

32003R1085

L 159/24

DZIENNIK URZĘDOWY UNII EUROPEJSKIEJ

27.6.2003

**ROZPORZĄDZENIE KOMISJI (WE) NR 1085/2003****z dnia 3 czerwca 2003 r.****dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych wchodzących w zakres rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający Wspólnotę Europejską,

uwzględniając rozporządzenie Rady (EWG) nr 2309/93 z dnia 22 lipca 1993 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych <sup>(1)</sup>, zmienione rozporządzeniem Komisji (WE) nr 649/98 <sup>(2)</sup>, w szczególności jego art. 15 ust. 4 i art. 37 ust. 4,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) W świetle praktycznego doświadczenia w stosowaniu rozporządzenia Komisji (WE) nr 542/95 z dnia 10 marca 1995 r. dotyczącego badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wchodzących w zakres rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 <sup>(3)</sup>, zmienionego rozporządzeniem (WE) nr 1069/98 <sup>(4)</sup>, właściwym jest uproszczenie procedur różniących warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

(2) Ze względu na techniczne dostosowanie załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi <sup>(5)</sup>, właściwym jest wprowadzenie przepisów tego rozporządzenia w sprawie zmian odnoszących się do wzorcowych dokumentacji dotyczących plazmy i wzorcowych dokumentacji dotyczących szczepionek antygenów.

(3) Dlatego też niektóre procedury ustanowione w rozporządzeniu (WE) nr 542/95 powinny być dostosowane, jednakże bez odejścia od zasad ogólnych na jakich oparte są te procedury.

(4) Właściwym jest wprowadzenie uproszczonej i szybkiej procedury zgłoszenia dla umożliwienia wprowadzania niektórych niewielkich zmian, nie oddziałujących na zatwierdzoną jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność produktu, bez wcześniejszej oceny przez Europejską Agencję ds. Oceny Produktów Leczniczych (zwaną dalej „Agencją”). Jednakże dla innych rodzajów niewielkich zmian ocena przedłożonej dokumentacji przez Agencję powinna być w dalszym ciągu wymagana.

(5) Różne rodzaje niewielkich zmian zostaną sklasyfikowane zgodnie z warunkami, które mają być spełnione w celu ustalenia procedury jaka ma być do nich stosowana; w szczególności konieczne jest podanie precyzyjnej definicji rodzaju niewielkich zmian, dla których wcześniejsza ocena nie jest konieczna.

(6) Konieczne jest wyjaśnienie definicji „rozszerzenia” pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jakkolwiek w dalszym ciągu powinno być możliwe przedkładanie oddzielnego, pełnego wniosku, wraz ze streszczeniem charakterystyki produktu, o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, który został już dopuszczony pod inną nazwą.

(7) Właściwym jest upoważnienie Agencji do skrócenia okresu oceny w przypadkach pilnych lub przedłużenia go w przypadku istotnych zmian obejmujących znaczące zmiany.

(8) Koniecznym jest uproszczenie procedur administracyjnych dla niewielkich zmian dotyczących aktualizacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu poprzez upoważnienie Komisji do grupowania tych aktualizacji w jednej decyzji wydawanej co sześć miesięcy.

(9) Należy sprecyzować ramy czasowe dla procedur jakie mają być stosowane w sytuacji, gdy Komisja nałoży pilne ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1.

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 88 z 24.3.1998, str. 7.

<sup>(3)</sup> Dz.U. L 55 z 11.3.1995, str. 15.

<sup>(4)</sup> Dz.U. L 153 z 27.5.1998, str. 11.

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

- (10) Powinny zostać wprowadzone dalsze wyjaśnienia w zakresie zmian etykietowania, ulotki/wkładki do opakowania lub streszczenia charakterystyki produktu; jednakże procedury ustanowione w niniejszym rozporządzeniu nie powinny być stosowane do zmian w etykietowaniu lub w odniesieniu do ulotek/wkładek do opakowania, które nie wynikają ze zmian w streszczeniu charakterystyki produktu.
- (11) Dla jasności, właściwym jest zastąpienie rozporządzenia (WE) nr 542/95.
- (11) Przepisy niniejszego rozporządzenia są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi oraz Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

#### Artykuł 1

##### Przedmiot

- Niniejsze rozporządzenie ustanawia procedurę analizy wniosków o zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydanego zgodnie z rozporządzeniem (EWG) nr 2309/93.
- Niniejsze rozporządzenie stosuje się również dla analizy wniosków o zmiany w warunkach wzorcowych dokumentacji dotyczących plazmy i wzorcowych dokumentacji dotyczących szczepionek antygenów, określonych w załączniku I do dyrektywy 2001/83/WE.

#### Artykuł 2

##### Zakres

Niniejsze rozporządzenie nie stosuje się do:

- rozszerzeń pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które spełniają warunki wymienione w załączniku II do niniejszego rozporządzenia;
- przeniesienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na nowego posiadacza;
- zmian maksymalnego limitu pozostałości zdefiniowanego w art. 1 ust. 1 lit. b) rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90 <sup>(1)</sup>.

Rozszerzenie określone w akapicie pierwszym lit. a) jest oceniane zgodnie z procedurami ustanowionymi w art. 6–10 i art. 28–32 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93 dotyczącego, odpowiednio, produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 224 z 18.8.1990, str. 1.

#### Artykuł 3

##### Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

- „zmiana w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu” oznacza zmianę w treści dokumentów określonych w art. 6 ust. 1 i 2 lub art. 28 ust. 1 i 2 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93 w stosunku do stanu jaki istniał w momencie podejmowania decyzji w sprawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zgodnie z art. 10 lub 32 tego rozporządzenia lub po zatwierdzeniu wszelkich poprzednich zmian;
- „niewielka zmiana” typu IA lub typu IB oznacza zmiany wymienione w załączniku I spełniające warunki tam określone;
- „istotna zmiana” typu II oznacza zmianę, której nie można uznać za niewielką zmianę lub rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;
- „pilne ograniczenia wynikające z bezpieczeństwa” oznacza przejściowe zmiany, wynikające z nowych informacji mających znaczenie dla bezpiecznego stosowania produktu leczniczego, będących konsekwencją informacji o produkcie dotyczących w szczególności jednego lub więcej punktów w streszczeniu charakterystyki produktu: wskazania, dawkowanie, przeciwwskazania, ostrzeżenia, gatunki docelowe i okresy wycofywania.

#### Artykuł 4

##### Procedura powiadamiania o mniejszych zmianach typu IA

- W odniesieniu do niewielkich zmian typu IA, posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zwany dalej „posiadaczem”) przedkłada Agencji zgłoszenie załączając:
  - wszystkie konieczne dokumenty, włączając w to dokumenty zmienione w wyniku wprowadzenia zmian;
  - odpowiednią opłatę przewidzianą w rozporządzeniu Rady (WE) nr 297/95 <sup>(2)</sup>.
- Zgłoszenie dotyczy jedynie jednej zmiany typu IA. Jeżeli kilka zmian typu IA ma być dokonanych w warunkach pojedynczego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, to dołącza się oddzielne zgłoszenie w odniesieniu do każdej zmiany typu IA, której dotyczy wniosek; każde takie zgłoszenie musi także zawierać odniesienie do innych zgłoszeń.
- Na zasadzie odstępstwa od ust. 2, gdy zmiana typu IA w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu prowadzi do następujących zmian typu IA, pojedyncze zgłoszenie może obejmować wszystkie takie zmiany następcze. To pojedyncze zgłoszenie musi zawierać opis zależności między tymi następczymi zmianami typu IA.
- Jeżeli zmiana wymaga następczej korekty streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania i ulotek/wkładek do opakowania, to działania te są traktowane jako część tej zmiany.

