

235

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia 18 grudnia 2002 r.

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

Na podstawie art. 31 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Nr 126, poz. 1381 oraz z 2002 r. Nr 113, poz. 984, Nr 141, poz. 1181 i Nr 152, poz. 1265) zarządza się, co następuje:

§ 1. Rozporządzenie określa:

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

§ 2. Wzór wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, określa załącznik nr 1 do rozporządzenia.

§ 3. 1. W pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz w dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego dokonuje się następujących rodzajów zmian:

- 1) typu I — zmiany danych dotyczących podmiotu odpowiedzialnego za wprowadzenie produktu leczniczego na rynek, nazwy i miejsca wytwarzania produktu leczniczego oraz dokumentacji jakościowej; zmiany typu I oraz zakres wymaganych dokumentów i badań uzasadniających wprowadzenie zmiany określa załącznik nr 2 do rozporządzenia;
- 2) typu II — zmiany niewymienione lub niespełniające warunków dla zmian typu I określonych w załączniku nr 2 do rozporządzenia oraz zmiany w dokumentacji klinicznej, z zastrzeżeniem § 4.

2. Do wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, obejmującego zmiany typu II dołącza się:

- 1) dokumentację uzasadniającą wprowadzenie zmiany;

- 2) uzupełnienie do odpowiedniego raportu eksperta albo uaktualniony raport eksperta potwierdzający zasadność wprowadzenia zmiany;

- 3) części lub moduły dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego, uwzględniające proponowane zmiany;

- 4) kopie:

- a) aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu,

- b) potwierżeń dotychczas wprowadzonych zmian w dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego,

- c) zatwierdzonych: Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki, oznakowań opakowań bezpośrednich i zewnętrznych, uwzględniających dotychczas wprowadzone zmiany, jeżeli zmiany objęte wnioskiem ich dotyczą;

- 5) Charakterystykę Produktu Leczniczego, ulotkę i oznakowanie opakowań bezpośrednich i zewnętrznych, uwzględniające proponowane zmiany;

- 6) jeżeli produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu na podstawie dokumentacji zaakceptowanej uprzednio w państwie innym niż Rzeczpospolita Polska — dołącza się uwierzytelnione kopie dokumentów potwierdzających wprowadzenie zmian objętych wnioskiem, o którym mowa w § 1 pkt 1:

- a) wydanych przez Radę Europejską lub Komisję Europejską lub

- b) wydanych w państwie, w którym zatwierdzono dokumentację składaną przez podmiot odpowiedzialny w toczącym się postępowaniu

oraz Charakterystykę Produktu Leczniczego, jego ulotkę oraz oznakowania opakowań, zatwierdzonych przez Radę Europejską lub Komisję Europejską lub w państwie, w którym zatwierdzono dokumentację składaną przez podmiot odpowiedzialny w toczącym się postępowaniu, jeżeli zmiana ich dotyczy.

§ 4. 1. Rodzaje zmian, które wymagają złożenia wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, określa załącznik nr 3 do rozporządzenia.

2. W przypadku zmian, o których mowa w ust. 1, do wniosku dołącza się dokumentację zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 10 ust. 7 i art. 17 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne.

§ 5. 1. Zmiany danych objętych pozwoleniem o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego oraz zmia-

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 28 czerwca 2002 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 93, poz. 833).

ny dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia dokonuje się w sposób i w trybie określonym dla postępowania w sprawach o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, z zastrzeżeniem ust. 2.

2. Postępowanie w sprawach, o których mowa w ust. 1, powinno zakończyć się w ciągu 90 dni od dnia złożenia wniosku, o którym mowa w § 1 pkt 1, a w uzasadnionych przypadkach — 180 dni.

§ 6. 1. Zmiany inne niż określone w § 3 i 4, a dotyczące opakowań i ulotek i niezwiązane ze zmianami w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgłasza się

Prezesowi Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

2. Jeżeli Prezes Urzędu, o którym mowa w ust. 1, w ciągu 90 dni od dnia zgłoszenia nie wniesie sprzeciwu, to proponowane zmiany uważa się za przyjęte.

§ 7. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia: *M. Łapiński*

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia
z dnia 18 grudnia 2002 r. (poz. 235)

Załącznik nr 1

WZÓR

<i>(wypełnia pracownik Urzędu*)</i>	
numer wniosku _____	
data złożenia _____	podpis i pieczęć pracownika _____

.....
*(podmiot odpowiedzialny
 (pieczęć))*

Wniosek o dokonanie zmiany w pozwoleniu i dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego

I. PODSTAWOWE DANE DOTYCZĄCE PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY WNIOSEK

Produkt leczniczy stosowany u ludzi Produkt leczniczy weterynaryjny

Numer pozwolenia _____	Data wydania _____
Zmiana Typ I <input type="checkbox"/> Typ II <input type="checkbox"/> Nowe istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego ¹⁾ (Typ II) <input type="checkbox"/>	
Coroczna zmiana szczepów w szczepionce przeciw grypie ²⁾ (Typ II) <input type="checkbox"/>	
Zmiana zatwierdzona w UE decyzją Rady Europejskiej lub Komisji Europejskiej Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/>	
Zmiana zatwierdzona w UE (procedura wzajemnego uznawania) Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Kraj referencyjny _____	
Zmiana zatwierdzona w procedurze narodowej Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Kraj _____	

Nazwa produktu leczniczego: _____	Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego: _____
Substancja/e czynna/e / skład ilościowy: _____	_____
_____	Osoba fizyczna upoważniona przez podmiot odpowiedzialny (pełnomocnik) ³⁾ : _____
Postać farmaceutyczna, droga podania _____	_____
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC/ATC vet)** _____	Nr telefonu: _____
_____	Nr faksu: _____
W przypadku produktu leczniczego	
weterynaryjnego podać gatunki zwierząt: _____	E-mail: _____

