyszczeń wymagający kwalifikacji lub właściwości fizykochemiczne wpływające na biodostępność.

B.I.a.3 Zmiana wielkości partii (w tym przedziałów wielkości serii) substancji czynnej lub półproduktu używanego w procesie wytwarzania substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 razy w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Zmniejszenie maksymalnie 10 razy	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznej/immunologicznej substancji czynnej			II
d) Zwiększenie wielkości serii ponad 10 razy w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii		1, 2, 3, 4	IB
e) Skala dla biologicznej/immunologicznej substancji czynnej jest zwiększona/zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacja linii).		1, 2, 3, 4	IB

#### Warunki

1. Wszelkie zmiany metod wytwarzania wynikają wyłącznie ze zwiększenia lub zmniejszenia skali, np. z zastosowania sprzętu o innej wielkości.
2. Wyniki badań dla co najmniej dwóch serii zgodnie ze specyfikacjami powinny być dostępne dla proponowanej wielkości serii.
3. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.
4. Zmiana nie wpływa niekorzystnie na odtwarzalność procesu.
5. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.

6. Specyfikacje substancji czynnej/półproduktów pozostają bez zmian.
7. Substancja czynna nie jest jałowa.
8. Wielkość serii nie przekracza dziesięciokrotności wielkości serii planowanej w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w wyniku kolejnej zmiany nieuznanej za zmianę typu IA.

#### Dokumentacja

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

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

#### Warunki

1. Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.

6. Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopalnych metod mikrobiologicznych).
7. Parametry zawarte w specyfikacji nie dotyczą parametrów krytycznych, takich jak na przykład: oznaczenie, zanieczyszczenia (chyba że dany rozpuszczalnik z pewnością nie jest stosowany przy wytwarzaniu substancji czynnej), krytyczne charakterystyki fizyczne, np. wielkość cząstek, ich zagęszczenie luzem lub po ubiciu, badanie tożsamości, woda, wniosek w sprawie zmiany częstotliwości wykonywania badań.

#### Dokumentacja

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

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

#### B.I.b) Kontrola substancji czynnej

B.I.b.1 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów substancji czynnej, materiału wyjściowego/półproduktu/odczynnika używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji do produktów leczniczych objętych zwolnieniem serii przez oficjalny organ kontrolny	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Wykreślenie parametru specyfikacji, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu końcowego			II
f) Zmiana poza zatwierdzonym zakresem limitów specyfikacji dla substancji czynnej			II



g) Poszerzenie zatwierdzonych limitów specyfikacji dla materiałów wyjściowych/półproduktów, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość substancji czynnej lub produktu końcowego			II
h) Dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem substancji biologicznej lub immunologicznej) parametru specyfikacji oraz odpowiadającej mu metody badania ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) W przypadku gdy w Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego nie istnieje monografia poświęcona danej substancji czynnej, zmiana w specyfikacji z wewnętrznej Farmakopei na nieoficjalną Farmakopeę lub Farmakopeę państwa trzeciego		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Warunki

- Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
- Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
- Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
- Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
- Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
- Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod stosujących odczynnik biologiczny dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).
- Dla każdego materiału zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego. Jeżeli dotyczy ona ostatecznej substancji czynnej, inaczej niż w przypadku pozostałości rozpuszczalników, które muszą być kontrolowane zgodnie z limitami ICH/VICH, każda nowa kontrola zanieczyszczeń musi być zgodna z Farmakopeą Europejską lub krajową Farmakopeą państwa trzeciego.
- Parametry zawarte w specyfikacji nie dotyczą parametrów krytycznych, takich jak na przykład: oznaczenie, zanieczyszczenia (chyba że dany rozpuszczalnik z pewnością nie jest stosowany przy wytwarzaniu substancji czynnej), krytyczne charakterystyki fizyczne, np. wielkość cząstek, ich zagęszczenie luzem lub po ubiciu, badanie tożsamości, woda, wniosek w sprawie zmiany częstotliwości wykonywania badań.

#### Dokumentacja

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

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

#### Warunki

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

#### Dokumentacja

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

#### B.I.c) System zamykania opakowania

B.I.c.1 Zmiana dotycząca opakowania bezpośredniego substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Skład jakościowy lub ilościowy	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

b) Skład jakościowy lub ilościowy jałowych i niezamrożonych biologicznych/immunologicznych substancji czynnych			II
c) Substancje czynne ciekłe (niejałowe)		1, 2, 3, 5, 6	IB

#### Warunki

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

#### Dokumentacja

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

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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

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

**Warunki**

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



**Dokumentacja**

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

B.I.d) *Stabilność*

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

**Warunki**

1. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.
2. Zmiany nie dotyczą rozszerzenia kryteriów akceptowalności badanych parametrów, usunięcia parametrów określających stabilność lub zmniejszenia częstotliwości badania.

**Dokumentacja**

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych). Należy przedłożyć wyniki odpowiednich badań stabilności w czasie

rzeczywistym, przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi stabilności, dla co najmniej dwóch (trzech – w przypadku biologicznych produktów leczniczych) serii pilotażowych lub serii produkcyjnych substancji czynnej w zatwierdzonym materiale opakowaniowym, z wymaganego okresu ponownego badania lub okresu przechowywania w wymaganych warunkach.

2. Potwierdzenie, że badania stabilności zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem. Badania muszą wykazać, że nadal przestrzega się uzgodnionych stosownych specyfikacji.
3. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej.
4. Uzasadnienie proponowanych zmian.

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

B.I.e) Przedział wartości parametrów i protokoły zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu

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

#### Dokumentacja

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

B.I.e.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu, odnoszącego się do substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2, 3	II

#### Dokumentacja

1. Szczegółowy opis proponowanej zmiany.
2. Protokół zarządzania zmianą odnoszący się do substancji czynnej.
3. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).

B.I.e.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą, odnoszącego się do substancji czynnej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Warunki

1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani specyfikacji będących rezultatem wdrożenia zmiany/zmian opisanej/opisanych w protokole i nie ma wpływu na już zatwierdzone informacje zawarte w dokumentacji.

**Dokumentacja**

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

B.I.e.4 Zmiany zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Istotne zmiany zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą			II
b) Niewielkie zmiany zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą, które nie wpływają na strategię określoną w protokole		1	IB

**Dokumentacja**

1. Deklaracja, że każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach. Ponadto deklaracja, że ocena porównywalności nie jest wymagana dla biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych.

B.I.e.5 Wprowadzenie zmian przewidzianych w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wdrożenie zmiany, która nie wymaga dalszych danych pomocniczych	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Wdrożenie zmiany, która wymaga dalszych danych pomocniczych		1, 2, 3, 4	IB
c) Wdrożenie zmiany dla biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Warunki**

1. Proponowana zmiana została przeprowadzona w pełni zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą.

**Dokumentacja**

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/immunologicznych produktów leczniczych.
3. Wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą.
4. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
5. Kopia zatwierdzonych specyfikacji substancji czynnej.

**B.II PRODUKTY KOŃCOWE****B.II.a) Opis i skład**

B.II.a.1 Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznaczeń, łącznie z zastąpieniem lub dodaniem farb używanych do oznaczeń produktu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznaczeń	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>

<b>b) Zmiany w linii podziału/lamania służącej do podziału na równe dawki</b>		<b>1, 2, 3</b>	<b>IB</b>
---	--	----------------	-----------

**Warunki**

1. Specyfikacje produktu końcowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu przechowywania pozostają bez zmian (z wyjątkiem wyglądu).
2. Farby muszą być zgodne ze stosowymi przepisami farmaceutycznymi.
3. Linie podziału/lamania nie służą do podziału na równe dawki.
4. Oznaczenia produktu służące zróżnicowaniu dawek nie powinny być całkowicie usunięte.

**Dokumentacja**

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

<b>B.II.a.2 Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Rodzaj procedury</b>
<b>a) Tabletki, kapsułki, czopki i czopki dopochwowe o natychmiastowym uwalnianiu</b>	<b>1, 2, 3, 4</b>	<b>1, 4</b>	<b>IA<sub>IN</sub></b>
<b>b) Postacie farmaceutyczne odporne na działanie soku trawiennego, o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu, oraz tabletki wytłaczane, przeznaczone do podziału na równe dawki</b>		<b>1, 2, 3, 4, 5</b>	<b>IB</b>
<b>c) Dodanie nowego zestawu do przygotowania produktu radiofarmaceutycznego z inną objętością wypełnienia</b>			<b>II</b>

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, szczegółowe rysunki aktualnych i nowych kształtów lub wymiarów, a także zmienione informacje o produkcji.
2. Porównywalne dane dotyczące uwalniania dla co najmniej jednej serii pilotażowej o aktualnych i proponowanych wymiarach (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej, zob. stosowne [dotyczące produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych] wytyczne na temat biodostępności). Dla ziołowych produktów leczniczych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
3. Uzasadnienie nieprzeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi (dotyczącymi produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych) wytycznymi ma temat biodostępności.



4. Próbkę produktu końcowego, w stosownych przypadkach (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
5. Wyniki stosownych badań zgodnych z Farmakopeą Europejską wykazujące równoważność pod kątem właściwości i prawidłowości dawkowania.

Uwaga: Wnioskodawcom zgodnie z B.II.a.2.c przypomina się, że wszelkie zmiany w „mocy” produktu leczniczego wymagają złożenia wniosku o rozszerzenie.