<sup>(2)</sup> Dz.U. L 35 z 15.2.1995, str. 1.

5. Jeżeli zgłoszenie spełnia wymagania określone w ust. 1–4, wówczas Agencja potwierdza, w ciągu 14 dni od otrzymania zgłoszenia, ważność tego zgłoszenia i informuje o tym posiadacza.

Agencja, gdzie sytuacja tego wymaga, rozpowszechnia zmienione dokumenty określone w art. 3 ust. 1.

Komisja, w miarę potrzeby i w oparciu o propozycje przygotowane przez Agencję, aktualizuje co sześć miesięcy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie art. 10 lub 32 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

Uaktualnione pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest notyfikowane posiadaczowi przez Komisję.

W razie potrzeby, wspólnotowy rejestr produktów leczniczych przewidziany w art. 12 i 34 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93 jest uaktualniony.

#### Artykuł 5

##### **Procedura powiadamiania o mniejszych zmianach typu IB**

1. W odniesieniu do niewielkich zmian typu IB, posiadacz przedkłada Agencji zgłoszenie, załączając:

- a) wszystkie konieczne dokumenty potwierdzające spełnienie warunków ustanowionych w załącznik I dla wnioskowanej zmiany, włączając w to dokumenty zmienione w wyniku wniosku;
- b) odpowiednią opłatę przewidzianą w rozporządzeniu (WE) nr 297/95.

2. Zgłoszenie może dotyczyć jedynie jednej zmiany typu IB. Jeżeli kilka zmian typu IB ma być dokonane w warunkach pojedynczego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, to dołącza się oddzielne zgłoszenie w odniesieniu do każdej zmiany typu IB, której dotyczy wniosek; każde takie zgłoszenie musi także zawierać odniesienie do innych zgłoszeń.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2, gdy zmiana typu IB w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu prowadzi do następujących zmian typu IA lub IB, pojedyncze zgłoszenie typu IB może obejmować wszystkie takie zmiany następcze. To pojedyncze zgłoszenie musi zawierać opis zależności między tymi następującymi zmianami typu I.

4. Jeżeli zmiana wymaga następczej korekty streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania i ulotek/wkładek do opakowania, to działania te są traktowane jako część tej zmiany.

5. Jeżeli zgłoszenie spełnia wymagania określone w ust. 1–4, Agencja potwierdza otrzymanie ważnego zgłoszenia i uruchamia procedurę określoną w ust. 6–10.

6. Jeżeli w ciągu 30 dni od daty potwierdzenia otrzymania ważnego zgłoszenia Agencja nie wysłała do posiadacza swej opinii przewidzianej w ust. 8, zmianę o którą występował uważa się za przyjętą.

Agencja informuje o tym posiadacza.

Agencja, gdzie sytuacja tego wymaga, rozpowszechnia zmienione dokumenty określone w art. 3 ust. 1.

7. Komisja, w miarę potrzeby i w oparciu o propozycje przygotowane przez Agencję, aktualizuje co sześć miesięcy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie art. 10 lub 32 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

Uaktualnione pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest notyfikowane posiadaczowi przez Komisję.

W razie potrzeby, wspólnotowy rejestr produktów leczniczych przewidziany w art. 12 i 34 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93 jest uaktualniony.

8. Jeżeli Agencja uważa, że zgłoszenie nie może być przyjęte, wówczas Agencja informuje – w okresie czasu określonym w ust. 6, posiadacza który przedłożył zgłoszenie, podając przyczyny na jakich oparta jest jej opinia.

9. W ciągu 30 dni od otrzymania opinii określonej w ust. 8, posiadacz może zmienić zgłoszenie w taki sposób, aby uwzględnić przyczyny wymienione w opinii Komisji. W takim przypadku przepisy określone w ust. 6 i 7 odnoszą się do zmienionego zgłoszenia.

10. Jeżeli posiadacz nie zmieni zgłoszenia, to zgłoszenie uważa się za odrzucone. Agencja informuje o tym posiadacza.

#### Artykuł 6

##### **Procedura zatwierdzania istotnych zmian typu II**

1. W odniesieniu do istotnych zmian typu II, posiadacz przedkłada Agencji wniosek załączając:

- a) istotne dane szczegółowe i dokumenty uzupełniające określone w art. 3 ust. 1;
- b) uzupełniające dane odnoszące się do wnioskowanej zmiany;
- c) wszystkie dokumenty, w których wprowadzono zmiany w wyniku wniosku;

d) uzupełnienia lub aktualizację istniejącego sprawozdania/przeglądu/streszczeń ekspertów uwzględniające wnioskowaną zmianę;

e) odpowiednią opłatę przewidzianą w rozporządzeniu (WE) nr 297/95.

2. Zgłoszenie może dotyczyć jedynie jednej zmiany typu II. Jeżeli kilka zmian typu II ma być dokonanych w pojedynczym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, to dołącza się oddzielne zgłoszenie w odniesieniu do każdej wnioskowanej zmiany typu II, której dotyczy wniosek; każda takie zgłoszenie musi także zawierać odniesienie do innych zgłoszeń.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2, gdy zmiana typu II prowadzi do następczych zmian, jedno zgłoszenie może obejmować wszystkie takie zmiany następcze. To pojedyncze zgłoszenie zawiera opis zależności między tymi następczymi zmianami.

4. Jeżeli zmiana wymaga następczej korekty streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania i ulotek/wkładek do opakowania, to działania te są traktowane jako część tej zmiany.

5. Jeżeli zgłoszenie spełnia wymagania określone w ust. 1–4, Agencja potwierdza otrzymanie ważnego zgłoszenia i uruchamia procedurę określoną w ust. 6–11.

6. Właściwy Komitet Agencji przedstawia swą opinię w ciągu 60 dni od rozpoczęcia procedury.

Okres ten może być skrócony po uwzględnieniu pilności zagadnienia, szczególnie w przypadkach dotyczących bezpieczeństwa.

Okres ten może być przedłużony do 90 dni dla zmian dotyczących zmian lub rozszerzeń wskazań terapeutycznych.

Okres ten może być przedłużony do 90 dni dla zróżnicowań dotyczących zmian zróżnicowań lub rozszerzeń na gatunki docelowe nie przeznaczone do produkcji żywności.

7. W okresie czasu ustanowionym w ust. 6, właściwy Komitet może wystąpić do posiadacza z żądaniem dostarczenia dodatkowych informacji w terminie ustalonym przez ten Komitet. Procedura zostaje zawieszona do czasu otrzymania dodatkowych informacji. W takim przypadku okres ustanowiony w ust. 6 może być przedłużony o dalszy okres ustalony przez ten Komitet.

8. Gdy właściwy Komitet przedłoży opinię, Agencja niezwłocznie informuje posiadacza i Komisję i wysyła do Komisji, w miarę

potrzeb, zmiany jakie mają być wprowadzone do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, załączając dokumenty określone w art. 9 ust. 3 i art. 31 ust. 3 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

9. Artykuł 9 ust. 1 i 2 lub art. 31 ust. 1 i 2 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93 stosują się do opinii przyjętej przez właściwy Komitet.