II. INFORMACJE DLA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

(wypełnia pracownik Urzędu*)

Informacja dla podmiotu odpowiedzialnego

W przyszłej korespondencji należy powoływać się na numer pozwolenia oraz numer wniosku: _____

- Wniosek o dokonanie zmiany został przyjęty.
Data rozpoczęcia procedury _____ Wniesiono opłatę _____
(podać kwotę)
- Wniosek nie jest ważny z powodu _____
- Zmiana Typu I: Wniosek nie może być przyjęty bez uzupełnień wymienionych poniżej.
Uzupełnienia należy nadesłać do dnia _____
- Zmiana Typu II: Wymagana jest dodatkowa dokumentacja.
Uzupełnienia należy nadesłać do dnia _____

(uzasadnienie nieprzyjęcia wniosku przedkłada się w odrębnym piśmie).

.....
Data i podpis pracownika Urzędu*

III. TYPY ZMIAN

Zmiany Typu I^(3,4)

(proszę zaznaczyć odpowiednią zmianę)

Dostarczona dokumentacja: Tom/y _____ Strony _____

1. Zmiany dotyczące zezwolenia na wytwarzanie 1) zmiana nazwy miejsca wytwarzania 2) zmiana/dodanie miejsca wytwarzania 3) wykreślenie miejsca wytwarzania	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	18. Zmiany dotyczące syntezy lub otrzymywania niefarmakopalnych substancji pomocniczych, które zostały opisane w oryginalnej dokumentacji	<input type="checkbox"/>
2. Zmiana nazwy produktu leczniczego	<input type="checkbox"/>	19. Zmiana w specyfikacji substancji pomocniczych, obecnych w składzie produktu leczniczego (z wyjątkiem adiuwantów dla szczepionek)	<input type="checkbox"/>
3. Zmiana nazwy i (lub) adresu podmiotu odpowiedzialnego	<input type="checkbox"/>	20. Wydłużenie okresu ważności produktu leczniczego, w stosunku do określonego w procesie dopuszczania do obrotu 20a. Wydłużenie okresu ważności lub okresu ponownego badania substancji czynnej	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Zastąpienie substancji pomocniczej inną porównywalną (z wyjątkiem adiuwantów dla szczepionek i substancji pomocniczych pochodzenia biologicznego)	<input type="checkbox"/>	21. Zmiana okresu ważności po pierwszym użyciu	<input type="checkbox"/>
5. Dodanie, usunięcie lub zmiana barwnika na inny	<input type="checkbox"/>	22. Zmiana okresu ważności po rekonstytucji	<input type="checkbox"/>
6. Dodanie, usunięcie lub zmiana substancji smakowo- -zapachowych	<input type="checkbox"/>	23. Zmiana warunków przechowywania	<input type="checkbox"/>
7. Zmiana masy otoczki tabletki powlekanej lub zmiana masy powłoki kapsułki	<input type="checkbox"/>	24. Zmiana metod badania substancji czynnej (*) jeżeli metoda nie jest fizykochemiczna 24a. Zmiana metod badania substancji wyjściowych lub pośrednich używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8. Zmiana składu jakościowego materiału opakowania bezpośredniego	<input type="checkbox"/>	25. Zmiana metod badania produktu leczniczego (*) jeżeli metoda nie jest fizykochemiczna	<input type="checkbox"/>
9. Usunięcie wskazania	<input type="checkbox"/>	26. Zmiany dotyczące spełnienia nowych wymagań określonych przez suplementy do farmakopei	<input type="checkbox"/>
10. Usunięcie drogi podania	<input type="checkbox"/>	27. Zmiana metod badania niefarmakopalnych substancji pomocniczych	<input type="checkbox"/>
10a. Dodanie lub zmiana urządzenia dozującego dla płynów doustnych i innych postaci farmaceutycznych	<input type="checkbox"/>		

11. Zmiana wytwórcy substancji czynnej (*)	<input type="checkbox"/>	28. Zmiana metod badania opakowania bezpośredniego	<input type="checkbox"/>
11a. Zmiana nazwy wytwórcy substancji czynnej	<input type="checkbox"/>		
11b. Zmiana dostawcy produktu pośredniego stosowanego przy wytwarzaniu substancji czynnej	<input type="checkbox"/>		
12. Niewielkie zmiany w procesie wytwarzania substancji czynnej (*)	<input type="checkbox"/>	29. Zmiana metod badania urządzenia do podawania produktu leczniczego	<input type="checkbox"/>
12a. Zmiany w specyfikacji substancji wyjściowej lub pośredniej stosowanej przy wytwarzaniu substancji czynnej	<input type="checkbox"/>		
13. Zmiana wielkości serii substancji czynnej (*)	<input type="checkbox"/>	30. Zmiana wielkości opakowania produktu leczniczego	<input type="checkbox"/>
14. Zmiana w specyfikacji substancji czynnej	<input type="checkbox"/>	31. Zmiana kształtu opakowania	<input type="checkbox"/>
15. Niewielkie zmiany w procesie wytwarzania produktu leczniczego (*)	<input type="checkbox"/>	32. Zmiana wytłoczeń, uwypukleń i innych oznakowań (z wyjątkiem rowkowania) na tabletkach lub nadruku na kapsułkach, również zmiana/wprowadzenie dodatkowego tuszu do znakowania produktu leczniczego	<input type="checkbox"/>
15a. Zmiana w procesie kontroli w trakcie wytwarzania produktu leczniczego	<input type="checkbox"/>		
16. Zmiana wielkości serii produktu leczniczego (*)	<input type="checkbox"/>	33. Zmiana wymiarów tabletek, kapsułek, czopków lub globulek bez zmiany składu ilościowego ani średniej masy	<input type="checkbox"/>
17. Zmiana w specyfikacji produktu leczniczego	<input type="checkbox"/>	34. Zmiana w procesie wytwarzania związku niebiałkowego, wynikająca z wprowadzenia etapu biotechnologicznego	<input type="checkbox"/>