B.II.a.3 Zmiany w składzie (substancjach pomocniczych) produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiany w składnikach środków aromatyzujących lub barwiących			
1. Dodanie, wykreślenie lub zastąpienie	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA <sub>IN</sub>
2. Zwiększenie lub zmniejszenie	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Biologiczne weterynaryjne produkty lecznicze 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 końcowego względem substancji pomocniczych	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Zmiany jakościowe lub ilościowe w co najmniej jednej substancji pomocniczej, które mogą mieć istotny wpływ na bezpieczeństwo, jakość lub skuteczność produktu leczniczego			II
3. Zmiana związania z produktem biologicznym/immunologicznym			II
4. Jakiegokolwiek nowa substancja pomocnicza zawierająca materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, wymagająca oceny danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego lub oceny ryzyka w zakresie TSE.			II
5. Zmiana poparta badaniami biorównoważności			II
6. Zastąpienie jednej substancji pomocniczej porównywalną substancją pomocniczą o tych samych właściwościach funkcjonalnych i na podobnym poziomie		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

#### Warunki

1. Nie występuje zmiana właściwości funkcjonalnych postaci farmaceutycznej, np. czasu rozpadu lub profilu uwalniania.
2. Wszelkie niewielkie zmiany w postaci użytkowej dokonane celem zachowania całkowitej wagi powinny dotyczyć substancji pomocniczej, która w danej chwili stanowi większą część postaci użytkowej produktu końcowego.
3. Specyfikacja produktu końcowego została uaktualniona jedynie pod kątem wyglądu/zapachu/smaku, oraz w stosownych przypadkach, wykreślenia badania tożsamości.
4. Rozpoczęto badania stabilności zgodnie z warunkami ICH/VICH (łącznie ze wskazaniem numerów serii), a stosowne parametry stabilności zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych; wnioskodawca dysponuje także zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu trzech miesięcy (w momencie wdrażania – dla zmian typu IA i w momencie zgłoszenia – dla zmian typu IB),

- a profil stabilności jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwemu organom, jeżeli wykraczają poza specyfikacje lub potencjalnie wykraczają poza specyfikacje na koniec zatwierdzonego okresu trwałości (wraz z proponowanym działaniem). Ponadto, w stosownych przypadkach należy przeprowadzić badanie fotostabilności.
5. Jakikolwiek nowe zaproponowane składniki muszą być zgodne ze stosownymi dyrektywami (np. z dyrektywą 94/36/WE Parlamentu Europejskiego i Rady<sup>(1)</sup> i dyrektywą Komisji 2008/128/WE<sup>(2)</sup> sprawie barwników używanych w środkach spożywczych i z dyrektywą 88/388/EWG<sup>(3)</sup> w sprawie środków aromatyzujących).
  6. Nowy składnik nie może zawierać materiałów pochodzenia ludzkiego ani zwierzęcego, co do których wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodności z aktualnymi „Wytycznymi dotyczącymi minimalizacji ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze”.
  7. Zmiana nie dotyczy różnicowania dawek i nie wpływa niekorzystnie na akceptowalność smaku preparatów pediatrycznych.
  8. Profil uwalniania nowego produktu ustalony w oparciu o co najmniej dwie serie pilotażowe jest porównywalny z poprzednim (brak istotnych różnic podczas analizy porównawczej, zob. stosowne [dotyczące produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych] wytyczne na temat biodostępności). W przypadku ziołowych produktów leczniczych, co do których badanie uwalniania może być niemożliwe, czas rozpadu nowego produktu jest porównywalny z poprzednim.
  9. Zmiana nie wynika z kwestii stabilności i nie powinna powodować zagrożeń w zakresie bezpieczeństwa, np. ze względu na różnicowanie dawek.
  10. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.
  11. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych zmiana nie wpływa na przyswajanie przez docelowe gatunki zwierząt.

#### Dokumentacja

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

6. Dane wykazujące, że nowa substancja pomocnicza nie zakłóca działania opisanych w specyfikacji metod badania produktu końcowego, w stosownych przypadkach.
7. Uzasadnienie zmiany/wyboru substancji pomocniczych itp. musi być poparte odpowiednimi danymi z zakresu rozwoju leków (w tym, w stosownych przypadkach, w zakresie stabilności i konserwacji drobnoustrojowej)

8. W przypadku stałych postaci farmaceutycznych, dane porównawcze dotyczące profilu uwalniania dla co najmniej dwóch serii pilotażowych produktu końcowego o nowym i starym składzie. Dla ziołowych produktów leczniczych dopuszczalne są dane porównawcze dotyczące rozpadu.
9. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowej analizy biorównoważności zgodnie z aktualnymi „Wytycznymi na temat badania biodostępności i biorównoważności” (Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence).
10. W przypadku leków weterynaryjnych stosowanych u gatunków zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność – dowód, że substancja pomocnicza została sklasyfikowana zgodnie z art. 14 ust. 2 lit. c) rozporządzenia (WE) nr 470/2009 lub, w przeciwnym razie, należy uzasadnić, że substancja pomocnicza nie jest aktywna farmakologicznie w dawce podawanej docelowemu zwierzęciu.

(<sup>1</sup>) Dz.U. L 237 z 10.9.1994, s. 13.

(<sup>2</sup>) Dz.U. L 6 z 10.1.2009, s. 20.

(<sup>3</sup>) Dz.U. L 184 z 15.7.1988, s. 61.

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

#### Warunki

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

#### Dokumentacja

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

B.II.a.5 Zmiana dotycząca stężenia jednodawkowego produktu leczniczego do stosowania pozajelitowego, gdy ilość substancji czynnej na jednostkę dawki (tj. moc) pozostaje bez zmian	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II

B.II.a.6 Usunięcie pojemnika rozpuszczalnika/rozcieńczalnika z opakowania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2	IB

**Dokumentacja**

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

**B.II.b) Wytwarzanie**

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

1. Dowód, że proponowany zakład posiada stosowne pozwolenie na wytwarzanie przedmiotowej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu, tzn.:

w przypadku miejsca wytwarzania w UE/EOG: kopia aktualnego pozwolenia na wytwarzanie. Wystarczy odsyłać do bazy danych EudraGMP,

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

w przypadku zakładu poza UE/EOG, w państwie, w którym nie obowiązuje taka umowa o wzajemnym uznawaniu: certyfikat GMP wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez służby inspekcji jednego z państw członkowskich UE/EOG. Wystarczy odsyłać do bazy danych EudraGMP.

2. W stosownych przypadkach – numery serii, odpowiednią wielkość serii i datę produkcji serii ( $\geq 3$ ) zastosowanych w badaniu walidacyjnym, dane dotyczące walidacji lub protokół walidacji (program), który zostanie przedłożony.
3. W formularzu wniosku w sprawie zmian należy wyraźnie wymienić aktualnych oraz proponowanych wytwórców produktu końcowego, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku.
4. W stosownych przypadkach, kopia zatwierdzonych specyfikacji w momencie zwalniania i na zakończenie okresu przechowywania.
5. Dane dotyczące analizy serii dla jednej serii produkcyjnej i dwóch serii pilotażowych symulujących proces wytwarzania (lub dla dwóch serii produkcyjnych) oraz dane porównawcze dotyczące przynajmniej ostatnich trzech serii z poprzedniego miejsca; dane dotyczące najbliższych dwóch serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone, jeżeli wykraczają poza specyfikacje (wraz z proponowanym działaniem).
6. W przypadku postaci półstałych i ciekłych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej – odpowiednie dane dotyczące walidacji, w tym obraz mikroskopowy rozmieszczenia przestrzennego cząstek i morfologia lub inna odpowiednia metoda obrazowania.
7. (i) Jeżeli w nowym miejscu wytwarzania stosuje się substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej w zakładzie za zwolnienie serii, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania odnośnie do materiałów wyjściowych, przyjętymi przez Unię.  
  
(ii) Ponadto, jeżeli nowe miejsce wytwarzania znajduje się w UE/EOG i stosuje się w nim substancję czynną jako materiał wyjściowy – deklaracja osoby wykwalifikowanej nowego miejsca wytwarzania, że substancja czynna jest wytwarzana zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania odnośnie do materiałów wyjściowych, przyjętymi przez Unię.
8. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
9. Jeżeli miejsce wytwarzania nie jest jednocześnie miejscem pakowania podstawowego, należy określić i zwalidować warunki transportu i przechowywania produktu luzem.

#### Uwagi:

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

#### Deklaracje osoby wykwalifikowanej w odniesieniu do substancji czynnych

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

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

że jest podpisana w imieniu wszystkich zaangażowanych osób wykwalifikowanych.

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



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

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

Nie wymaga się deklaracji w odniesieniu do krwi lub składników krwi, podlegających wymogom dyrektywy 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady (<sup>1</sup>).

(<sup>1</sup>) Dz.U. L 33 z 8.2.2003, s. 30.

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

#### Warunki

1. Producent odpowiedzialny za zwalnianie partii musi znajdować się na terenie UE/EOG. Co najmniej jeden zakład prowadzący zwolnienie serii znajduje się w UE/EOG i może potwierdzić badanie produktu przed zwolnieniem serii dla UE/EOG.
2. Zakład posiada odpowiednie pozwolenie.
3. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.
4. Przenoszenie metod z poprzedniego miejsca na nowe zakończyło się pomyślnie.
5. Co najmniej jeden zakład prowadzący kontrolę/badanie serii znajduje się w UE/EOG lub w państwie, z którym UE zawarła operacyjną umowę o wzajemnym uznawaniu dobrej praktyki wytwarzania o odpowiednim zakresie, i które jest w stanie przeprowadzić badania produktu do celów zwolnienia partii w UE/EOG.

#### Dokumentacja

1. W przypadku miejsca w UE/EOG: należy załączyć kopię pozwolenia (pozwoleń) na wytwarzanie lub, jeśli takie nie istnieje, certyfikat zgodności z zasadami dobrej praktyki wytwarzania wydany w ciągu ostatnich 3 lat przez właściwe organy.

W przypadku miejsca wytwarzania poza EOG, w państwie, z którym UE zawarła umowę o wzajemnym uznaniu 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/EOG.

2. W formularzu wniosku w sprawie zmian należy wyraźnie wymienić „aktualnych” oraz „proponowanych” wytwórców produktu końcowego, importerów i zakłady prowadzące kontrolę/badanie i zwolnienie serii, wymienione w sekcji 2.5 formularza wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.
3. Wyłącznie w przypadku procedury scentralizowanej należy podać dane teled adresowe nowej osoby wyznaczonej do kontaktów w UE/EOG odnośnie do wad produktu i jego wycofania ze sprzedaży.
4. Deklaracja osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację serii powinna zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zob. uwaga pod zmianą nr B.II.b.1.
5. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcie.