10. Komisja, w miarę potrzeby i w oparciu o propozycje przygotowane przez Agencję, aktualizuje pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie art. 10 lub 32 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

Decyzje dotyczące zmian odnoszących się do kwestii bezpieczeństwa są wykonywane w ramach czasowych uzgodnionych między posiadaczem a Komisją.

Zmienione pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest notyfikowane posiadaczowi przez Komisję.

11. W razie potrzeby, wspólnotowy rejestr produktów leczniczych przewidziany w art. 12 i 34 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93 jest uaktualniony.

## Artykuł 7

### Szczepionki przeciwko grypie ludzkiej

1. W odniesieniu do zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla szczepionek przeciwko grypie ludzkiej, stosuje się procedurę wymienioną w ust. 2–6.

2. W ciągu 45 dni od daty otrzymania ważnego wniosku, Agencja wyda swą opinię, opartą na sprawozdaniu z oceny, dotyczącą dokumentów odnoszących się do jakości określonych w module 3 załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE.

3. W okresie ustanowionym w ust. 2, Agencja może zażądać od posiadacza dostarczenia dodatkowych informacji.

4. Agencja przekazuje niezwłocznie swą opinię Komisji.

Komisja podejmuje decyzję aktualizującą pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane na podstawie art. 10 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

Niniejsza decyzja może być wykonana, jeżeli końcowa opinia Agencji jak przewidziano w ust. 5 jest pozytywna.

Uaktualnione pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest notyfikowane posiadaczowi przez Komisję.

5. Dane z badań klinicznych i gdzie sytuacja tego wymaga, dane dotyczące stabilności produktów leczniczych są przesłane przez posiadacza do Agencji najpóźniej w ciągu 12 dni od upływu terminu ustanowionego w ust. 2.

Agencja dokona oceny tych danych i wyda swą opinię końcową w ciągu 10 dni po otrzymaniu danych wskazanych w akapicie pierwszym. Agencja przekazuje opinię końcową Komisji i posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ciągu trzech następujących dni.

6. W razie potrzeby, wspólnotowy rejestr produktów leczniczych przewidziany w art. 12 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93 jest uaktualniony.

#### Artykuł 8

##### Sytuacje pandemiczne odnoszące się do chorób ludzkich

W przypadku sytuacji pandemicznych odnoszących się do wirusa grypy ludzkiej, należycie uznanego przez Światową Organizację Zdrowia lub przez Wspólnotę w ramach określonych przez decyzję 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady<sup>(1)</sup>, Komisja może wyjątkowo i czasowo, uwzględnić zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla szczepionki grypy ludzkiej przyjętej po otrzymaniu wniosku, a przed zakończeniem procedury przewidzianej w art. 7. Niemniej jednak, pełne dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności mogą być przedłożone w czasie tej procedury.

W przypadku sytuacji pandemicznych odnoszących się do chorób ludzkich innych niż wirus grypy ludzkiej, akapit pierwszy i art. 7 mogą być stosowane *mutatis mutandis*.

#### Artykuł 9

##### Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa

1. Jeżeli posiadacz, w przypadku wystąpienia ryzyka dla zdrowia publicznego lub zdrowia zwierząt, podejmuje pilne ograniczenia związane z bezpieczeństwem, niezwłocznie informuje o tym Agencję. Jeżeli Agencja nie zgłosi żadnych zastrzeżeń w ciągu 24 godzin po otrzymaniu takiej informacji, wówczas uważa się, że te pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa są przyjęte.

Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa są wykonywane w ramach czasowych uzgodnionych z Agencją.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich Państwach Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 3 czerwca 2003 r.

Odpowiednie wystąpienie o zmianę stanowiące odbicie pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa jest złożone w Agencji niezwłocznie, a w każdym przypadku nie później niż w ciągu 15 dni, po rozpoczęciu stosowania pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa, w celu zastosowania procedur określonych w art. 6.

2. Jeżeli Komisja nałoży pilne ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa na posiadacza, to posiadacz jest zobowiązany do przedłożenia wniosku o zmianę uwzględniającego ograniczenia ze względów bezpieczeństwa nałożone przez Komisję.

Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa są wprowadzone w życie w ramach czasowych uzgodnionych z Agencją.

W celu zastosowania procedur określonych w art. 6, odpowiedni wniosek o zmianę odzwierciedlający pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa, włącznie z właściwą dokumentacją uzasadniającą tą zmianę, jest przedłożony niezwłocznie Agencji, a w każdym przypadku nie później niż w 15 dni po rozpoczęciu stosowania pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa.

Ustęp pierwszy i drugi są bez uszczerbku dla przepisów art. 18 i 40 rozporządzenia (EWG) nr 2309/93.

#### Artykuł 10

##### Uchylenie

Rozporządzenie (EWG) nr 542/95 traci moc.

Odniesienia do uchylonego rozporządzenia traktuje się jako odniesienia do niniejszego rozporządzenia.

#### Artykuł 11

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Rozporządzenie stosuje się od dnia 1 października 2003 r. Jednakże w zakresie analizy wniosków o zmianę w warunkach wzorcowych dokumentacji dotyczących plazmy i wzorcowych dokumentacji dotyczących szczepionek antygenów, niniejsze rozporządzenie stosuje się od daty wejścia w życie dyrektywy Komisji zmieniającej załącznik I do dyrektywy 2001/83/WE.

W imieniu Komisji

Erkki LIIKANEN

Członek Komisji

(1) Dz.U. L 268 z 3.10.1998, str. 1.

## ZAŁĄCZNIK I

**WYKAZ I WARUNKI OKREŚLAJĄCE NIEWIELKIE ZMIANY (TYPU IA I IB) W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU OKREŚLONE W ART. 3–5****Deklaracja wprowadzająca**

Tytuły zmian są ponumerowane a podkategorie są określone przez małe litery i cyfry. Warunki jakie dana zmiana musi spełniać, aby była rozpatrywana zgodnie z procedurą typu IA lub typu IB są określone dla każdej podkategorii i wskazane poniżej każdej zmiany.

Dla objęcia wszelkich innych zmian, konieczne jest przedkładanie wniosków na każdą następczą lub równoległą zmianę, która może być powiązana z wnioskowaną zmianą, w tym samym czasie z jasnym opisem zależności zachodzących między tymi zmianami.

Dla zgłoszeń obejmujących świadectwo zgodności z Farmakopeą Europejską i gdy zmiana dotyczy dokumentacji przedłożonej dla uzyskania świadectwa, dokumentacja wymagana dla tej zmiany jest przedkładana do Europejskiego dyrektoriatu ds. Jakości Produktów Leczniczych (EDQM). Jeżeli świadectwo zostanie zmienione w wyniku oceny związanej z wnioskowaną zmianą, to wszelkie odpowiednie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu muszą być uaktualnione. W wielu przypadkach można to zrealizować poprzez zgłoszenie typu IA.

Biologiczny produkt leczniczy jest produktem, w którym substancja aktywna jest substancją biologiczną. Substancją biologiczną jest substancja wyprodukowana przez lub wyekstrahowana ze źródła biologicznego, a dla jej scharakteryzowania i określenia jej jakości a także w procesie produkcji i jego kontroli konieczne jest stosowanie kombinacji fizyczno-chemicznych i biologicznych metod badawczych.