Zmiany Typu II*(Proszę zaznaczyć odpowiednią zmianę oraz wyszczególnić dokumentację⁵⁾)*

A. Zmiana w I cz. dokumentacji	<input type="checkbox"/>	Tom/y	Strony	Raport eksperta: 1) uaktualniony <input type="checkbox"/> 2) uzupełnienie <input type="checkbox"/>
B. Zmiana w II cz. dokumentacji	<input type="checkbox"/>	Tom/y	Strony	
C. Zmiana w III cz. dokumentacji	<input type="checkbox"/>	Tom/y	Strony	
D. Zmiana w IV cz. dokumentacji	<input type="checkbox"/>	Tom/y	Strony	

Proszę wyszczególnić rodzaj zmiany:

Zmiany Typu I, dla których stosuje się procedurę dla zmian Typu II – jeżeli wymagana jest specjalna inspekcja miejsca wytwarzania lub (*) stosuje się do produktów należących do następujących kategorii:
(proszę zaznaczyć)

Produkty immunologiczne (*) Produkty immunologiczne, stosowane u zwierząt (*)
Produkty krwiopochodne (*) Produkty biotechnologiczne (*)

Główna zmiana (w przypadku kilku powiązanych zmian)

Zmiana główna, której dotyczy wniosek: numer / litera _____ (1 do 34/A do D)

Wnioski powiązane z obecną zmianą oraz wszelkie inne wnioski⁶⁾ dotyczące tego produktu leczniczego, będące w trakcie rozpatrywania (należy wymienić)

IV. UZASADNIENIE WNIOSKU O DOKONANIE ZMIANY**UZASADNIENIE:**

V. PORÓWNANIE OBOWIĄZUJĄCYCH I PROPONOWANYCH ZAPISÓW W POZWOLENIU, W DOKUMENTACJI DOTYCZĄCEJ WPROWADZENIA DO OBROTU PRODUKTU LECZNICZEGO, W CHARAKTERYSTYCE PRODUKTU LECZNICZEGO, ULOTCE, OZNAKOWANIACH OPAKOWAŃ BEZPOŚRENICH I ZEWNĘTRZNYCH

(należy wpisać zmienione fragmenty, podkreślając lub wyróżniając zmienione słowa)

OBOWIĄZUJĄCY TEKST	PROPONOWANY TEKST

VI. OŚWIADCZENIE WNIOSKODAWCY:

Niniejszym składam wniosek o dokonanie zmiany, tak jak to zostało wyszczególnione powyżej, i oświadczam, że zmiany te nie wpłynęły negatywnie na jakość, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego. Deklaruję, że załączono uaktualnioną dokumentację, że dostarczono dodatkowe informacje dotyczące zmiany Typu I (w uzasadnionych przypadkach) lub informacje dotyczące proponowanej zmiany Typu II. Deklaruję, że wszystkie zmiany zostały wymienione i nie ma żadnych innych zmian w załączonej dokumentacji.

Wniesiona opłata⁷⁾ _____

Niniejszym potwierdzam, że zostały wniesione opłaty zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 36 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

W imieniu podmiotu odpowiedzialnego⁸⁾:

Nazwisko i imię _____ Stanowisko _____

Data _____ Podpis (y) _____

ODNOŚNIKI

⁷⁾ W przypadku nowych istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, podmiot odpowiedzialny powinien niezwłocznie wprowadzić tymczasowe środki bezpieczeństwa, powiadamiając Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych o otrzymanych doniesieniach i wprowadzonych tymczasowych środkach bezpieczeństwa. Jeżeli Prezes Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w ciągu 24 godzin nie wniesie zastrzeżeń, podmiot odpowiedzialny wprowadza tymczasowe zmiany w Charakterystyce Produktu Leczniczego i ulotce, niezwłocznie występując z wnioskiem o dokonanie odpowiedniej zmiany typu II.

- ²⁾ Zmiana szczepów wirusa grypy jest przeprowadzana zgodnie z aktualnymi zaleceniami WHO i CPMP.
- ³⁾ W celu dokonania kilku niepowiązanych ze sobą zmian w pozwoleniu jednego produktu leczniczego, dla każdej z nich należy złożyć odrębny wniosek i określić wzajemne relacje pomiędzy tymi wnioskami oraz wszelkimi innymi wnioskami dotyczącymi tego produktu leczniczego, będącymi w trakcie rozpatrywania.
- ⁴⁾ W celu dokonania kilku powiązanych ze sobą zmian, możliwe jest złożenie jednego wniosku obejmującego wszystkie te zmiany.
- ⁵⁾ Porównanie dokumentacji w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego (Common Technical Document – CTD) z dotychczasowym formatem zawiera Tabela powiązań, określona w przepisach wydanych na podstawie art. 10 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.
- ⁶⁾ Dotyczy również wniosków o przedłużenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, skrócenie okresu ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego i o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu.
- ⁷⁾ Należy dołączyć dowód opłaty.
- ⁸⁾ Należy dołączyć upoważnienie do występowania/składania podpisów w imieniu podmiotu odpowiedzialnego.
-

Objaśnienia:

* Urząd – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

** Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC/ATCvet) kod klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (podać do 5 poziomu).

(*) Dotyczy produktów immunologicznych, immunologicznych stosowanych u zwierząt, krwiopochodnych, biotechnologicznych, dla których stosuje się procedurę dla zmian Typu II.