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

#### Warunki

1. Nie występuje zmiana w profilu zanieczyszczeń jakościowych i ilościowych ani we właściwościach fizykochemicznych.
2. Zmiana dotyczy postaci farmaceutycznej stałej o natychmiastowym uwalnianiu do stosowania doustnego lub roztworów do stosowania doustnego, przy czym dany produkt leczniczy nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym ani ziołowym produktem leczniczym,
 

albo zmiana dotyczy parametrów procesu, które w kontekście wcześniejszej oceny uznano za niemające wpływu na jakość produktu końcowego (niezależnie od rodzaju produktu lub postaci farmaceutycznej).
3. Zasady wytwarzania, w tym poszczególne etapy wytwarzania, np. przetwarzanie produktów pośrednich, pozostają bez zmian; nie występują zmiany w rozpuszczalniku stosowanym podczas procesu wytwarzania.
4. Aktualnie zarejestrowany proces musi podlegać stosownym kontrolom międzyoperacyjnym, co do których nie są wymagane żadne zmiany (rozszerzenie lub wykreślenie limitów).

5. Specyfikacje produktu końcowego pozostają bez zmian.
6. Nowy proces musi prowadzić do wytworzenia produktu identycznego pod kątem wszystkich aspektów jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.
7. Rozpoczęto odpowiednie badania stabilności zgodnie ze stosownymi wytycznymi dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, a wnioskodawca dysponuje danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy. Należy złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli wykazują poza specyfikacje lub potencjalnie wykazują poza specyfikacje na koniec zatwierdzonego okresu trwałości (wraz z proponowanym działaniem).

#### Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym bezpośrednie porównanie aktualnego i nowego procesu.
2. W przypadku postaci półstałych i ciekłych, w których substancja czynna jest obecna w postaci nierozpuszczonej: odpowiednia walidacja zmiany, w tym obraz mikroskopowy cząstek w celu wykrycia widocznych zmian w morfologii oraz dane porównawcze dotyczące rozmieszczenia cząstek za pomocą odpowiedniej metody.
3. W przypadku postaci farmaceutycznych stałych: dane dotyczące profilu uwalniania dla jednej reprezentatywnej serii produkcyjnej i dane porównawcze dotyczące trzech ostatnich serii z poprzedniego procesu; dane dotyczące najbliższych dwóch pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie lub dostarczone jeżeli wykazują poza specyfikacje (wraz z proponowanym działaniem). Dla roślinnych produktów leczniczych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
4. Uzasadnienie braku przeprowadzenia nowego badania biorównoważności zgodnie ze stosownymi (dotyczącymi produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub produktów weterynaryjnych) wytycznymi ma temat biodostępności.
5. W przypadku zmian dotyczących parametrów procesu, które uznano za niemające wpływu na jakość produktu końcowego: deklaracja w tym zakresie przedstawiona w kontekście zatwierdzonej wcześniej oceny ryzyka.
6. Kopia zatwierdzonych specyfikacji przy zwalnianiu i na zakończenia okresu przechowywania
7. Dane (w formacie tabeli porównawczej) z analizy przynajmniej jednej serii wytwarzanej zarówno według aktualnie zatwierdzonego, jak i proponowanego procesu. Dane dotyczące dwóch najbliższych pełnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie i zgłaszane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jeżeli wykazują poza specyfikacje (wraz z proponowanym działaniem).
8. Deklaracja o rozpoczęciu odpowiednich badań stabilności zgodnie z warunkami odpowiednio ICH/VICH (łącznie ze wskazaniem odpowiednich numerów serii), oraz o ocenie stosownych parametrów stabilności dla co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej; wnioskodawca dysponuje także w momencie zawiadomienia zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy, a profil stabilności jest podobny do aktualnie zarejestrowanego. Należy złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom, jeżeli wykazują poza specyfikacje lub potencjalnie wykazują poza specyfikacje na koniec zatwierdzonego okresu trwałości (wraz z proponowanym działaniem).

B.II.b.4 Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zwiększenie wielkości serii maksymalnie 10 razy w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Zmniejszenie maksymalnie 10 razy	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Zmiana wymaga oceny porównywalności biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego lub zmiana wielkości partii wymaga nowego badania biorównoważności			II
d) Zmiana dotyczy wszystkich innych postaci farmaceutycznych wytwarzanych w złożonych procesach wytwarzania			II

e) Zwiększenie wielkości serii ponad 10 razy w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii do natychmiastowego zwolnienia form farmaceutycznych (do stosowania doustnego)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Skala dla biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego jest zwiększona/zmniejszona bez zmiany procesu (np. duplikacji linii)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

**Warunki**

1. Zmiana nie wpływa na odtwarzalność lub konsystencję produktu.
2. Zmiana dotyczy standardowych postaci farmaceutycznych do stosowania doustnego o natychmiastowym uwalnianiu lub niejałowych ciekłych postaci farmaceutycznych.
3. Wszelkie zmiany w metodzie wytwarzania lub w kontrolach międzyoperacyjnych wynikają wyłącznie ze zmiany wielkości serii, np. z zastosowania sprzętu o innej wielkości.
4. Istnieje program walidacji lub też walidacja wytwarzania została przeprowadzona pomyślnie, zgodnie z aktualnym protokołem, dla przynajmniej trzech serii produkcyjnych o proponowanej nowej wielkości serii, zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.
5. Przedmiotowy produkt nie jest biologicznym/immunologicznym produktem leczniczym.
6. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.
7. Wielkość serii nie przekracza dziesięciokrotności wielkości serii planowanej w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub w wyniku kolejnej zmiany nieuznanej za zmianę typu IA.

**Dokumentacja**

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

B.II.b.5 Zmiany dotyczące badań międzyoperacyjnych lub limitów stosowanych w procesie wytwarzania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów międzyoperacyjnych	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie nowych badań i limitów	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Wykreślenie nieistotnego badania międzyoperacyjnego	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

d) Wykreślenie badania międzyoperacyjnego, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
e) Poszerzenie zatwierdzonych limitów kontroli międzyoperacyjnych, które może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
f) Dodanie lub zastąpienie badania międzyoperacyjnego ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

#### Warunki

- Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
- Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
- Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
- Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
- Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
- Nowa metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej (nie obejmuje standardowych farmakopalnych metod mikrobiologicznych).
- Badanie międzyoperacyjne nie dotyczy kontroli parametrów krytycznych, tj.:  
oznaczenia,  
zanieczyszczeń (chyba że dany rozpuszczalnik z pewnością nie jest stosowany przy wytwarzaniu),  
krytycznych charakterystyk fizycznych (wielkość cząstek, ich zagęszczenie luzem lub po ubiciu...),  
badania tożsamości (chyba że prowadzona jest już odpowiednia alternatywna kontrola),  
kontrola mikrobiologiczna (chyba że nie jest wymagana dla danej postaci farmaceutycznej).

#### Dokumentacja

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



## B.II.c) Kontrola substancji pomocniczych

B.II.c.1 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów specyfikacji substancji pomocniczej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Zmiana poza zatwierdzonymi limitami specyfikacji			II
e) Wykreślenie parametru specyfikacji, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
f) Dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru specyfikacji oraz odpowiadającej mu metody badania ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) W przypadku gdy w Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego nie istnieje monografia poświęcona substancji pomocniczej, zmiana w specyfikacji z wewnętrznej Farmakopei na nieoficjalną Farmakopeę lub Farmakopeę państwa trzeciego		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

**Warunki**

- Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
- Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
- Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
- Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
- Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
- Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).
- Zmiana nie dotyczy zanieczyszczenia genotoksycznego.
- Parametry specyfikacji nie obejmują kontroli parametrów krytycznych, tj.:
  - zanieczyszczeń (chyba że dany rozpuszczalnik z pewnością nie jest stosowany przy wytwarzaniu substancji pomocniczej),
  - krytycznych charakterystyk fizycznych (wielkość cząstek, ich zagęszczenie luzem lub po ubiciu...),
  - badania tożsamości (chyba że prowadzona jest już odpowiednia alternatywna kontrola),
  - kontroli mikrobiologicznej (chyba że nie jest wymagana dla danej postaci farmaceutycznej).

**Dokumentacja**

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

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

1. Deklaracja wytwórcy lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu materiału, że jest to materiał pochodzenia wyłącznie roślinnego lub materiał syntetyczny.
2. Badanie równoważności materiałów oraz wpływu na wytwarzanie materiału końcowego i wpływ na zachowanie (np. charakterystykę uwalniania) produktu końcowego.

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
2. Dane (w postaci tabeli porównawczej) z analizy co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej) substancji pomocniczej wytworzonej zgodnie ze starym i nowym procesem.

3. W stosownych przypadkach, dane porównawcze profilu uwalniania produktu końcowego dla co najmniej dwóch serii (przynajmniej w skali pilotażowej). Dla ziołowych produktów leczniczych dopuszczalne są porównawcze dane dotyczące rozpadu.
4. Kopia zatwierdzonych i nowych (w stosownych przypadkach) specyfikacji substancji pomocniczej.