W konsekwencji następujące produkty są traktowane jako biologiczne produkty lecznicze: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze uzyskane z krwi ludzkiej i osocza ludzkiego jak zdefiniowano odpowiednio w art. 1 ust. 4 i 10 dyrektywy 2001/83/WE; immunologiczne weterynaryjne produkty lecznicze wymienione w części A Załącznika do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93; oraz produkty lecznicze stosowane w zaawansowanej terapii wymienione w części IV załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiana w procesie wytwarzania składnika niebiałkowego wynikająca z następczego wprowadzenia etapu biotechnologicznego może być przeprowadzona zgodnie z przepisami dotyczącymi, gdzie jest to właściwe, zmian typu I nr 15 lub nr 21. Taka specyficzna zmiana jest bez uszczerbku dla innych zmian wymienionych w tym Załączniku, które mogą być stosowane w szczególnym kontekście. Wprowadzenie do produktu leczniczego składnika białkowego otrzymanego w procesie biotechnologicznym wymienionym w części A Załącznika do rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93, wchodzi w zakres wspomnianego rozporządzenia. Wymagana jest zgodność z prawodawstwem wspólnotowym odnoszącym się do specyficznych grup produktów (1).

Nie istnieje konieczność zgłoszenia właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei Państwa Członkowskiego, jeżeli zgodność z uaktualnionym wydaniem zostanie wprowadzona w życie w ciągu sześciu miesięcy od jego publikacji a w dokumentacji dopuszczonych produktów leczniczych są stosowane odniesienia do „wydania aktualnego”.

Do celów tego dokumentu, „procedura badania” ma takie samo znaczenie jak „procedura analityczna” a „limity” mają takie samo znaczenie jak „kryterium akceptacji”.

Komisja, po konsultacjach z Państwami Członkowskimi, Agencją i zainteresowanymi stronami, opracuje i opublikuje szczegółowe wskazówki przygotowywania przedkładanych dokumentacji.

(1) Wprowadzenie do procesu wytwarzania/produkcji żywności i składników żywności zgodnych z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 258/97 (Dz.U. L 43 z 14.2.1997, str. 1), barwników stosowanych w środkach spożywczych objętych dyrektywą Rady 94/36/EWG (Dz.U. 237 z 10.9.1994, str. 13), dodatków do żywności objętych dyrektywą Rady 88/388/EWG (Dz.U. 184 z 15.7.1988, str. 61), rozpuszczalników do ekstrakcji w znaczeniu dyrektywy Rady 88/344/EWG (Dz.U. 157 z 24.6.1988, str. 28) ostatnio zmienionej dyrektywą 92/115/EWG (Dz.U. 409 z 31.12.1992, str. 31) oraz żywności lub składników żywności pochodzących z procesów biotechnologicznych nie musi być zgłoszone jako zmiana w warunkach dopuszczenia do obrotu.

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ	
1.	Zmiana nazwy i/albo adresu posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	IA	
	Warunki: Posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi być ta sama osoba prawna.		
2.	Zmiana w nazwie produktu leczniczego	IB	
	Warunki 1. Wykluczenie możliwości pomylenia z nazwami istniejących produktów leczniczych lub międzynarodowymi nazwami niezastrzeżonymi prawnie (INN). 2. Sprawdzenie przez EMEA możliwości przyjęcia nowej nazwy przez Państwa Członkowskie musi być zakończone przed złożeniem wniosku o zmianę. 3. Zmiana nie dotyczy dodania nazwy.		
3.	Zmiana nazwy substancji aktywnej	IA	
	Warunki: Substancja aktywna pozostaje ta sama		
4.	Zmiana nazwy i/albo adresu producenta substancji aktywnej, jeżeli brak jest świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską	IA	
	Warunki: Miejsce wytwarzania pozostaje to samo.		
5.	Zmiana nazwy i/albo adresu producenta produktu gotowego	IA	
	Warunki: Miejsce wytwarzania pozostaje to samo.		
6.	Zmiana w kodzie ATC		
	a) Produkty lecznicze stosowane u ludzi	IA	
	Warunki: Zmiana jest następstwem przyznania lub zmiany w kodzie ATC dokonany przez WHO.		
	b) Weterynaryjne produkty lecznicze	IA	
	Warunki: Zmiana jest następstwem przyznania lub zmiany w kodzie ATC vet.		
7.	Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla całości lub części procesu wytwarzania produktu gotowego		
	a) Opakowanie zbiorcze dla wszystkich typów form farmaceutycznych	Warunki: 1, 2 (patrz poniżej)	IA
	b) Miejsce pierwotnego pakowania		
	1. Środki farmaceutyczne w postaci stałej, np. tabletki i kapsułki	Warunki: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Półstałe lub płynne formy farmaceutyczne	Warunki: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Płynne formy farmaceutyczne (zawiesiny, emulsje)	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5	IB
	c) Wszystkie inne operacje wytwarzania z wyjątkiem dopuszczenia partii do obrotu	Warunki: 1,2, 4, 5	IB

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione	Typ	
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zadawalające wyniki inspekcji przeprowadzonych w ciągu ostatnich trzech lat przez służby inspekcyjne jednego z Państw Członkowskich EOG lub z kraju, który jest stroną porozumienia z WE o wzajemnym uznaniu (MRA) operacyjnej Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP).</li> <li>2. Miejsce produkcji zostało właściwie uznane (jako odpowiednie do wytwarzania danych form farmaceutycznych lub produktu).</li> <li>3. Produkt, którego dotyczy wniosek nie jest produktem sterylnym.</li> <li>4. Jest dostępny system zatwierdzenia lub zatwierdzenie wytwarzania w nowym miejscu zostało przeprowadzone z pozytywnym skutkiem, zgodnie z aktualnymi protokołami, w odniesieniu do przynajmniej trzech partii w skali produkcyjnej.</li> <li>5. Produkt, którego dotyczy wniosek nie jest biologicznym produktem leczniczym.</li> </ol>		
<p>8. Zmiana w ustaleniach dotyczących zwalniania partii i kontrolnych badań jakości produktu gotowego</p>		
<p>a) Zastąpienie lub dodanie miejsca, w którym prowadzona jest kontrola/badanie partii</p>	<p>Warunki: 2, 3, 4 (patrz poniżej)</p>	<p>IA</p>
<p>b) Zastąpienie lub dodanie producenta odpowiedzialnego za zwalnianie partii</p>		
<p>1. Nieobejmujące kontroli/badania partii</p>	<p>Warunki: 1, 2</p>	<p>IA</p>
<p>2. Obejmujące kontrolę/badanie partii</p>	<p>Warunki: 1,2, 3, 4</p>	<p>IA</p>
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Producent odpowiedzialny za zwalnianie partii musi znajdować się w obrębie EOG.</li> <li>2. Miejsce jest właściwie zatwierdzone.</li> <li>3. Produkt nie jest biologicznym produktem leczniczym.</li> <li>4. Przeniesienie metod badania ze starego do nowego miejsca lub laboratorium badawczego zostało zakończone z powodzeniem.</li> </ol>		
<p>9. Usunięcie dowolnego miejsca wytwarzania (włączając miejsce wytwarzania substancji aktywnej, półproduktu lub produktu gotowego, miejsca pakowania, producenta odpowiedzialnego za zwalnianie partii i miejsce gdzie prowadzona jest kontrola partii).</p>	<p>IA</p>	
<p>Warunki: Brak</p>		
<p>10. Niewielkie zmiany w procesie wytwarzania substancji aktywnej</p>	<p>IB</p>	
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Brak zmian w jakościowym i ilościowym profilu zanieczyszczeń lub we właściwościach fizykochemicznych.</li> <li>2. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną.</li> <li>3. Ścieżka syntezy pozostaje taka sama, tzn. półprodukty pozostają bez zmian. W przypadku ziołowych produktów leczniczych, geograficzne źródła, produkcja substancji ziołowej i ścieżka wytwarzania pozostają niezmienione.</li> </ol>		