ZAKRES WYMAGANYCH DOKUMENTÓW I BADAŃ UZASADNIAJĄCYCH WPROWADZENIE ZMIANY

ZMIANY TYPU I	WARUNKI WPROWADZENIA ZMIANY	WYMAGANE DOKUMENTY I BADANIA ^{1), 2)}
1	2	3
<p>1. Zmiany dotyczące zezwolenia na wytwarzanie</p> <p>1) Zmiana nazwy miejsca wytwarzania</p>	<p>Należy złożyć zmodyfikowane (nowe) zezwolenie na wytwarzanie, zatwierdzone przez właściwe władze</p> <p>- miejsce wytwarzania nie ulega zmianie</p>	<p>1) uaktualniona część IA</p> <p>2) oświadczenie, że zmiana nie dotyczy miejsca wytwarzania</p> <p>3) Charakterystyka Produktu Leczniczego (Summary of Product Characteristics – SPC), zwana dalej „ChPL”, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p> <p>4) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie</p>
<p>2) Zmiana (dodanie) miejsca wytwarzania dla całości lub części procesu technologicznego³⁾</p>	<p>- brak zmian w procesie technologicznym i w specyfikacjach (dotyczy wymagań i metod badania)</p>	<p>1) uaktualniona część IA</p> <p>2) w przypadku dodatkowego miejsca zwalniania serii należy przedstawić pełne uzasadnienie w oparciu o dane technologiczne i (lub) aspekty zdrowotne dla ludzi (zwierząt)</p> <p>3) uwierzytelniona kopia zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego, o którym mowa w art. 38 ustawy – Prawo farmaceutyczne</p> <p>4) oświadczenie, że proces wytwarzania oraz specyfikacja przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie</p> <p>5) kopie specyfikacji przy zwalnianiu i obowiązującej do końca okresu ważności</p>

1	2	3
		<p>6) dane dotyczące badania jednej serii produkcyjnej i dwóch serii pilotażowych symulujących proces wytwarzania (lub dwóch serii produkcyjnych) oraz dane porównawcze trzech serii z poprzedniego miejsca wytwarzania. Dane dotyczące dwóch kolejnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na życzenie. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku. W przypadku gdy w nowym miejscu odbywa się jedynie zwalnianie serii, ewentualnie pakowanie w opakowania zewnętrzne, przedstawianie danych dotyczących serii nie jest konieczne</p> <p>7) dane dotyczące walidacji procesu produkcyjnego w przypadku gdy w nowym miejscu produkuje się szczepionki, toksyny, surowice i alergeny, produkty lecznicze pochodzące z ludzkiej krwi i osocza, immunologiczne produkty weterynaryjne oraz produkty biotechnologiczne</p> <p>8) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p> <p>9) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie</p>
<p>3) wykreślenie jednego z miejsc wytwarzania</p>		<p>1) uaktualniona część IA</p> <p>2) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p>

1	2	3
		3) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie.
2. Zmiana nazwy produktu leczniczego	1) nowa nazwa nie może powodować pomyłek z nazwami produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce lub z nazwą powszechnie stosowaną 2) nazwa zwyczajowa może zostać zmieniona na nazwę farmakopealną lub powszechnie stosowaną	1) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 2) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie
3. Zmiana nazwy i (lub) adresu podmiotu odpowiedzialnego	- podmiot odpowiedzialny nie ulega zmianie	1) uaktualniona część IA 2) uwierzytelniona kopia dokumentu potwierdzającego, że podmiot odpowiedzialny ma tę samą osobowość prawną 3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 4) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie
4. Zastąpienie substancji pomocniczej inną porównywalną (z wyłączeniem adiuwantów dla szczepionek i substancji pomocniczych pochodzenia biologicznego)	1) proponowana substancja musi być zgodna z przepisami wydanymi na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne 2) brak zmian w profilu uwalniania (dla stałych postaci farmaceutycznych) 3) takie same właściwości	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA, IIB, IIC i IIE 2) uzasadnienie zmiany/wyboru substancji pomocniczej, z uwzględnieniem właściwości produktu leczniczego (w tym jego trwałości i czystości mikrobiologicznej – jeżeli dotyczy) 3) dla stałych postaci farmaceutycznych – porównawcze dane profilu uwalniania substancji czynnej co najmniej jednej reprezentatywnej serii pilotażowej/produkcyjnej o nowym składzie w stosunku do poprzedniego składu ⁴⁾ 4) uzasadnienie nieprowadzenia nowych badań biorównoważności ¹⁰⁾

1	2	3
		<p>5) zobowiązanie, że odpowiednie badania trwałości zostały rozpoczęte i co najmniej trzymiesięczne dane dotyczące trwałości są w dyspozycji wnioskodawcy (co najmniej dwie serie pilotażowe lub produkcyjne ze wskazaniem ich numerów) oraz że odnośne badania trwałości zostaną ukończone. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku.</p> <p>Dla szczepionek, toksyn, surowic, alergenów, produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza, immunologicznych produktów weterynaryjnych, produktów biotechnologicznych, dla których proces produkcyjny integralnie wpływa na jakość, należy przedstawić sześciomiesięczne dane dotyczące trwałości produktu leczniczego</p> <p>6) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p> <p>7) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie</p> <p>8) kopie specyfikacji przy zwalnianiu i obowiązującej do końca okresu ważności</p> <p>9) dla produktów leczniczych weterynaryjnych potwierdzenie, że substancja pomocnicza w dawce aplikowanej zwierzęciu została włączona do grupy substancji bezpiecznych, niewymagających ustalenia najwyższego dopuszczalnego stężenia pozostałości lub nie posiada swoistej aktywności farmakologicznej</p> <p>10) dane wskazujące, że proponowana substancja pomocnicza nie wpływa na metody badania produktu końcowego według specyfikacji</p>