## B.II.d) Kontrola produktu końcowego

B.II.d.1 Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów specyfikacji produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zawężenie limitów specyfikacji	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Zawężenie limitów specyfikacji do produktów leczniczych objętych zwolnieniem serii przez oficjalny organ kontrolny	1, 2, 3, 4	1, 2	IA <sub>IN</sub>
c) Dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badania	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Wykreślenie nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru, takiego jak wygląd i smak lub badanie identyfikujące środka barwiącego lub aromatyzującego)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e) Zmiana poza zatwierdzonymi limitami specyfikacji			II
f) Wykreślenie parametru specyfikacji, który może mieć istotny wpływ na ogólną jakość produktu końcowego			II
g) Dodanie lub zastąpienie (z wyjątkiem produktu biologicznego lub immunologicznego) parametru specyfikacji oraz odpowiadającej mu metody badania ze względu na kwestię bezpieczeństwa lub jakości		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h) Uaktualnienie dokumentacji w celu zgodności z przepisami uaktualnionej ogólnej monografii w Farmakopei Europejskiej dotyczącymi produktu końcowego (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA <sub>IN</sub>
i) Farmakopea Europejska 2.9.40 Ujednoczenie jednostek dawkowania zostaje wprowadzone, aby zastąpić obecnie zarejestrowaną metodę: Farmakopea Europejska 2.9.5 (ujednoczenie masy) albo Farmakopea Europejska 2.9.6 (ujednoczenie zawartości)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

## Warunki

1. Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II), chyba że dokumenty uzasadniające zostały już ocenione i zatwierdzone w ramach innej procedury.
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.
3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.

5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.
6. Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej.
7. Zmiana nie dotyczy zanieczyszczeń (w tym genotoksycznych) ani uwalniania.
8. Zmiana dotyczy uaktualnienia limitów w zakresie kontroli drobnoustrojów, aby były zgodne z aktualną Farmakopeą; obecnie zarejestrowane limity w zakresie kontroli drobnoustrojów (sytuacja aktualna) odpowiadają sytuacji sprzed stycznia 2008 r. (nie są zharmonizowane) i nie obejmują żadnych dodatkowych wyszczególnionych kontroli poza wymogami zawartymi w Farmakopei, dla danej postaci farmaceutycznej, a proponowane kontrole są zgodne ze zharmonizowaną monografią.
9. Parametry specyfikacji lub propozycja dla danej postaci farmaceutycznej nie obejmują parametrów krytycznych, np.:  
 oznaczenia,  
 zanieczyszczeń (chyba że dany rozpuszczalnik z pewnością nie jest stosowany przy wytwarzaniu produktu końcowego),  
 krytycznych charakterystyk fizycznych (twardość lub kruchość tabletek niepowlekanych, wymiary...),  
 badania, które jest wymagane dla danej postaci farmaceutycznej zgodnie z ogólnymi uwagami Farmakopei Europejskiej,  
 wniosku w sprawie zmiany częstotliwości wykonywania badań.
10. Proponowana kontrola jest zgodna z tabelą 2.9.40.-1 Farmakopei Europejskiej, monografia 2.9.40, i nie obejmuje alternatywnych propozycji badania ujednoczenia jednostek dawkowania poprzez ujednoczenie masy zamiast ujednoczenia zawartości, gdy jest ono określone w tabeli 2.9.40.-1.

#### Dokumentacja

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

(\*) Uwaga: Nie ma potrzeby zgłaszania właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego, jeżeli w dokumentacji dopuszczonych produktów leczniczych są stosowane odniesienia do „aktualnego wydania”. Zmiana ta ma jednak zastosowanie do przypadków, gdy dokumentacja techniczna nie zawierała odniesienia do uaktualnionej monografii farmakopei, a zmiana jest wprowadzana w celu dokonania odniesienia do uaktualnionej wersji.

B.II.d.2 Zmiana dotycząca procedury badania dla produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2, 3, 4,	1, 2	IA
b) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna metoda	4	1	IA



c) Istotna zmiana lub zastąpienie biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych metod badania lub metody przy użyciu odczynnika biologicznego lub zastąpienie biologicznego preparatu referencyjnego nieobjętego zatwierdzonym protokołem			II
d) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)		1, 2	IB
e) Uaktualnienie procedury badania w celu zgodności z uaktualnioną ogólną monografią w Farmakopei Europejskiej	2, 3, 4, 5	1	IA
f) Odzwierciedlenie zgodności z Farmakopeą Europejską i usunięcie odniesienia do nieaktualnej wewnętrznej metody badania i numeru metody badania (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

#### Warunki

- Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badania jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.
- Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie uległa zmianie; nie wykryto nowych nieznanymi zanieczyszczeń.
- Metoda analityczna nie powinna ulec zmianie (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub rodzaj metody).
- Metoda badania nie należy do metod biologicznych/immunologicznych/immunochemicznych ani metod przy użyciu odczynnika biologicznego (nie obejmuje standardowych farmakopealnych metod mikrobiologicznych).
- Zarejestrowana procedura badania odsyła już do ogólnej monografii Farmakopei Europejskiej, a wszystkie zmiany są niewielkie i wymagają uaktualnienia dokumentacji technicznej.

#### Dokumentacja

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

(\*) Uwaga: Nie istnieje konieczność zgłoszenia właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej, jeżeli w dokumentacji dopuszczonych produktów leczniczych są stosowane odniesienia do „aktualnego wydania”.

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

#### B.II.e) System zamykania opakowania

B.II.e.1 Zmiana dotycząca bezpośredniego opakowania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Skład jakościowy i ilościowy			
1. Postać farmaceutyczna stała	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Postać farmaceutyczna półstała i niejałowa postać farmaceutyczna ciekła		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Jałowe produkty lecznicze i biologiczne/immunologiczne produkty lecznicze			II
4. Zmiana dotyczy opakowania zapewniającego mniejszą ochronę, przy czym występują zmiany powiązane dotyczące warunków przechowywania lub skrócenia okresu przechowywania			II
b) Zmiana rodzaju pojemnika lub dodanie nowego pojemnika			
1. Postać farmaceutyczna stała, półstała i niejałowa postać farmaceutyczna ciekła		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Jałowe produkty lecznicze i biologiczne/immunologiczne produkty lecznicze			II
3. Wykreślenie pojemnika będącego opakowaniem bezpośrednim, które nie prowadzi do całkowitego wykreślenia danej mocy lub postaci farmaceutycznej	4	1, 8	IA

#### Warunki

- Zmiana dotyczy tego samego rodzaju opakowania/pojemnika (np. blistry na blistry).
- Proponowany materiał opakowaniowy musi być co najmniej równoważny zatwierdzonemu materiałowi pod względem istotnych właściwości.
- Rozpoczęto stosowne badania stabilności zgodnie z warunkami ICH/VICH, a stosowne parametry stabilności zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a także, w momencie wdrażania zmiany, wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu trzech miesięcy. Jednakże jeżeli proponowane opakowanie jest bardziej odporne niż istniejące opakowanie, np. grubsze blistry, dane dotyczące stabilności z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne. Badania te muszą zostać zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom jeżeli wykraczają poza specyfikacje lub potencjalnie wykraczają poza specyfikacje na koniec zatwierzonego okresu trwałości (wraz z proponowanym działaniem).
- Pozostałe rodzaje opakowania produktu muszą być dostosowane do instrukcji dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

#### Dokumentacja

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, zmienione informacje o produkcie.
- Odpowiednie dane dotyczące nowego opakowania (dane porównawcze dotyczące przepuszczalności, np. dla O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, wilgoci).
- W stosownych przypadkach należy dostarczyć dowód, że pomiędzy zawartością opakowania a materiałem opakowaniowym nie zachodzi interakcja (np. migracja składników proponowanego materiału do zawartości opakowania lub składników produktu do opakowania), w tym potwierdzenie, że materiał jest zgodny z odpowiednimi wymogami farmakopei lub prawodawstwa wspólnotowego w zakresie tworzyw sztucznych i przedmiotów mających kontakt z żywnością.
- Deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania stabilności zgodnie z warunkami ICH/VICH (ze wskazaniem danego numeru serii) oraz, w stosownych przypadkach, że wnioskodawca dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności w momencie wdrażania zmiany, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom jeżeli wykraczają poza specyfikacje lub potencjalnie wykraczają poza specyfikacje na koniec zatwierzonego okresu trwałości (wraz z proponowanym działaniem).
- Wyniki badań stabilności przeprowadzonych zgodnie z warunkami ICH/VICH, w zakresie stosownych parametrów stabilności, dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, obejmujące co najmniej 3 miesiące, a także zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom jeżeli wykraczają poza specyfikacje lub potencjalnie wykraczają poza specyfikacje na koniec zatwierzonego okresu trwałości (wraz z proponowanym działaniem).

6. Tabela porównawcza aktualnych i proponowanych specyfikacji opakowania bezpośredniego, w odpowiednich przypadkach.
7. Próbkę nowego opakowania/zamknięcia, w odpowiednich przypadkach (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich/EMA).
8. Deklaracja, że zachowana wielkość lub zachowane wielkości opakowania są spójne ze schematem dawkowania i długością leczenia, oraz odpowiadają instrukcjom dotyczącym dawkowania zatwierdzonymi w charakterystyce produktu leczniczego.

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

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

#### Warunki

1. Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wniosku o zmianę typu II).
2. Zmiana nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania.
3. Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
4. Procedura badania nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badania są niewielkie.
5. Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.

#### Dokumentacja

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

B.II.e.3 Zmiana dotycząca procedury badania bezpośredniego opakowania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2, 3	1, 2	IA

b) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna procedura	5	1	IA

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym, w stosownych przypadkach, opis, szczegółowe rysunki i skład materiału pojemnika lub materiału zamknięcia, a także zmienione informacje o produkcie.

2. Próbkę nowego opakowania/zamknięcia, w odpowiednich przypadkach (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
3. W przypadku produktów sterylizowanych końcowo przeprowadzono ponowną walidację. Należy wskazać numery serii użytych w ponownych badaniach walidacyjnych, w odpowiednich przypadkach.
4. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni między zawartością opakowania a zamknięciem lub stosunku powierzchni do objętości, deklaracja, że rozpoczęto wymagane badania stabilności zgodnie z warunkami ICH/VICH (ze wskazaniem danych numerów serii) oraz, w stosownych przypadkach, że wnioskodawca dysponował wymaganymi minimalnymi, zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności w momencie wdrażania zmiany, dla zawiadomienia o zmianie typu IA, lub w momencie składania wniosku, dla zawiadomienia o zmianie typu IB, a dostępne dane nie wskazywały na istnienie problemu. Należy również złożyć zapewnienie, że badania te zostaną zakończone, a dane niezwłocznie udostępnione właściwym organom jeżeli wykraczają poza specyfikacje lub potencjalnie wykraczają poza specyfikacje na koniec zatwierdzonego okresu trwałości (wraz z proponowanym działaniem).