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ
11. Zmiana wielkości partii substancji aktywnej lub półproduktu		
a) Do 10 razy w stosunku do pierwotnej wielkości partii zatwierdzonej w czasie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Warunki: 1, 2, 3, 4 (patrz poniżej)	IA
b) Zmniejszanie skali	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Ponad 10 razy w stosunku do pierwotnej wielkości partii zatwierdzonej w czasie udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Warunki: 1, 2, 3, 4	IB
Warunki: 1. Wszelkie zmiany w metodach wytwarzania są wyłącznie zmianami wynikającymi ze zwiększenia skali, tzn. stosowania urządzeń o innych wymiarach. 2. Wyniki badań co najmniej dwóch partii zgodnie ze specyfikacją, muszą być dostępne dla partii o proponowanej wielkości. 3. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną. 4. Zmiana nie wpływa na powtarzalność procesu. 5. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.		
12. Zmiana w specyfikacji substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/półproduktu/reagenta wykorzystanego w procesie wytwarzania substancji aktywnej		
a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
	Warunki: 2, 3	IB
b) Dodanie nowego parametru badanego do specyfikacji		
1. substancji aktywnej	Warunki: 2, 4, 5	IB
2. materiału wyjściowego/półproduktu/reagenta wykorzystanego w procesie wytwarzania substancji aktywnej	Warunki: 2, 4	IB
Warunki: 1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II). 2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania. 3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych. 4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób. 5. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną.		
13. Zmiana w procedurze badania substancji aktywnej lub materiału wyjściowego, półproduktu, lub reagenta wykorzystanego w procesie wytwarzania substancji aktywnej		
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	Warunki: 1, 2, 3, 5 (patrz poniżej)	IA
b) Inne zmiany w procedurze badania, włącznie z zamianą lub dodaniem procedury badania	Warunki: 2, 3, 4, 5	IB

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione	Typ	
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metoda badania powinna pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub metody); nie wykryto nowych zanieczyszczeń.</li> <li>2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.</li> <li>3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.</li> <li>4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.</li> <li>5. Substancja aktywna, materiał wyjściowy, półprodukt lub reagent nie są substancjami biologicznymi.</li> </ol>		
<p>14. Zmiana producenta substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu w procesie wytwarzania substancji aktywnej, jeżeli nie ma świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską</p>		
<p>a) Zmiana miejsca dla producenta już zatwierdzonego (zastąpienie lub dodanie)</p>	<p>Warunki: 1, 2, 4 (patrz poniżej)</p>	<p>IB</p>
<p>b) Nowy producent (zastąpienie lub dodanie)</p>	<p>Warunki: 1, 2, 3, 4</p>	<p>IB</p>
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Specyfikacje (włącznie z kontrolą procesu, metodami analiz wszystkich materiałów), metody produkcji (włącznie z wielkością partii) i szczegółowa ścieżka syntezy są identyczne z już zatwierdzonymi.</li> <li>2. Jeżeli w procesie produkcyjnym są wykorzystane materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, producent nie korzysta z żadnego nowego dostawcy, dla którego wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnym zaleceniem w sprawie <i>Minimalizacji Ryzyka Przenoszenia Czynnika Głębokiej Encefalopatii Zwierząt via Produkty Lecznicze stosowane u Ludzi i Weterynaryjne</i>.</li> <li>3. Aktualny lub nowy producenta substancji aktywnej nie stosuje wzorcowej dokumentacji leku.</li> <li>4. Zmiana nie dotyczy produktu leczniczego zawierającego substancję aktywną biologicznie.</li> </ol>		
<p>15. Zgłoszenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską dla substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu w procesie wytwarzania substancji aktywnej</p>		
<p>a) przez producenta aktualnie zatwierdzonego</p>	<p>Warunki: 1, 2, 4 (patrz poniżej)</p>	<p>IA</p>
<p>b) przez nowego producenta (zastąpienie lub dodanie)</p>		
<p>1. Substancja sterylna</p>	<p>Warunki: 1, 2, 3, 4</p>	<p>IB</p>
<p>2. Pozostałe substancje</p>	<p>Warunki: 1, 2, 3, 4</p>	<p>IA</p>
<p>c) Substancje w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowane u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE</p>	<p>Warunki: 1, 2, 3, 4</p>	<p>IB</p>
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Specyfikacje dopuszczenia produktu gotowego do obrotu i specyfikacja końca okresu przechowywania pozostają bez zmian.</li> <li>2. Jeżeli to ma zastosowanie – dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń i wymagania specyficzne dla produktu (np. profil wielkości cząsteczek, formy polimorficzne), pozostają niezmienione.</li> <li>3. Substancja aktywna będzie badana niezwłocznie przed użyciem, jeżeli okres po jakim należy przeprowadzić ponowne badanie nie jest określony w świadectwie zgodności z Farmakopeą Europejską, lub brak jest danych do określenia okresu powtórnego badania.</li> <li>4. Proces wytwarzania substancji aktywnej, materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu nie obejmuje stosowania materiału pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego dla którego wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego.</li> </ol>		

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ
16.	Zgłoszenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności uwzględniającego BSE z Farmakopeą Europejską dla substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu w procesie wytwarzania substancji aktywnej przez producenta aktualnie zatwierdzonego i aktualnie zatwierdzonego procesu wytwarzania.	
	a) Substancje w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE	Warunki: brak IB
	b) Pozostałe substancje	Warunki: brak IA
17.	Zmiany w:	
	a) okresie do powtórnego badania substancji aktywnej	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IB
	b) warunkach przechowywania substancji aktywnej	Warunki: 1, 2 IB
	Warunki: 1. Badania stabilności zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem. Badania muszą wykazać, że uzgodnione istotne specyfikacje są w dalszym ciągu spełnione. 2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością. 3. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną.	
18.	Zastąpienie rozczynnika porównywalnym rozczynnikiem	IB
	Warunki: 1. Taka sama charakterystyka funkcjonalna rozczynnika. 2. Profil rozpuszczania nowego produktu ustalony dla minimum dwóch partii z produkcji w skali pilotowej jest porównywalny z profilem starego rozczynnika (brak istotnych różnic dotyczących porównywalności ustalonych zgodnie z zaleceniem w sprawie bio-dostępności i bio-równoważności, załącznik II; zasady zawarte w tym zaleceniu w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi powinny być także brane pod uwagę – jeżeli jest to istotne – dla weterynaryjnych produktów leczniczych). Dla ziołowych produktów leczniczych, dla których badanie rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu nowego produktu ma być porównywalny z czasem dla starego produktu. 3. Żaden nowy rozczynnik nie może obejmować wykorzystania materiału pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla którego wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego. Dla rozczynników w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE, ocena ryzyka musi być przeprowadzona przez właściwe organy. 4. Zmiana nie dotyczy produktu leczniczego zawierającego substancję aktywną biologicznie. 5. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).	
19.	Zmiana w specyfikacji rozczynnika	
	a) Zaostrzenie wartości granicznych w specyfikacji	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA
		Warunki: 2, 3 IB
	b) Dodanie nowego parametru badanego do specyfikacji	Warunki: 2, 4, 5 IB