1	2	3
5. Dodanie, usunięcie lub zmiana barwnika na inny	<ol style="list-style-type: none"> 1) proponowany barwnik musi być zgodny z przepisami wydanymi na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne 2) brak zmian w profilu uwalniania (dla stałych postaci farmaceutycznych) 3) takie same właściwości. Dla zachowania stałej masy postaci farmaceutycznej należy zmienić zawartość substancji pomocniczej występującej w największej ilości 	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA, IIB, IIC IIE; dokumentacja powinna zawierać metody identyfikacji nowego barwnika 2) ChPL, ulotka oraz oznakowanie opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 3) próbki nowego produktu, jeżeli dotyczy 4) zobowiązanie, że odpowiednie badania trwałości zostały rozpoczęte i co najmniej trzymiesięczne dane dotyczące trwałości są w dyspozycji wnioskodawcy (co najmniej dwie serie pilotażowe lub produkcyjne ze wskazaniem ich numerów) oraz, że odnośne badania trwałości zostaną ukończone. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku 5) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie (z wyjątkiem wyglądu) 6) dane wskazujące, że proponowana substancja pomocnicza nie wpływa na metody badania produktu końcowego według specyfikacji
6. Dodanie, usunięcie lub zmiana substancji smakowo-zapachowej	<ol style="list-style-type: none"> 1) proponowana substancja musi być zgodna z przepisami wydanymi na podstawie art. 27 ust. 2 ustawy – Prawo farmaceutyczne 2) dla zachowania stałej masy postaci farmaceutycznej należy zmienić zawartość substancji pomocniczej występującej w największej ilości 	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA, IIB, IIC, IIE 2) poprawiona część IIC zawierająca szczegółowe dane, dotyczące składu jakościowego substancji smakowo-zapachowej oraz udokumentowanie stałości jej składu. Jeżeli dane dotyczące substancji smakowo-zapachowej są przedstawione Prezesowi Urzędu bezpośrednio przez dostawcę tej substancji, Prezes musi je otrzymać przed rozpoczęciem procedury. Nazwa dostawcy oraz data złożenia powyższych danych muszą być uwzględnione w aneksie do wniosku

1	2	3
		<p>3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p> <p>4) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie (z wyjątkiem smaku / zapachu)</p> <p>5) oświadczenie, że odpowiednie badania trwałości zostały rozpoczęte i co najmniej trzymiesięczne dane na temat trwałości są w dyspozycji wnioskodawcy (co najmniej dwie serie pilotażowe lub produkcyjne ze wskazaniem ich numerów) oraz że badania te zostaną ukończone. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku</p> <p>6) dane wskazujące, że proponowana substancja pomocnicza nie wpływa na metody badania produktu końcowego według specyfikacji</p>
<p>7. Zmiana masy otoczki tabletki powlekanej lub masy powłoki kapsułki</p>	<p>- brak zmian w profilu uwalniania</p>	<p>1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA, IIB, IIE</p> <p>2) porównawcze dane profilu uwalniania substancji czynnej co najmniej jednej serii pilotażowej / produkcyjnej produktu końcowego o proponowanym składzie w stosunku do dotychczasowego składu (dla produktów leczniczych o modyfikowanym uwalnianiu dane uzyskane badaniami <i>in vitro</i> muszą być potwierdzone <i>in vivo</i>)⁴⁾</p> <p>3) uzasadnienie nieprowadzenia nowych badań biorównoważności¹⁰⁾</p> <p>4) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie (z wyjątkiem średniej masy)</p>

1	2	3
8. Zmiana składu jakościowego materiału opakowania bezpośredniego	1) proponowany materiał opakowania bezpośredniego posiada przynajmniej równoważne właściwości do dotychczasowego 2) zmiana nie wpływa na sterylność produktu leczniczego	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA i IIC 2) uzasadnienie zmiany materiału opakowania poparte wynikami odpowiednich badań (dane porównawcze na temat przepuszczalności, np. dla O ₂ , CO ₂ , wilgoci) 3) dla półstałych i płynnych postaci farmaceutycznych, należy udokumentować brak interakcji pomiędzy składnikami opakowania i produktem leczniczym (np. migracji składników proponowanego materiału do wewnątrz, składników preparatu do opakowania) 4) walidacja nowych metod badania materiału opakowania bezpośredniego 5) oświadczenie, że odpowiednie badania trwałości zostały rozpoczęte i co najmniej trzymiesięczne dane na temat trwałości są w dyspozycji wnioskodawcy (co najmniej dwie serie pilotażowe lub produkcyjne ze wskazaniem ich numerów) oraz że badania te zostaną ukończone. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku 6) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie 7) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy
9. Usunięcie wskazania	- powodem usunięcia wskazania nie może być bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego, wynikające z danych przedklinicznych, klinicznych oraz jego jakości	1) uzasadnienie usunięcia wskazania 2) oświadczenie, że usunięcie wskazania nie dotyczy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego 3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe

1	2	3
		<p>i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p> <p>4) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie</p>
<p>10. Usunięcie drogi podania</p>	<p>- powodem usunięcia drogi podania nie może być bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego, wynikające z danych przedklinicznych, klinicznych oraz jego jakości</p>	<p>1) uzasadnienie usunięcia drogi podania</p> <p>2) oświadczenie, że usunięcie drogi podania nie dotyczy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego</p> <p>3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p> <p>4) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie</p>
<p>10a. Dodanie lub zmiana urządzenia dozującego dla płynów doustnych i innych postaci farmaceutycznych⁵⁾</p>	<p>- pojemność, a tam gdzie jest to konieczne dokładność, urządzenia dozującego muszą odpowiadać zatwierdzonemu schematowi dawkowania</p>	<p>1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA i IIC</p> <p>2) opis urządzenia zawierający dokładne rysunki i nazwę producenta</p> <p>3) przykładowe urządzenia, jeżeli dotyczy</p> <p>4) potwierdzenie, że pojemność i dokładność urządzenia odpowiadają zatwierdzonemu schematowi dawkowania</p> <p>5) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy</p> <p>6) skład materiału, z którego wytwarza się urządzenie dozujące. Materiał powinien odpowiadać Farmakopei Europejskiej, jeżeli dotyczy</p> <p>7) dane na temat trwałości / interakcji między materiałem urządzenia dozującego a produktem leczniczym</p> <p>8) odniesienie urządzenia dozującego do znaku zgodności CE, jeżeli dotyczy</p>