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

#### Warunki

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

#### Dokumentacja

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

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



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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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

**B.II.f) Stabilność**

B.II.f.1 Zmiana dotycząca okresu lub warunków przechowywania produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Skrócenie okresu przechowywania produktu końcowego			
1. Zapakowanego do sprzedaży	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>

2. Po pierwszym otwarciu	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
3. Po rozcieńczeniu lub rekonstytucji	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Wydłużenie okresu przechowywania produktu końcowego			
1. Zapakowanego do sprzedaży (w oparciu o dane zbierane w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
2. Po pierwszym otwarciu (w oparciu o dane zbierane w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
3. Po rozcieńczeniu lub rekonstytucji (w oparciu o dane zbierane w czasie rzeczywistym)		1, 2, 3	IB
4. Wydłużenie okresu przechowywania w oparciu o ekstrapolację danych dotyczących stabilności niezgodnych z wytycznymi ICH/VICH (*)			II
5. Wydłużenie okresu przechowywania biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego zgodnie z zatwierdzonym protokołem stabilności		1, 2, 3	IB
c) Zmiana w warunkach przechowywania biologicznych produktów leczniczych, jeżeli badania stabilności nie zostały przeprowadzone zgodnie z zatwierdzonym protokołem stabilności			II
d) Zmiana w warunkach przechowywania produktu końcowego lub produktu po rozcieńczeniu/rekonstytucji		1, 2, 3	IB
e) Zmiany zatwierdzonego protokołu stabilności	1, 2	1, 4	IA

#### Warunki

1. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwane go zdarzenia podczas procesu wytwarzania lub obaw związanych ze stabilnością.
2. Zmiana nie dotyczy rozszerzenia kryteriów akceptowalności badanych parametrów, usunięcia parametrów określających stabilność lub zmniejszenia częstotliwości badania.

#### Dokumentacja

1. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych). Muszą one zawierać wyniki odpowiednich badań stabilności w czasie rzeczywistym (obejmującym cały okres przechowywania), przeprowadzonych zgodnie ze stosownymi wytycznymi dotyczącymi stabilności dla co najmniej dwóch serii pilotażowych (!) produktu końcowego w zatwierdzonym opakowaniu lub, w stosownych przypadkach, po pierwszym otwarciu albo rekonstytucji. W odpowiednich przypadkach należy dołączyć wyniki odpowiednich badań mikrobiologicznych.
2. Zmienione informacje o produkcie.
3. Kopia zatwierdzonych specyfikacji produktu końcowego na zakończenie okresu przechowywania oraz, w stosownych przypadkach, specyfikacji po rozcieńczeniu/rekonstytucji lub po pierwszym otwarciu.
4. Uzasadnienie proponowanej zmiany lub zmian.

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

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

## B.II.g) Przedział wartości parametrów i protokół zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu

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

**Dokumentacja**

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

B.II.g.2 Wprowadzenie protokołu zarządzania zmianą po zatwierdzeniu produktu, odnoszącego się do produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1, 2, 3	II

**Dokumentacja**

1. Szczegółowy opis proponowanej zmiany.
2. Protokół zarządzania zmianą odnoszący się do produktu końcowego.
3. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).

B.II.g.3 Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu końcowego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

1. Wykreślenie zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do produktu końcowego nie jest wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia ani specyfikacji będących rezultatem wdrożenia zmian opisanych w protokole i nie ma wpływu na już zatwierdzone informacje zawarte w dokumentacji.

**Dokumentacja**

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

B.II.g.4 Zmiany zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Istotne zmiany zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą			II

b) Niewielkie zmiany zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą, które nie wpływają na strategię określoną w protokole		1	IB
---	--	---	----

**Dokumentacja**

1. Deklaracja, że każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach. Ponadto deklaracja, że ocena porównywalności nie jest wymagana dla biologicznych/immunologicznych produktów leczniczych.

B.II.g.5 Wprowadzenie zmian przewidzianych w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wdrożenie zmiany, która nie wymaga dalszych danych pomocniczych	1	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
b) Wdrożenie zmiany, która wymaga dalszych danych pomocniczych		1, 2, 3, 4	IB
c) Wdrożenie zmiany dotyczącej biologicznego/immunologicznego produktu leczniczego		1, 2, 3, 4, 5	IB

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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/immunologicznych produktów leczniczych.
3. Wyniki badań przeprowadzonych zgodnie z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą.
4. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formacie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych).
5. Kopia zatwierdzonych specyfikacji produktu końcowego.

**B.II.h Bezpieczeństwo w zakresie czynników powodujących skutki uboczne**

B.II.h.1 Uaktualnienie informacji dotyczących „Bezpieczeństwa w zakresie czynników powodujących skutki uboczne” (sekcja 3.2.A.2)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Analiza etapów produkcji po raz pierwszy badanych pod kątem jednego lub większej liczby czynników powodujących skutki uboczne			II
b) Zastąpienie nieaktualnych analiz etapów produkcji i czynników powodujących skutki uboczne już ujętych w dokumentacji			
1) ze zmianą oceny ryzyka			II
2) bez zmiany oceny ryzyka		1, 2, 3	IB

**Dokumentacja**

1. Zmiana odpowiednich sekcji dokumentacji obejmująca dodanie nowych analiz w celu badania możliwości inaktywowania/redukcji czynników powodujących skutki uboczne na różnych etapach wytwarzania

2. Uzasadnienie, że badania nie zmieniają oceny ryzyka.
3. Zmiana informacji o produkcie, w stosownych przypadkach.

## B.III CERTYFIKAT ZGODNOŚCI Z PH. EUR./TSE/MONOGRAFIE

B.III.1 Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską lub wykreślenie certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
dla substancji czynnej			
dla materiału wyjściowego/odczynnika/półproduktu, wykorzystywanego: w procesie wytwarzania substancji czynnej			
dla substancji pomocniczej			
a) Certyfikat zgodności z odpowiednią monografią Farmakopei Europejskiej			
1. Nowy certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
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, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
4. Wykreślenie certyfikatów (w przypadku istnienia kilku certyfikatów dla jednego materiału)	10	3	IA
5. Nowy certyfikat dla niejałowej substancji czynnej, która ma być wykorzystana w jałowym produkcie leczniczym, w którym woda jest wykorzystywana w ostatnich etapach syntezy a materiał nie jest określany jako wolny od endotoksyny		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) Certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie TSE dla substancji czynnej/materiału wyjściowego/odczynnika/półproduktu/lub substancji pomocniczej			
1. Nowy certyfikat dla substancji czynnej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA <sub>IN</sub>
2. Nowy certyfikat dla materiału wyjściowego/odczynnika/półproduktu lub substancji pomocniczej od nowego lub uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego wytwórcy	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Wykreślenie certyfikatów (w przypadku istnienia kilku certyfikatów dla materiału)	10	3	IA
5. Nowy/uaktualniony certyfikat od uprzednio zatwierdzonego/nowego wytwórcy stosującego materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, w odniesieniu do których wymagana jest ocena ryzyka w zakresie potencjalnego skażenia czynnikami powodującymi skutki uboczne			II



---

**Warunki**

1. Specyfikacje produktu końcowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu przechowywania pozostają bez zmian.
2. Niezmienione (z wyjątkiem zawężenia) dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń (z wyjątkiem pozostałości rozpuszczalników, pod warunkiem że są zgodne z ICH/VICH) oraz szczególne wymogi dotyczące produktu (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna), w stosownych przypadkach.
3. Proces wytwarzania substancji czynnej, materiału wyjściowego/odczynnika/półproduktu nie obejmuje wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla których wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego.
4. Dotyczy tylko substancji czynnej; zostanie ona zbadana bezpośrednio przed użyciem, jeżeli certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską nie obejmuje okresu ponownego badania lub jeżeli dane na poparcie okresu ponownego badania nie są jeszcze zawarte w dokumentacji.
5. Substancja czynna/materiał wyjściowy/odczynnik/półprodukt/substancja pomocnicza nie są jałowe.
6. Substancja nie wchodzi w skład weterynaryjnego produktu leczniczego do stosowania u zwierząt z gatunków podatnych na TSE.
7. Dotyczy weterynaryjnych produktów leczniczych: brak zmian źródła materiału.
8. Dla ziołowych substancji czynnych: droga wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji oraz stosunek substancja ziołowa – wyciąg (drug extract ratio – DER) nie powinny ulec zmianie.
9. Jeżeli żelatyna wytwarzana z kości ma być stosowana w produktach leczniczych do stosowania pozajelitowego musi ona być wytwarzana zgodnie z odpowiednimi wymogami krajowymi
10. Co najmniej jeden producent tej samej substancji pozostaje w dokumentacji.
11. Jeżeli substancja czynna nie jest substancją jałową i ma być wykorzystana w jałowym produkcie leczniczym, to zgodnie z certyfikatem zgodności z Ph. Eur., woda nie może być wykorzystywana w ostatnich etapach syntezy, a w przeciwnym przypadku substancja czynna musi być określona jako wolna od endotoksyn bakteryjnych.

---

**Dokumentacja**

1. Kopia aktualnego (uaktualnionego) certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską.
2. W przypadku dodania miejsca wytwarzania, w formularzu wniosku w sprawie zmian należy wyraźnie wymienić „aktualnych” oraz „proponowanych” wytwórców, wymienionych w sekcji 2.5 formularza wniosku.
3. Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (przedstawionej w formacie EU-CTD).
4. W stosownych przypadkach, dokument podający informację o materiałach wchodzących w zakres „Wytycznych w sprawie minimalizowania ryzyka przenoszenia czynników zwierzęcej encefalopatii gąbczastej poprzez produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze”, w tym materiałach stosowanych w procesie wytwarzania substancji czynnej/pomocniczej. Dla każdego takiego materiału należy dołączyć następujące informacje: nazwa wytwórcy, gatunek zwierzęcia i tkanki, z których pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie.