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ
Warunki: 1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II). 2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania. 3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych. 4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób. 5. Zmiana nie dotyczy środka uzupełniającego dla szczepionek lub rozczynnika biologicznego.		
20. Zmiana procedury badania rozczynnika		
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	Warunki: 1, 2, 3, 5 (patrz poniżej)	IA
b) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania rozczynnika biologicznego	Warunki: 1, 2, 3	IB
c) Inne zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem zatwierdzonej procedury badania przez nową procedurę badania	Warunki: 2, 3, 4, 5	IB
Warunki: 1. Metoda badania powinna pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub metody); nie wykryto nowych zanieczyszczeń. 2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi. 3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie. 4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób. 5. Substancja nie jest rozczynnikiem biologicznym.		
21. Zgłoszenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską dla rozczynnika biologicznego		
a) Przez producenta aktualnie zatwierdzonego	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
b) Przez nowego producenta (zastąpienie lub dodanie)		
1. Substancja sterylna	Warunki: 1, 2, 3	IB
2. Pozostałe substancje	Warunki: 1, 2, 3	IA
c) Substancje w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE	Warunki: 1, 2, 3	IB
Warunki: 1. Specyfikacja dopuszczenia produktu gotowego do obrotu i specyfikacja końca okresu przechowywania pozostają bez zmian. 2. Jeżeli to ma zastosowanie – dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń i wymagania specyficzne dla produktu (np. profil wielkości cząsteczek, formy polimorficzne), pozostają niezmienione. 3. Proces wytwarzania rozczynnika nie obejmuje stosowania materiału pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla którego wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego.		

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ
22.	Przedłożenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności uwzględniającego BSE z Farmakopeą Europejską dla rozczywnika	
a)	Przez producenta aktualnie zatwierdzonego lub nowego producenta (zastąpienie lub dodanie)	Warunki: brak IA
b)	Rozczywnik w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE	Warunki: brak IB
23.	23. Zmiana źródło rozczywnika lub reagentu obciążonego ryzykiem BSE na materiał roślinny lub syntetyczny	
a)	Rozczywnik lub reagent wykorzystany w procesie wytwarzania biologicznej substancji aktywnej lub w procesie wytwarzania produktu gotowego zawierającego substancję czynną biologicznie	Warunki: (patrz poniżej) IB
b)	Pozostałe przypadki	Warunki: (patrz poniżej) IA
Warunki: Specyfikacje w chwili dopuszczenia rozczywnika i produktu gotowego do obrotu oraz specyfikacje obowiązujące dla końca okresu przechowywania pozostają takie same.		
24.	Zmiana w syntezie lub odzyskiwaniu rozczywnika nie mającego charakteru farmakopealnego (jeżeli jest opisana w dokumentacji)	IB
Warunki: 1. Bez ujemnego wpływu na specyfikację; bez zmian w jakościowym i ilościowym profilu zanieczyszczeń lub we właściwościach fizyczno-chemicznych. 2. Rozczywnik nie jest substancją biologicznie aktywną.		
25.	Zmiany dla uzyskania zgodności z Farmakopeą Europejską lub krajową Farmakopeą Państwa Członkowskiego	
a)	Zmiana specyfikacji substancji, która nie znajdowała się wcześniej w Farmakopei Europejskiej, w celu uzyskania zgodności z Farmakopeą Europejską lub krajową farmakopeą Państwa Członkowskiego	
1.	Substancja aktywna	Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IB
2.	Rozczywnik	Warunki: 1, 2 IB
b)	Zmiana w celu uzyskania zgodności z aktualizacją wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei Państwa Członkowskiego	
1.	Substancja aktywna	Warunki: 1, 2 IA
2.	Rozczywnik	Warunki: 1, 2 IA
Warunki: 1. Zmiany zostały wprowadzone jedynie dla uzyskania zgodności z farmakopeą. 2. Jeżeli to ma zastosowanie, nie ulegają zmianom specyfikacje (dodatki w stosunku do farmakopei) dotyczące specyficznych właściwości produktu (np. profil wielkość cząsteczek, formy polimorficzne).		

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ
26. Zmiany w specyfikacji bezpośredniego opakowania produktu gotowego		
a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
	Warunki: 2, 3	IB
b) Dodanie nowych parametrów podlegających badaniu	Warunki: 2, 4	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).</li> <li>Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.</li> <li>Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.</li> <li>Żądna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.</li> </ol>		
27. Zmiana procedury badania bezpośredniego opakowania produktu gotowego		
a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
b) Inne zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem lub dodaniem procedury badania	Warunki: 2, 3, 4	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Metoda badania musi pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub inna metoda).</li> <li>Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.</li> <li>Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.</li> <li>Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.</li> </ol>		
28. Zmiany w jakiegokolwiek części (pierwotnego) materiału opakowania nie mającego kontaktu z całością produktu gotowego (zmiany takie jak kolor odchylanych pokrywek, kolor pierścieni kodowych na ampulkach, zmiana osłon igieł [użycie innego tworzywa sztucznego])		IA
<p>Warunki:</p> <p>Zmiana nie dotyczy zasadniczej części materiału opakowania, oddziałującej na uwalnianie, stosowanie i stabilność produktu gotowego.</p>		
29. Zmiana w składzie jakościowym i/lub ilościowym materiału opakowania bezpośredniego		
a) Półstałe i płynne formy farmaceutyczne	Warunki: 1, 2, 3, 4 (patrz poniżej)	IB
b) Wszystkie inne formy farmaceutyczne	Warunki: 1, 2, 3, 4	IA
	Warunki: 1, 3, 4	IB