1	2	3
11. Zmiana wytwórcy (ów) substancji czynnej ^{6), 7), 8)}	- specyfikacja, droga syntezy i metody kontroli nie ulegają zmianie lub przedłożony jest certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską	<ol style="list-style-type: none"> 1) uaktualniona część IA 2) uzupełnienia w odpowiednich sekcjach części IIC 3) wyniki badań analitycznych co najmniej dwóch serii (minimum badania dwóch serii pilotażowych) 4) dla szczepionek, toksyn, surowic, alergenów, produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza, immunologicznych produktów weterynaryjnych, produktów biotechnologicznych, dla których proces produkcyjny integralnie wpływa na jakość, należy przedstawić sześciomiesięczne dane dotyczące trwałości dla substancji czynnej i zawierającego ją produktu 5) w dalszym postępowaniu oświadczenie, że badania dotyczące rzeczywistego okresu trwałości będą doprowadzone do końca. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku 6) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub zmiana certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy, lub oświadczenie, że droga syntezy (lub jeżeli jest to konieczne metoda przygotowania, np. dla roślinnych produktów leczniczych), metody kontroli i specyfikacja są zgodne z zatwierdzonymi, włączając oświadczenie, że podmiot odpowiedzialny posiada dostęp do odpowiednich informacji (może to być nowy Drug Master File (DMF), jeżeli warunki wprowadzenia zmiany są spełnione)
11a. Zmiana nazwy wytwórcy substancji czynnej ⁸⁾	- wytwórca substancji czynnej nie ulega zmianie	<ol style="list-style-type: none"> 1) uaktualniona część IA 2) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC 3) oświadczenie, że miejsce wytwarzania nie ulega zmianie 4) zmiana certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską w części IIC, jeżeli dotyczy 5) oświadczenie, od kiedy zmiana wejdzie w życie

1	2	3
11b. Zmiana dostawcy półproduktów używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej ^{8), 9)}	- specyfikacje, droga syntezy i metody kontroli nie ulegają zmianie	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC 2) wyniki badań analitycznych co najmniej dwóch serii (minimum badania dwóch serii pilotażowych) półproduktu i substancji czynnej 3) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy, lub oświadczenie, że droga syntezy (lub jeżeli konieczne metoda przygotowania, np. dla roślinnych produktów leczniczych), metody kontroli i specyfikacje są zgodne z zatwierdzonymi, włączając oświadczenie, że podmiot odpowiedzialny posiada dostęp do odpowiednich informacji (może to być nowy Drug Master File (DMF), jeżeli warunki wprowadzenia zmiany są spełnione)
12. Niewielkie zmiany w procesie wytwarzania substancji czynnej ^{6), 8)}	<ol style="list-style-type: none"> 1) brak niekorzystnych zmian w specyfikacji 2) brak zmian we właściwościach fizycznych 3) brak nowych zanieczyszczeń lub wzrostu poziomu zanieczyszczeń, które mogą wymagać dalszych badań w zakresie bezpieczeństwa stosowania <p>lub</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską 	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC, włączając porównanie dotychczasowego i proponowanego procesu wytwarzania 2) wyniki badań analitycznych co najmniej dwóch serii (minimum badania dwóch serii pilotażowych) 3) dla szczepionek, toksyn, surowic, alergenów, produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza, immunologicznych produktów weterynaryjnych, produktów biotechnologicznych, dla których proces produkcyjny integralnie wpływa na jakość, muszą zostać przedstawione sześciomiesięczne dane dotyczące trwałości dla substancji czynnej i zawierającego ją produktu 4) w dalszym postępowaniu oświadczenie, że badania dotyczące rzeczywistego okresu trwałości będą doprowadzone do końca. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku

1	2	3
		<p>5) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy</p> <p>lub:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) udokumentowanie, że wszystkie potencjalne nowe zanieczyszczenia są wykrywalne przy przyjętej granicy wykrywalności; oświadczenie, że brak zanieczyszczeń występujących na (lub powyżej) dopuszczalnej granicy wykrywalności przyjętej dla zanieczyszczeń oraz że nie ma wzrostu poziomu zanieczyszczeń, które wymagają dalszych badań w zakresie bezpieczeństwa stosowania b) przedstawienie walidacji nowych metod badania (jeżeli dotyczy) (patrz także zmiana nr 24) c) oświadczenie, że nie nastąpiła zmiana specyfikacji substancji czynnej (patrz także zmiana nr 14); jeżeli wprowadzono zmiany w specyfikacji, należy załączyć obecną i zmienioną specyfikację (porównanie obu wersji, w każdym zmienionym punkcie) d) kopia obowiązującej specyfikacji dla substancji czynnej e) uaktualnienie dotychczasowego DMF, jeżeli dotyczy
<p>12a. Zmiana w specyfikacji substancji wyjściowej lub pośredniej stosowanej przy wytwarzaniu substancji czynnej⁸⁾</p>	<p>- granice tolerancji w specyfikacji mogą być wyłącznie zawężone lub mogą być dodane nowe badania i limity</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC 2) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy <p>lub</p> <p>dla wszystkich nowych metod analitycznych opis metodyki analitycznej i przedstawienie danych walidacji, jeżeli dotyczy (patrz również zmiana 24a)</p>