W procedurze scentralizowanej informacje te należy włączyć do uaktualnionej tabeli TSE, część A (oraz, w odpowiednich przypadkach, część B).

5. W stosownych przypadkach, dla substancji czynnej: deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który stosuje substancję czynną jako materiał wyjściowy, oraz deklaracja osoby wykwalifikowanej każdego posiadacza pozwolenia na wytwarzanie wymienionego we wniosku, który odpowiada za zwolnienie serii. Deklaracje te powinny zawierać stwierdzenie, że wytwórcy substancji czynnej, o których mowa we wniosku, działają zgodnie ze szczegółowymi wytycznymi dobrej praktyki wytwarzania dla materiałów wyjściowych. Pojedyncze oświadczenie dopuszczalne jest w określonych okolicznościach – zob. uwaga pod zmianą nr B.II.b.1. Wytwarzanie produktów pośrednich wymaga również deklaracji osoby wykwalifikowanej, natomiast w przypadku aktualizacji certyfikatów dla substancji czynnych i półproduktów, deklaracja osoby wykwalifikowanej jest wymagana jedynie wówczas, gdy w porównaniu z poprzednią zarejestrowaną wersją certyfikatu nastąpiła zmiana wykazu miejsc wytwarzania.
  6. Odpowiednie dowody potwierdzające zgodność wody wykorzystywanej w ostatnich etapach syntezy substancji czynnej z odpowiednimi wymogami w zakresie jakości wody wykorzystywanej do celów farmaceutycznych.
-

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

#### Warunki

- Zmiany zostały wprowadzone jedynie dla uzyskania pełnej zgodności z farmakopeą. Wszelkie badania ujęte w specyfikacji muszą odpowiadać standardom zmienionej farmakopei, z wyjątkiem dodatkowych badań uzupełniających.
- Specyfikacje dodatkowe względem farmakopei dla specyficznych właściwości produktu pozostają bez zmian (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna lub np. analiza biologiczna, skupiska).
- Brak istotnych zmian w profilu zanieczyszczeń jakościowych lub ilościowych, o ile specyfikacje nie są zawężane.
- Dodatkowa walidacja nowej lub zmienionej metody farmakopealnej nie jest wymagana.
- Dla ziołowych substancji czynnych: droga wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji oraz stosunek substancja ziołowa – wyciąg (*drug extract ratio* – DER) nie powinny ulec zmianie.

#### Dokumentacja

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

Uwaga: Nie ma potrzeby zgłaszania właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego, jeżeli w dokumentacji dopuszczonych produktów leczniczych są stosowane odniesienia do „aktualnego wydania”.

## B.IV WYROBY MEDYCZNE

B.IV.1 Zmiana dotycząca dozownika lub aplikatora	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Dodanie lub wymiana wyrobu, który nie jest integralną częścią opakowania podstawowego			
1. Wyrób z oznakowaniem CE	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA <sub>IN</sub>
2. Wyrób bez oznakowania CE tylko dla produktów weterynaryjnych		1, 3, 4	IB
3. Urządzenie rozprzestrzeniające do inhalatorów z dozownikiem lub inne urządzenie, które może mieć istotny wpływ na dostarczanie substancji czynnej zawartej w produkcie (np. aerozole)			II
b) Wykreślenie wyrobu	4, 5	1, 5	IA <sub>IN</sub>
c) Dodanie lub wymiana wyrobu, który jest integralną częścią opakowania podstawowego			II

**Warunki**

- Proponowany dozownik lub aplikator musi dokładnie odmierzać wymaganą dawkę danego produktu zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania; powinny być też dostępne wyniki takich badań.
- Nowy wyrób jest kompatybilny z produktem leczniczym.
- Zmiana nie powinna prowadzić do istotnych zmian w informacjach o produkcie.
- Produkt leczniczy może być nadal dokładnie podawany.
- W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych: wyrób nie jest kluczowy dla bezpieczeństwa osoby podającej produkt.
- Wyrób nie jest wykorzystywany do rozpuszczania produktu leczniczego.
- Jeżeli przewiduje się funkcję odmierzania, powinna być ona opatrzona znakiem CE.

**Dokumentacja**

- Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (złożonej, zależnie od przypadku, w formie EU-CTD lub NTA tom 6B dla produktów weterynaryjnych), w tym – w stosownych przypadkach – opis, szczegółowe rysunki i skład materiału wyrobu, a także – w stosownych przypadkach – dostawca oraz zmienione informacje o produkcie.
- Dowód oznakowania CE, a jeżeli przewiduje się funkcję odmierzania dowód oznakowania CE powinien także zawierać czterocyfrowy numer jednostki notyfikowanej.
- Dane wykazujące dokładność, precyzję i kompatybilność wyrobu.
- Próbki nowego wyrobu, w stosownych przypadkach (zob. NTA, Wymagania dotyczące próbek w państwach członkowskich).
- Uzasadnienie wykreślenia wyrobu.

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

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

#### Warunki

- Zmiana nie jest rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania poczynionego podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II), chyba że dokumenty uzasadniające zostały już ocenione i zatwierdzone w ramach innej procedury.
- Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania.
- Każda zmiana powinna mieścić się w aktualnie zatwierdzonych limitach.
- Procedura badania pozostaje bez zmian.
- Żadna nowa metoda badania nie dotyczy nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.

#### Dokumentacja

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

B.IV.3 Zmiana dotycząca procedury badania dozownika lub aplikatora dla weterynaryjnych produktów leczniczych	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania	1, 2	1, 2	IA

b) Inne zmiany w procedurze badania (w tym zastąpienie lub dodanie)	1, 3	1, 2	IA
c) Wykreślenie procedury badania, jeżeli jest już zatwierdzona alternatywna procedura	4	1	IA

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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

**B.V. ZMIANY W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU WYNIKAJĄCE Z INNYCH PROCEDUR REGULACYJNYCH****B.V.a) PMF/VAMF**

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

1. Deklaracja, że certyfikat PMF i raport oceniający mają pełne zastosowanie do zatwierzonego produktu, posiadacz PMF dostarczył posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu certyfikat PMF i raport oceniający oraz dokumentację PMF (przy czym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest jednocześnie posiadaczem PMF), certyfikat PMF i sprawozdanie z oceny zastępują wcześniejszą dokumentację PMF dla tego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.



2. Certyfikat PMF oraz raport oceniający.
3. Oświadczenie eksperta zawierające wszystkie zmiany wprowadzone w PMF posiadającym certyfikat oraz ocenę ich ewentualnego wpływu na produkty końcowe, w tym oceny specyficznego ryzyka dla produktu.
4. W formularzu wniosku w sprawie zmian należy wyraźnie wymienić „aktualny” oraz „proponowany” certyfikat PMF EMA (nr kodu) w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. W stosownych przypadkach, w formularzu wniosku w sprawie zmian należy wyraźnie wymienić także wszystkie inne PMF, do których odnosi się produkt leczniczy, nawet jeżeli nie są one przedmiotem wniosku.

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

#### Warunki

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

#### Dokumentacja

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

#### B.V.b) Przekazanie sprawy

B.V.b.1 Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości w celu wdrożenia wyniku unijnej procedury przekazania sprawy	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana stanowi wdrożenie wyniku przekazania sprawy	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Harmonizacja dokumentacji dotyczącej jakości nie była częścią przekazania sprawy, a uaktualnienie ma na celu harmonizację			II

**Warunki**

1. Wynik nie wymaga dalszej oceny

**Dokumentacja**

1. Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do danej decyzji Komisji.
2. Zmiany wprowadzone w trakcie procedury przekazania sprawy powinny być wyraźnie wskazane we wniosku.

**C. ZMIANY DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA, SKUTECZNOŚCI, NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII****C.I. PRODUKTY LECZNICZE STOSOWANE U LUDZI I WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE**

C.I.1 Zmiana(-y) dotycząca(-e) charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania w celu wdrożenia wyniku unijnej procedury przekazania sprawy	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Produkt leczniczy jest objęty zdefiniowanym zakresem procedury	1	1, 2, 3	IA <sub>IN</sub>
b) Produkt leczniczy nie jest objęty zdefiniowanym zakresem procedury, ale zmiana(-y) powoduje(-ą) wdrożenie wyniku procedury, a posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie złożył żadnych dodatkowych danych		1, 2, 3	IB
c) Produkt leczniczy nie jest objęty zdefiniowanym zakresem procedury, ale zmiana(-y) powoduje(-ą) wdrożenie wyniku procedury, przy czym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu złożył dodatkowe dane		1, 3	II

**Warunki**

1. Zmiany stanowią wdrożenie wymaganego przez organy brzmienia i nie wymagają przedstawienia dodatkowych informacji lub dalszej oceny.

**Dokumentacja**

1. Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odpowiednio odniesienie do właściwej decyzji Komisji lub porozumienia Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznawania i zdecentralizowanej (produkty stosowane u ludzi) wraz z charakterystyką produktu leczniczego, oznakowaniem lub ulotką dołączaną do opakowania.
2. Deklaracja, że proponowana charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie i ulotka dołączana do opakowania są identyczne w zakresie odpowiednich sekcji z charakterystyką, oznakowaniem i ulotką załączonymi odpowiednio do decyzji Komisji lub do porozumienia Grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznawania i zdecentralizowanej (produkty stosowane u ludzi).
3. Zmienne informacje o produkcie.

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

**Dokumentacja**

1. Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączony jest wniosek EMA/właściwego organu krajowego, w stosownych przypadkach.
2. Zmienione informacje o produkcie.

C.I.3 Zmiana(-y) dotycząca(-e) charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania produktów leczniczych stosowanych u ludzi w celu wdrożenia wyniku procedury dotyczącej okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) lub badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia (PASS), lub wyniku oceny przeprowadzonej przez właściwy organ zgodnie z art. 45 lub 46 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wdrożenie brzmienia zatwierdzonego przez właściwy organ	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Wdrożenie zmiany, która wymaga dalszego poparcia nowymi dodatkowymi danymi, złożonymi przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu		2	II

**Warunki**

1. Zmiany stanowią wdrożenie wymaganego przez właściwy organ brzmienia i nie wymagają przedstawienia dodatkowych informacji lub dalszej oceny.