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ	
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Produkt, którego to dotyczy nie jest produktem biologicznym lub sterylnym.</li> <li>2. Zmiana dotyczy tego samego typu i materiału opakowania (np. blister jest zamieniany na blister)</li> <li>3. Proponowany materiał opakowania musi być przynajmniej równoważny do materiału zatwierdzonego w odniesieniu do swych istotnych właściwości.</li> <li>4. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).</li> </ol>			
30.	Zmiana (zastąpienie, dodanie lub skreślenie) dostawcy składników opakowań lub urządzeń (jeżeli jest wymieniony w dokumentacji); urządzenia dystansowe do inhalatorów z odmierzaną dawką są wyłączone		
	a) Skreślenie dostawcy	Warunki: 1 (patrz poniżej)	IA
	b) zastąpienie lub dodanie dostawcy	Warunki: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nie zostają skreślone składniki lub urządzenia opakowania.</li> <li>2. Skład jakościowy i ilościowy elementów składowych/urządzeń tworzących opakowanie pozostaje taki sam.</li> <li>3. Specyfikacje i metody kontroli jakości są co najmniej równoważne.</li> <li>4. Metoda sterylizacji i jej warunki pozostają takie same, jeżeli warunek ten ma tu zastosowanie.</li> </ol>			
31.	Zmiana badań lub wartości granicznych stosowanych podczas wytwarzania produktu		
	a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
		Warunki: 2, 3	IB
	b) Dodanie nowych badań i wartości granicznych	Warunki: 2, 4	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).</li> <li>2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.</li> <li>3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.</li> <li>4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.</li> </ol>			
32.	Zmiana wielkości partii produktu gotowego		
	a) Do 10 razy w porównaniu z oryginalną wielkością partii zatwierdzoną przy udzielaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5 (patrz poniżej)	IA
	b) Zmniejszenie wielkości partii do 10 razy	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
	c) Pozostałe sytuacje	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ	
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zmiana nie wpływa na powtarzalność i/albo spójność produktu.</li> <li>Zmiana odnosi się jedynie do standardowych doustnych form farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu i do niesterylnych form płynnych.</li> <li>Wszelkie zmiany w metodach wytwarzania są wyłącznie zmianami wynikającymi ze zwiększenia skali, tzn. wykorzystania urządzeń o innych wymiarach.</li> <li>Jest dostępny system zatwierdzania lub zatwierdzenie wytwarzania w nowym miejscu zostało przeprowadzone z pozytywnym skutkiem, zgodnie z aktualnymi protokołami, w odniesieniu do przynajmniej trzech partii w skali wytwarzania proponowanej nowej wielkości.</li> <li>Produkt leczniczy, którego to dotyczy nie zawiera substancji aktywnej biologicznie.</li> <li>Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.</li> <li>Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).</li> </ol>			
33.	Niewielka zmiana w wytwarzaniu produktu gotowego	IB	
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Generalna zasada wytwarzania pozostaje taka sama.</li> <li>Nowy proces musi prowadzić do produktu identycznego we wszystkich aspektach jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.</li> <li>Produkt leczniczy nie zawiera substancji aktywnej biologicznie.</li> <li>W przypadku zmian w procesie sterylizacji, dopuszczalna jest zmiana jedynie na standardowy cykl farmakopealny.</li> <li>Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej jednej partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).</li> </ol>			
34.	Zmiana w układzie barwiącym lub zmiana układu aromatyzującego aktualnie wykorzystanego w produkcie gotowym		
	a) Zmniejszenie lub usunięcie jednej lub więcej części składowych		
	1. układu barwiącego	Warunki: 1, 2, 3, 4, 7 (patrz poniżej)	IA
	2. układu aromatyzującego	Warunki: 1, 2, 3, 4, 7	IA
	b) Zwiększenie, dodanie lub zastąpienie jednej lub więcej części składowych		
	1. układu barwiącego	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
	2. układu aromatyzującego	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bez zmian w funkcjonalnej charakterystyce form farmaceutycznych, np. w czasie rozpadu, profilu uwalniania.</li> <li>Wszelkie mniejsze korekty składu preparatu w celu zachowania całkowitej wagi powinny być dokonywane przy pomocy rozpuszczalnika, który w danej chwili stanowi większą część preparatu.</li> <li>Specyfikacja produktu gotowego została uaktualniona w odniesieniu do wyglądu/zapachu/smaku i – jeśli to dotyczy – usunięcia lub dodania badania identyfikującego.</li> </ol>			

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione	Typ	
<p>4. Badania stabilności (długoterminowe i przyspieszone) zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami). Ponadto, gdzie jest to właściwe, należy przeprowadzić badania fotostabilności.</p> <p>5. Wszystkie części składowe muszą spełniać wymogi odpowiednich dyrektyw (np. dyrektywy Rady 78/25/EWG (Dz.U. L 229 z 15.8.1978, str. 63) zmienionej w odniesieniu do substancji barwiących i dyrektywy 88/388/EWG dotyczącej środków aromatyzujących).</p> <p>6. Żaden z nowych składników nie wymaga wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla których wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnym zaleceniem w sprawie Minimalizacji Ryzyka Przenoszenia Czynnika Gąbczastej Encefalopatii Zwierząt <i>via</i> Produkty Lecznicze stosowane u Ludzi i Weterynaryjne.</p> <p>7. Wykluczone są weterynaryjne produkty lecznicze do podawania doustnego, dla których środek barwiący lub środek aromatyzujący jest istotny dla wchłaniania przez docelowe gatunki.</p>		
35. Zmiana masy otoczki tabletek powlekanych lub masy powłoki kapsułki		
a) Doustne formy farmaceutyczne o natychmiastowym uwalnianiu	Warunki: 1, 3, 4 (patrz poniżej)	IA
b) Formy farmaceutyczne odporne na działanie przewodu pokarmowego, modyfikowane lub o przedłużonym uwalnianiu	Warunki: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Warunki:</p> <p>1. Profil rozpuszczania nowego produktu, ustalony dla minimum dwóch partii ze skali pilotowej, jest porównywalny ze starym profilem. Dla ziołowych produktów leczniczych, dla których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu nowego produktu jest porównywalny ze starym czasem rozpadu.</p> <p>2. Otoczka nie jest czynnikiem krytycznym dla mechanizmu uwalniania.</p> <p>3. Jeśli ma to zastosowanie, specyfikacja produktu gotowego została uaktualniona jedynie w odniesieniu do masy i wymiarów.</p> <p>4. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).</p>		
36; Zmiana kształtu lub wymiarów opakowania lub zamknięcia		
a) Sterylne formy farmaceutyczne i biologiczne produkty lecznicze	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IB
b) Pozostałe formy farmaceutyczne	Warunki: 1, 2, 3	IA
<p>Warunki:</p> <p>1. Bez zmian w jakościowym lub ilościowym składzie opakowania.</p> <p>2. Zmiana nie dotyczy zasadniczej części materiału opakowania, oddziałującej na uwalnianie, wykorzystanie i stabilność produktu gotowego.</p> <p>3. W przypadku zmiany przestrzeni nad produktem farmaceutycznym w opakowaniu lub zmiany stosunku powierzchnia/objętość, badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch (trzech dla biologicznych produktów leczniczych) partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy (sześciu miesięcy dla biologicznych produktów leczniczych) są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).</p>		

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ
37. Zmiana w specyfikacji produktu gotowego		
a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
	Warunki: 2, 3	IB
b) Dodanie nowego parametru badania	Warunki: 2, 4, 5	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).</li> <li>Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.</li> <li>Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.</li> <li>Żądna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.</li> <li>Ta procedura badania nie odnosi się do biologicznej substancji aktywnej lub biologicznego rozczynnika w produktach leczniczych.</li> </ol>		
38. Zmiana w procedurze badania produktu gotowego		
a) Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania	Warunki: 1, 2, 3, 4, 5 (patrz poniżej)	IA
b) Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania dla biologicznej substancji aktywnej lub rozczynnika biologicznego	Warunki: 1,2, 3, 4	IB
c) Pozostałe zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem lub dodaniem procedury badania	Warunki: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Metoda badania powinna pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub inna metoda).</li> <li>Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.</li> <li>Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.</li> <li>Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.</li> <li>Procedura badania nie jest stosowana do biologicznej substancji aktywnej lub rozczynnika biologicznego w produktach leczniczych.</li> </ol>		
39. Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznaczeń (z wyjątkiem linii podziału/łamania) na tabletkach lub druków na kapsułkach, włącznie z zastąpieniem, lub dodaniem farb używanych do oznakowania produktu.		IA
<p>Warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Specyfikacja produktu gotowego w momencie dopuszczenia do obrotu i na końcu okresu przechowywania nie ulega zmianie (z wyjątkiem wyglądu).</li> <li>Każda nowa farba musi spełniać obowiązujące farmaceutyczne przepisy prawne.</li> </ol>		