1	2	3
13. Zmiana wielkości serii substancji czynnej ^{6),8)}	- dane dotyczące serii muszą potwierdzać, że etapy procesu technologicznego zostały zachowane i nie uległy zmianie właściwości fizyczne substancji czynnej	<ol style="list-style-type: none">1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC2) wyniki badań analitycznych serii (porównawcze, w formacie tabelarycznym) dotyczące minimum jednej serii produkcyjnej wytwarzanej w dotychczasowej i proponowanej wielkości. Wyniki badań analitycznych kolejnych dwóch serii produkcyjnych powinny być dostępne na żądanie. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku3) dla szczepionek, toksyn, surowic, alergenów, produktów leczniczych pochodzących z ludzkiej krwi lub osocza, immunologicznych produktów weterynaryjnych, produktów wytwarzanych na drodze biotechnologii, dla których proces produkcyjny integralnie wpływa na jakość, należy przedstawić sześciomiesięczne dane dotyczące trwałości substancji czynnej i zawierającego ją produktu. W dalszym postępowaniu oświadczenie, że badania dotyczące rzeczywistego okresu trwałości będą doprowadzone do końca. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku4) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy lub:<ol style="list-style-type: none">a) oświadczenie, że specyfikacja dla substancji czynnej nie uległa zmianieb) kopia specyfikacji dla substancji czynnejc) udokumentowanie, że wszystkie potencjalne nowe zanieczyszczenia są wykrywalne przy przyjętej granicy wykrywalności

1	2	3
		d) uaktualnienie dotychczasowego DMF, jeżeli dotyczy
14. Zmiana w specyfikacji substancji czynnej ⁸⁾	- granice tolerancji w specyfikacji mogą być wyłącznie zawężone lub mogą być dodane nowe badania i limity	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC 2) wyniki badań zgodności substancji czynnej z dotychczasową i proponowaną specyfikacją dla co najmniej dwóch serii pilotażowych/produkcyjnych 3) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy lub: a) walidacja nowych metod badania, jeżeli dotyczy (patrz także zmiana nr 24) b) porównanie profilu uwalniania substancji czynnej z produktu końcowego co najmniej jednej serii pilotażowej lub produkcyjnej, wyprodukowanej z substancji czynnej odpowiadającej dotychczasowej i proponowanej specyfikacji, jeżeli dotyczy ⁴⁾ c) porównanie dotychczasowej i proponowanej specyfikacji w układzie tabelarycznym
15. Niewielkie zmiany w procesie wytwarzania produktu leczniczego ⁶⁾	1) brak niekorzystnych zmian w specyfikacji produktu leczniczego 2) nowy proces produkcji musi prowadzić do wytworzenia takiego samego produktu, pod względem jakości, bezpieczeństwa i skuteczności	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIB: a) <u>dla postaci półstałych i płynnych</u> , w których substancja czynna jest w postaci nierozpuszczonej, odpowiednie metody walidacji zmiany, włączając obserwacje mikroskopowe w celu sprawdzenia zmian wizualnych w rozproszeniu i morfologii cząstek; porównawcze dane dotyczące rozkładu wielkości cząstek uzyskane za pomocą odpowiedniej metody b) <u>dla stałych postaci farmaceutycznych</u> dane dotyczące profilu uwalniania jednej serii produkcyjnej i porównawcze dane trzech

1	2	3
		<p>ostatnich serii wyprodukowanych według dotychczasowego procesu. Dane dotyczące dwóch kolejnych serii produkcyjnych powinny być dostępne na życzenie. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku⁴⁾</p> <p>2) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie. Jeżeli wprowadzono zmiany w specyfikacji, należy załączyć obecną i zmienioną specyfikację (porównanie obu wersji, w każdym zmienionym punkcie)</p> <p>3) uzasadnienie nieprzewodzenia nowych badań biorównoważności¹⁰⁾</p> <p>4) kopie specyfikacji przy zwalnianiu i obowiązującej do końca okresu ważności</p> <p>5) w przypadku zmiany w procesie sterylizacji, należy podać uzasadnienie i walidację</p>
15a. Zmiana w procesie kontroli w trakcie wytwarzania produktu leczniczego	- granice tolerancji w specyfikacji mogą być wyłącznie zawężone lub mogą być dodane nowe badania i limity	<p>1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIB i IID</p> <p>2) opis metodyki analitycznej i przedstawienie danych walidacji dla wszystkich nowych metod analitycznych, jeżeli dotyczy</p>
16. Zmiana wielkości serii produktu leczniczego ⁶⁾	- zmiana nie wpływa niekorzystnie na proces wytwarzania produktu leczniczego	<p>1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIB</p> <p>2) badania analityczne (porównawcze, w formacie tabelarycznym) co najmniej jednej serii produkcyjnej w dotychczasowej i proponowanej wielkości. Dane dotyczące dwóch kolejnych serii powinny być dostępne na życzenie. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku</p>