**Dokumentacja**

1. Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do porozumienia/oceny właściwego organu.
2. Zmienione informacje o produkcie.

C.I.4 Zmiana(-y) dotycząca(-e) charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania wynikająca z nowych danych dotyczących jakości, badań przedklinicznych, klinicznych lub nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II

Uwaga: Zmiana ta nie ma zastosowania, jeżeli przedłożono nowe dane w związku ze zmianą C.I.13. W takim wypadku, zmiana dotycząca charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania objęta jest zmianą C.I.13.

C.I.5 Zmiana dotycząca statusu prawnego produktu leczniczego w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu w drodze procedury scentralizowanej	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Dla generycznych/hybrydowych/biopodobnych produktów leczniczych w następstwie zatwierdzonej zmiany statusu prawnego referencyjnego produktu leczniczego		1, 2	IB
b) Wszystkie pozostałe zmiany statusu prawnego			II

**Dokumentacja**

1. Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączony jest dowód zatwierdzenia zmiany statusu prawnego (np. odniesienie do danej decyzji Komisji).
2. Zmienione informacje o produkcie.

Uwaga: Dla produktów dopuszczonych do obrotu na rynku krajowym, zarejestrowanych w drodze procedury wzajemnego uznawania/zdecentralizowanej, zmiana statusu prawnego odbywa się na poziomie krajowym (nie poprzez zmianę w drodze procedury wzajemnego uznawania).

C.I.6 Zmiana dotycząca wskazań leczniczych	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Dodanie nowego wskazania leczniczego lub modyfikacja zatwierdzonego wskazania			II
b) Wykreślenie wskazania leczniczego			IB

Uwaga: Jeżeli zmiana ma miejsce w kontekście wdrażania rezultatów procedury przekazania sprawy lub w przypadku produktu generycznego/hybrydowego/biopodobnego taka sama zmiana została dokonana w odniesieniu do produktu referencyjnego, zastosowanie mają, odpowiednio, pkt C.I.1 oraz C.I.2.

C.I.7 Wykreślenie:	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) postaci farmaceutycznej		1, 2	IB
b) mocy		1, 2	IB

#### Dokumentacja

1. Deklaracja, że pozostałe rodzaje opakowania produktu są dostosowane do instrukcji dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.
2. Zmienione informacje o produkcie.

Uwaga: Jeżeli dla danej postaci farmaceutycznej lub mocy uzyskano pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odrębne od pozwolenia dla innych postaci farmaceutycznych lub mocy, wykreślenie tej pierwszej nie jest zmianą, lecz wycofaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

C.I.8 Wprowadzenie streszczenia systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi lub wprowadzenie zmian do takiego streszczenia (*)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wprowadzenie streszczenia systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii (QPPV), w tym danych teleadresowych, lub zmiany lokalizacji głównego zbioru danych na temat systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PSMF)		1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Dokumentacja

1. Odpowiednio, streszczenie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub aktualizacja odpowiednich elementów:
  - dowód, że wnioskodawca dysponuje osobą wykwalifikowaną odpowiedzialną za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i podpisane przez wnioskodawcę oświadczenie, że posiada niezbędne środki do wypełnienia swoich zadań i odpowiedzialności wymienionych w Tytule IX dyrektywy 2001/83/WE,
  - dane teleadresowe QPPV, państwo członkowskie, którego jest rezydentem i w którym wypełnia swoje zadania,
  - lokalizacja PSMF
2. Numer PSMF, jeżeli jest dostępny

Uwaga: Ta zmiana obejmuje wprowadzenie PSMF, niezależnie od tego czy dokumentacja techniczna pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zawiera szczegółowy opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (DDPS).

Od momentu, gdy działa baza danych, o której mowa w art. 57, dane dotyczące QPPV, w tym dane teleadresowe (numery telefonu i faksu, adres pocztowy i elektroniczny) oraz dane dotyczące lokalizacji PSMF (ulica, miejscowość, kod pocztowy, państwo) mogą być aktualizowane tylko z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57 (bez potrzeby wprowadzania zmiany).

Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykorzystuje możliwość aktualizowania powyższych informacji z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57, musi on wskazać w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, że aktualne informacje dotyczące tych jednostek znajdują się w bazie danych.

(\*) W odniesieniu do wprowadzenia nowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie weterynaryjnych produktów leczniczych zob. C.II.7.

C.I.9 Zmiana(-y) w istniejącym systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujętym w szczegółowym opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (DDPS).	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Zmiana osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub jej danych teleadresowych, lub procedury zastępowania	1	1	IA <sub>IN</sub>
b) Zmiana(-y) bazy danych dotyczącej bezpieczeństwa lub głównych warunków umowy w zakresie wypełniania zobowiązań wynikających z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub zmiana zakładu, w którym prowadzone są działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	1, 2, 3	1	IA <sub>IN</sub>
c) Inne zmiany w DDPS, które nie mają wpływu na funkcjonowanie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (np. zmiana głównego miejsca przechowywania/archiwizacji, zmiany administracyjne)	1	1	IA
d) Zmiana(-y) w DDPS w następstwie oceny tego samego DDPS w odniesieniu do innego produktu leczniczego tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	4	1, 2	IA <sub>IN</sub>

#### Warunki

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

#### Dokumentacja

1. Najnowsza wersja DDPS oraz – w stosownych przypadkach – najnowsza wersja uzupełnienia dotyczącego danego produktu. Obejmuje to zmiany dotyczące osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii: a) skrócony życiorys nowej osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii; b) dowód rejestracji osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii w systemie EudraVigilance; oraz c) nowe oświadczenie posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczące ich dostępności oraz środków powiadamiania o reakcjach niepożądanych, podpisane przez nową osobę wykwalifikowaną oraz posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i odzwierciedlające wszystkie inne istotne zmiany, np. schematu organizacyjnego.

Jeżeli QPPV lub jej dane teleadresowe nie zostały pierwotnie włączone do DDPS lub DDPS nie istnieje, złożenie zmienionej wersji DDPS nie jest wymagane, a należy dostarczyć jedynie formularz wniosku.

2. Odniesienie do wniosku/procedury oraz produktu, w odniesieniu do których zostały zaakceptowane zmiany.

Uwaga: C.I.9 obejmuje zmiany do istniejącego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: 1) dotyczące weterynaryjnych produktów leczniczych; 2) dotyczące produktów leczniczych stosowanych u ludzi, które nie zostały jeszcze włączone do PSMF.

Uwaga dotycząca a): Od momentu, gdy działa baza danych, o której mowa w art. 57, dane dotyczące QPPV, w tym dane teleadresowe (numery telefonu i faksu, adres pocztowy i elektroniczny) mogą być aktualizowane tylko z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57 (bez potrzeby wprowadzania zmiany). Jeżeli posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wykorzystuje możliwość aktualizowania tych informacji z wykorzystaniem bazy danych, o której mowa w art. 57, musi on wskazać w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, że aktualne informacje dotyczące tych jednostek znajdują się w bazie danych.

Uwaga dotycząca d): Ocena DDPS złożonego jako część wniosku o nowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu/rozszerzenie pozwolenia/zmianę pozwolenia może doprowadzić do zmian w tym DDPS na żądanie właściwego organu krajowego/EMA. W takim przypadku takie same zmiany można wprowadzić w DDPS w pozostałych pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poprzez złożenie (zgrupowanych) zmian typu IA<sub>IN</sub>.



C.I.10 Zmiana częstotliwości lub daty składania okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

- Zmiana częstotliwości lub daty składania okresowych raportów o bezpieczeństwie została uzgodniona przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi/Grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznawania i zdecentralizowanej (produkty stosowane u ludzi)/właściwy organ krajowy

**Dokumentacja**

- Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odesłanie do zezwolenia właściwego organu (w przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przyznanych w ramach procedury scentralizowanej – Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi).
- Zmieniona częstotliwość lub data składania okresowych raportów o bezpieczeństwie (w przypadku pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przyznanych w ramach procedury scentralizowanej należy przedłożyć wszystkie załączniki, w tym zmieniony załącznik II).

*Uwaga:* Zmiana ma zastosowanie, gdy cykl składania okresowych raportów o bezpieczeństwie jest określony w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w inny sposób niż poprzez wykaz unijnych dat odniesienia i gdy wymagane jest składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie.

C.I.11 Wprowadzenie zmiany do obowiązków i warunków zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w tym do planu zarządzania ryzykiem	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Wdrożenie brzmienia zatwierdzonego przez właściwy organ	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>
b) Wdrożenie zmiany (zmian), która(-e) wymaga(-ją) wymaga(-ją) dalszego poparcia nowymi dodatkowymi danymi, złożonymi przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, gdy wymagana jest istotna ocena przeprowadzona przez właściwy organ (*)			II

**Warunki**

- Zmiany stanowią wdrożenie wymaganego przez organy działania i nie wymagają przedstawienia dodatkowych informacji lub dalszej oceny.

**Dokumentacja**

- Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do odpowiedniej decyzji właściwego organu.
- Uaktualnienie stosownych sekcji dokumentacji.

*Uwaga:* Zmiana ta obejmuje sytuację, gdy jedyna wprowadzona zmiana dotyczy obowiązków lub warunków zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w tym w planie zarządzania ryzykiem, i obowiązków lub warunków zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach oraz warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(\*) Wprowadzenie planu zarządzania ryzykiem na wniosek właściwego organu zawsze wymaga istotnej oceny.

C.I.12 Włączenie lub wykreślenie czarnego symbolu oraz objaśnienia dla produktu leczniczego znajdującego się w wykazie produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

- Produkt leczniczy został odpowiednio włączony do wykazu produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu lub z niego wykreślony.