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ
40.	Zmiana wymiarów tabletek, kapsułek, czopków lub globulek bez zmian składu ilościowego i masy średniej	
	a) Formy farmaceutyczne odporne na działanie przewodu pokarmowego, modyfikowane lub o przedłużonym uwalnianiu i tabletki dzielone	Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IB
	b) Wszystkie inne tabletki, kapsułki, czopki i globulki	Warunki: 1, 2 IA
Warunki:		
1. Profil rozpuszczania nowosformułowanego produktu jest porównywalny ze starym profilem. Dla ziołowych produktów leczniczych, dla których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu nowego produktu jest porównywalny ze starym czasem rozpadu.		
2. Specyfikacja produktu w momencie dopuszczenia do obrotu i na końcu okresu przechowywania nie ulega zmianie (z wyjątkiem wymiarów).		
41.	Zmiana w wielkości opakowania produktu gotowego	
	a) Zmiana liczby jednostek (np. tabletek, ampulek itd.) w opakowaniu	
	1. Zmiana w obszarze aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IA
	2. Zmiana poza obszarem aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań	Warunki: 1, 2 IB
	b) Zmiana masy napełniania/objętości napełniania wielodawkowych produktów niepożajelitowych	Warunki: 1, 2 IB
Warunki:		
1. Nowa wielkość opakowania powinna być zgodna z dawkowaniem i czasem trwania leczenia, jakie zostały zatwierdzone w streszczeniu charakterystyki produktu.		
2. Materiał opakowania pierwotnego pozostaje niezmienny.		
42.	Zmiana:	
	a) okresu przechowywania produktu gotowego	
	1. W stanie zapakowanym do sprzedaży	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IB
	2. Po pierwszym otwarciu	Warunki: 1, 2 IB
	3. Po rozcieńczeniu lub odtworzeniu	Warunki: 1, 2 IB
	b) warunki przechowywania produktu gotowego lub produktu rozcieńczonego/odtworzonego	Warunki: 1,2, 4 IB
Warunki:		
1. Badania stabilności zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym protokołem. Badania te muszą wykazać, że uzgodnione odpowiednie specyfikacje są spełnione.		
2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.		
3. Okres przechowywania nie przekracza pięciu lat.		
4. Produkt nie jest biologicznym produktem leczniczym.		

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione		Typ	
43.	Dodanie, zastąpienie lub usunięcie urządzenia do odmierzania lub podawania nie będącego integralną częścią opakowania pierwotnego (urządzenia dystansowe do inhalatorów z odmierzaną dawką są wyłączone).		
a)	Produkty lecznicze stosowane u ludzi:		
1.	Dodanie lub zastąpienie	Warunki: 1, 2 (patrz poniżej)	IA
2.	Usunięcie	Warunki: 3	IB
b)	Weterynaryjne produkty lecznicze	Warunki: 1, 2	IB
Warunki:			
1. Proponowane urządzenie odmierzające musi podawać dokładnie wymaganą dawkę danego produktu zgodną z zatwierdzonym dawkowaniem, a wyniki takich badań są dostępne.			
2. Nowe urządzenie jest zgodne z produktami leczniczymi.			
3. Produkty lecznicze mogą być dalej dokładnie podawane.			
44.	Zmiana w specyfikacji urządzenia odmierzającego lub podającego dla weterynaryjnych produktów leczniczych		
a)	Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
		Warunki: 2, 3	IB
b)	Dodanie nowego parametru badania	Warunki: 2, 4	IB
Warunki:			
1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).			
2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.			
3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.			
4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.			
45.	Zmiana w procedurze badania urządzenia odmierzającego lub podającego dla weterynaryjnych produktów leczniczych		
a)	Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania	Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej)	IA
b)	Pozostałe zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem zatwierdzonej procedury badania przez nową procedurę badania.	Warunki: 2, 3, 4	IB
Warunki:			
1. Stwierdzono, że nowa lub uaktualniona procedura jest co najmniej równoważna do poprzedniej procedury badania.			
2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.			
3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.			
4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.			

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione	Typ
46. Zmiana w streszczeniu charakterystyki produktu, etykietowaniu i ulotce/wkładce do opakowania jako skutek opinii końcowej w ramach procedury odwoławczej zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 35 i 36 dyrektywy 2001/82/WE.	IB
Warunki: Zmiana dotyczy wyłącznie wprowadzenia zmian do streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania i ulotce/wkładce do opakowania dla uwzględnienia opinii naukowej wydanej w ramach odwołania przeprowadzonego zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 35 i 36 dyrektywy 2001/82/WE.	
47. Usunięcie:	
a) formy farmaceutycznej	IA
b) stężenia	IA
c) wielkości opakowania (opakowań)	IA
Warunki: Pozostała(-e) prezentacja(-e) produktu musi (muszą) być odpowiednia(-e) i podawać instrukcje dawkowania i czas trwania leczenia jak podano w streszczeniu charakterystyki.	

## ZAŁĄCZNIK II

**ZMIANY W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PROWADZĄCE DO WNIOSKU O ROZSZERZENIE OKREŚLONEGO W ART. 2**

Niniejsze zmiany, wskazane poniżej, będą traktowane jako wnioski o „rozszerzenie” określone w art. 2.

Rozszerzenie lub modyfikacja istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu będą musiały być przyznane przez Wspólnotę.

Nazwa produktów leczniczych będzie taka sama dla „rozszerzenia” jak w istniejącym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

Komisja, po konsultacji z Państwami Członkowskimi, Agencją i zainteresowanymi stronami, opracuje i opublikuje szczegółowe wskazówki dotyczące przedkładania dokumentacji.

**Zmiany wymagające złożenia wniosku o rozszerzenie****1. Zmiana substancji aktywnej (aktywnych)**

- i) zastąpienie substancji aktywnej (aktywnych) inną solą/estrem/kompleksem /pochodną (o tej samej terapeutycznej części aktywnej), jeżeli charakterystyki skuteczności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób;
- ii) zastąpienie innym izomerem, inną mieszaniną izomerów, mieszaniny izolowanym izomerem (np. racematu prostym enancjomerem), jeżeli charakterystyki skuteczności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób;
- iii) zastąpienie substancji biologicznej lub produktu biotechnologii produktem o nieznacznie różnej strukturze molekularnej. Modyfikacja wektora stosowanego dla otrzymania antygenu/materiału źródłowego, włącznie z nowym bankiem komórek macierzystych z innego źródła, jeżeli charakterystyki skuteczności/efektywności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób;
- iv) nowy ligand lub sposób kompleksowania przy radiofarmaceutykach;
- v) zmiana substancji ekstrahującej lub proporcji leku ziołowego do preparatu leku ziołowego, jeżeli charakterystyki skuteczności/efektywności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób.

**2. Zmiany w mocy, postaci farmaceutycznej lub drodze podawania:**

- i) zmiana biodostępności;
- ii) zmiana w farmakokinetyce np. zmiana w szybkości uwalniania;
- iii) zmiana lub dodanie nowego stężenia/siły działania;
- iv) zmiana lub wprowadzenie nowej postaci farmaceutycznej;
- v) wprowadzenie nowej drogi podania <sup>(1)</sup>.

**3. Inne zmiany specyficzne dla weterynaryjnych produktów leczniczych stosowanych u zwierząt hodowlanych:**

Zmiana lub dodanie gatunków docelowych.

---

<sup>(1)</sup> Dla podawania pozajelitowego, konieczne jest rozróżnianie między podawaniem dotętnicznym, dożylnym, domięśniowym, poskórnym i innymi drogami. Do stosowania dla drobiu, podawanie drogą oddechową, doustną i przez oczy (tworzenie mgły) są traktowane jako równoważne metody podawania.