**Dokumentacja**

1. Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączone jest odniesienie do wykazu produktów leczniczych podlegających dodatkowemu monitorowaniu
2. Zmienione informacje o produkcie.

*Uwaga:* Zmiana dotyczy sytuacji, w której włączenie lub wykreślenie czarnego symbolu oraz objaśnienia nie jest dokonywane jako element innej procedury regulacyjnej (np. odnowienia lub zmiany procedury wpływającej na informacje o produkcie).

<b>C.I.13 Inne zmiany nieujęte w pozostałych częściach niniejszego załącznika, które obejmują przedkładanie analiz właściwemu organowi (*)</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Rodzaj procedury</b>
			<b>II</b>

*Uwaga:* W przypadkach gdy ocena właściwego organu prowadzi do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania, modyfikacje zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania lub ulotki dołączanej do opakowania są objęte zmianą.

Włączenie oświadczenia o zgodności, o którym mowa w art. 28 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 1901/2006, jest także objęte tą zmianą (pod warunkiem spełnienia wymogów rozporządzenia (WE) nr 1901/2006).

(\*) Zmiana ta nie ma zastosowania do zmian, które mogą być zakwalifikowane jako zmiany typu IB w drodze domniemania w ramach jakiegokolwiek innej sekcji tego załącznika.

**C.II WETERYNARYJNE PRODUKTY LECZNICZE – ZMIANY SZCZEGÓŁOWE**

<b>C.II.1 Zmiany dotyczące zmiany lub dodania gatunku zwierząt, od których lub z których nie pozyskuje się żywności</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Rodzaj procedury</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.2 Wykreślenie gatunku zwierząt, od których lub z których pozyskuje się żywność lub zwierząt, od których lub z których nie pozyskuje się żywności</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Rodzaj procedury</b>
a) Wykreślenie wynikające ze względów bezpieczeństwa			<b>II</b>
b) Wykreślenie niewynikające ze względów bezpieczeństwa		<b>1, 2</b>	<b>IB</b>

**Dokumentacja**

1. Uzasadnienie wykreślenia gatunku docelowego.
2. Zmienione informacje o produkcie.

<b>C.II.3 Zmiany okresu karencji dla weterynaryjnego produktu leczniczego</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Rodzaj procedury</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.4 Zmiany dotyczące zastąpienia lub dodania serotypu, szczepu, antygeny lub połączenia serotypów, szczepów lub antygenów dla szczepionki weterynaryjnej przeciwko ptasiej grypie, pryszczycy lub chorobie niebieskiego języka</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Rodzaj procedury</b>
			<b>II</b>
<b>C.II.5 Zmiany dotyczące zastąpienia szczepu dla szczepionki weterynaryjnej przeciwko grypie koni</b>	<b>Warunki, które należy spełnić</b>	<b>Dokumentacja, którą należy złożyć</b>	<b>Rodzaj procedury</b>
			<b>II</b>

C.II.6 Zmiany w oznakowaniu lub ulotce dołączanej do opakowania niezwiązane z właściwościami produktu leczniczego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Dane administracyjne dotyczące przedstawiciela posiadacza		1	IA <sub>IN</sub>
b) Pozostałe zmiany		1	IB

**Dokumentacja**

- Zmienione informacje o produkcie.

C.II.7 Wprowadzenie nowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) który nie został oceniony przez właściwy organ krajowy/EMA w odniesieniu do innego produktu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu			II
b) który został oceniony przez właściwy organ krajowy/EMA w odniesieniu do innego produktu tego samego posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (*)		1, 2	IB

**Dokumentacja**

- Szczegółowy opis nowego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (DDPS).
- Odniesienie do wniosku/procedury i produktu, w odniesieniu do których DDPS został wcześniej oceniony.

(\*) Uwaga: Zmiana ta obejmuje sytuacje, kiedy możliwość zastosowania już ocenionego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii musi zostać oceniona dla danych nowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu (np. w momencie przenoszenia pozwolenia).

C.II.8 Zmiana częstotliwości lub daty składania okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

- Zmiany częstotliwości lub daty składania (PSUR) zostały uzgodnione przez właściwy organ.

**Dokumentacja**

- Do pisma przewodniego wniosku o zmianę dołączona jest odpowiednia decyzja właściwego organu.

**D. PMF/VAMF**

D.1 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu posiadacza certyfikatu VAMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

- Posiadacz certyfikatu VAMF pozostaje tą samą osobą prawną.

**Dokumentacja**

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

D.2 Zmiana dotycząca nazwy lub adresu posiadacza certyfikatu PMF	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA <sub>IN</sub>

**Warunki**

1. Posiadacz certyfikatu PMF pozostaje tą samą osobą prawną.

**Dokumentacja**

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

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

**Dokumentacja**

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

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

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

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

**Dokumentacja**

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

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

**Warunki**

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

**Dokumentacja**

1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.

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

**Dokumentacja**

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

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

**Dokumentacja**

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

D.11 Wykreślenie placówki służby krwi lub ośrodka, w którym przechowuje się osocze	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA
<p><b>Warunki</b></p> <p>1. Powód wykreślenia nie powinien być związany z kwestią GMP.</p>			
<p><b>Dokumentacja</b></p> <p>1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.</p>			
D.12 Wymiana lub dodanie organizacji uczestniczącej w transporcie osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1	IB
<p><b>Dokumentacja</b></p> <p>1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym wykaz wszystkich placówek służby krwi korzystających z usług danej organizacji transportowej, skrócony opis obowiązującego systemu gwarantującego, że transport odbywa się w odpowiednich warunkach (czas, temperatura, zgodność z GMP) oraz potwierdzenie, że warunki transportu zostały zwalidowane.</p>			
D.13 Wykreślenie organizacji uczestniczącej w transporcie osocza	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA
<p><b>Warunki</b></p> <p>1. Powód wykreślenia nie powinien być związany z kwestią GMP.</p>			
<p><b>Dokumentacja</b></p> <p>1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF.</p>			
D.14 Dodanie zestawu do badań posiadającego oznakowanie CE dla celów badania oddawanej krwi jednostkowej jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1, 2	IA
<p><b>Warunki</b></p> <p>1. Nowy zestaw do badań posiada oznakowanie CE.</p>			
<p><b>Dokumentacja</b></p> <p>1. Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany.</p> <p>2. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z „Wytycznymi w sprawie wymogów dotyczących danych naukowych dla PMF”.</p>			
D.15 Dodanie zestawu do badań nieposiadającego oznakowania CE dla celów badania oddawanej krwi jednostkowej jako nowego zestawu lub zestawu zastępującego istniejący	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Nowy zestaw do badań nie został wcześniej zatwierdzony w PMF dla żadnej placówki służby krwi do celów badania krwi			II
b) Nowy zestaw do badań został zatwierdzony w PMF dla innej placówki służby krwi do celów badania krwi		1, 2	IA



**Dokumentacja**

1. Wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw jest aktualnie używany, oraz wykaz ośrodków badania, gdzie zestaw będzie używany.
2. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym uaktualnione informacje dotyczące badania zgodnie z „Wytycznymi dotyczącymi wymogów dla danych naukowych dla PMF”.

D.16 Zmiana zestawu/metody stosowanych do badania puli krwi/osocza (przeciwciało, antygen lub test NAT)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
D.17 Wprowadzenie lub rozszerzenie procedury zatrzymania	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
	1	1	IA

**Warunki**

1. Procedura zatrzymania jest bardziej rygorystyczna (np. zwolnienie dopiero po ponownym przebadaniu dawców).

**Dokumentacja**

1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF, w tym uzasadnienie wprowadzenia lub wydłużenia okresu kwarantanny, wyboru miejsca odbywania kwarantanny oraz, w przypadku zmian w procedurze, schemat decyzyjny obejmujący nowe warunki.

D.18 Wykreślenie okresu kwarantanny lub jego skrócenie	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1	IB

**Dokumentacja**

1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF.

D.19 Zastąpienie lub dodanie pojemników na krew (np. torebek, butelek)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Nowe pojemniki na krew posiadają oznakowanie CE	1, 2	1	IA
b) Nowe pojemniki na krew nie posiadają oznakowania CE			II

**Warunki**

1. Pojemnik posiada oznakowanie CE.
2. Kryteria jakości krwi w pojemniku pozostają bez zmian.

**Dokumentacja**

1. Uaktualnione stosowne sekcje i załączniki dokumentacji PMF, w tym nazwa pojemnika, wytwórca, specyfikacja roztworu antykoagulantu, potwierdzenie oznakowania CE oraz nazwy placówek służby krwi, w których pojemnik jest używany.

D.20 Zmiana dotycząca przechowywania/transportu	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
a) Warunki przechowywania lub transportu	1	1	IA
b) Maksymalny okres przechowywania osocza	1, 2	1	IA

**Warunki**

1. Zmiana powinna zastrzegać warunki i być zgodna z wymogami Farmakopei Europejskiej dotyczącymi osocza ludzkiego do frakcjonowania.
2. Maksymalny okres przechowywania jest krótszy niż poprzedni.

**Dokumentacja**

1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF, w tym szczegółowy opis nowych warunków, potwierdzenie walidacji warunków przechowywania/transportu oraz nazwy placówek służby krwi, których dotyczy zmiana (w odpowiednich przypadkach).

D.21 Wprowadzenie badania na obecność markerów wirusowych, jeżeli wprowadzenie to będzie miało istotny wpływ na ocenę ryzyka wirusologicznego	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II
D.22 Zmiana dotycząca preparatyki puli osocza (np. metoda wytwarzania, wielkość puli, przechowywanie próbek puli osocza)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
		1	IB

**Dokumentacja**

1. Uaktualnione stosowne sekcje dokumentacji PMF.

D.23 Zmiana dotycząca środków, które należałyby podjąć w przypadku retrospektywnego wykrycia, że dawca powinien być zostać wykluczony (procedura kontroli retrospektywnej)	Warunki, które należy spełnić	Dokumentacja, którą należy złożyć	Rodzaj procedury
			II