1	2	3
		3) dane dotyczące jednolitości zawartości substancji czynnej w całej serii dla produktów, dla których wymagane jest badanie jednolitości zawartości 4) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie 5) kopie specyfikacji przy zwalnianiu i obowiązującej do końca okresu ważności
17. Zmiana w specyfikacji produktu leczniczego	- granice tolerancji w specyfikacji mogą być wyłącznie zawężone lub mogą być dodane nowe badania i limity	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIE i IIF 2) opis metodyki analitycznej i przedstawienie danych walidacji dla wszystkich nowych metod analitycznych, jeżeli dotyczy 3) porównanie profilu uwalniania, jeżeli dotyczy ⁴⁾ 4) porównanie wyników badań analitycznych co najmniej dwóch serii produkcyjnych przeprowadzonych według dotychczasowej i proponowanej specyfikacji 5) porównanie dotychczasowych i proponowanych specyfikacji przy zwalnianiu i obowiązującej do końca okresu ważności
18. Zmiana syntezy lub otrzymywania niefarmakopealnych substancji pomocniczych, które zostały opisane w oryginalnej dokumentacji	1) brak niekorzystnych zmian w specyfikacji 2) brak nowych zanieczyszczeń lub wzrostu poziomu zanieczyszczeń, które mogą wymagać dalszych badań w zakresie bezpieczeństwa stosowania 3) brak zmian we właściwościach fizykochemicznych	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC, zawierające stosowne dane dotyczące walidacji 2) porównanie wyników badań co najmniej dwóch serii 3) oświadczenie, że specyfikacje substancji pomocniczych przed i po wprowadzeniu zmiany nie uległy zmianie; jeżeli wprowadzono zmiany w specyfikacji, należy załączyć obecną i zmienioną specyfikację (porównanie obu wersji, w każdym zmienionym punkcie) 4) oświadczenie, że brak nowych zanieczyszczeń lub wzrostu poziomu zanieczyszczeń, które mogą wymagać dalszych badań w zakresie bezpieczeństwa stosowania

1	2	3
<p>19. Zmiana w specyfikacji substancji pomocniczych, obecnych w składzie produktu leczniczego (z wyjątkiem adiuwantów dla szczepionek)</p>	<p>- granice tolerancji w specyfikacji mogą być wyłącznie zawężone lub mogą być dodane nowe badania i limity</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC 2) dla proponowanych metod analitycznych opis metody i przedstawienie danych walidacji (patrz także zmiana nr 27) 3) porównanie profilu uwalniania dla co najmniej jednej serii pilotażowej/produkcyjnej produktu leczniczego, jeżeli dotyczy⁴⁾ 4) uzasadnienie nieprzewodzenia nowych badań biorównoważności¹⁰⁾ 5) wyniki badań analitycznych co najmniej dwóch serii pilotażowych/produkcyjnych obejmujące wszystkie parametry specyfikacji 6) porównanie dotychczasowej i proponowanej specyfikacji dla substancji pomocniczych
<p>20. Wydłużenie okresu ważności produktu leczniczego w stosunku do określonego w procesie dopuszczania do obrotu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) badania trwałości zostały wykonane zgodnie z protokołem przedstawionym w czasie postępowania w sprawie dopuszczania do obrotu 2) badania muszą dowodzić, że produkt leczniczy na końcu okresu ważności spełnia wymagania specyfikacji 3) okres ważności nie może przekraczać pięciu lat 	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIF, zawierające wyniki badań produktu leczniczego przechowywanego przez okres zgodny z proponowanym okresem ważności lub dłużej (format tabelaryczny, co najmniej dwie serie pilotażowe lub produkcyjne) w zatwierdzonym rodzaju opakowania bezpośredniego 2) oświadczenie, że badania trwałości wykonano w sposób zgodny z przedstawionym w czasie postępowania w sprawie dopuszczania do obrotu oraz, że produkt leczniczy do końca okresu ważności spełnia wymagania specyfikacji 3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 4) kopia specyfikacji obowiązującej do końca okresu ważności

1	2	3
20a. Wydłużenie okresu ważności lub okresu ponownego badania substancji czynnej; ⁸⁾	<ol style="list-style-type: none"> 1) badania trwałości zostały wykonane zgodnie z protokołem przedstawionym w czasie postępowania w sprawie dopuszczania do obrotu 2) badania muszą dowodzić, że substancja czynna do końca okresu ważności spełnia wymagania specyfikacji 	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIF 2) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli okres ponownego badania jest wymieniony w tym certyfikacie, jeżeli dotyczy lub: <ol style="list-style-type: none"> a) oświadczenie, że badania trwałości wykonano w sposób zgodny z przedstawionym w czasie postępowania w sprawie dopuszczania do obrotu oraz, że substancja czynna do końca okresu ważności spełnia wymagania specyfikacji b) wyniki badań substancji czynnej przechowywanej przez okres zgodny z proponowanym okresem ważności lub dłużej dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub produkcyjnych w zatwierdzonym rodzaju opakowania bezpośredniego c) kopia specyfikacji obowiązującej do końca okresu ważności
21. Zmiana okresu ważności po pierwszym użyciu	- badania muszą dowodzić, że produkt leczniczy na końcu okresu ważności po pierwszym użyciu spełnia wymagania specyfikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części II F, zawierające wyniki badań produktu leczniczego po pierwszym użyciu przechowywanego przez okres zgodny z proponowanym okresem ważności po pierwszym użyciu lub dłużej w zatwierdzonym rodzaju opakowania bezpośredniego dla co najmniej dwóch serii produkcyjnych; odpowiednie wyniki badań mikrobiologicznych, jeżeli dotyczy 2) oświadczenie, że specyfikacja obowiązująca do końca okresu ważności po pierwszym użyciu nie ulega zmianie i produkt leczniczy spełnia dotychczasowe wymagania 3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 4) kopia specyfikacji obowiązującej do końca okresu ważności

1	2	3
22. Zmiana okresu ważności po rekonstytucji	- badania muszą dowodzić, że produkt leczniczy na końcu okresu ważności po rekonstytucji spełnia wymagania specyfikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części II F, zawierające wyniki badań produktu leczniczego po rekonstytucji przechowywanego przez okres zgodny z proponowanym okresem ważności po rekonstytucji lub dłużej dla co najmniej dwóch serii produkcyjnych; odpowiednie wyniki badań mikrobiologicznych, jeżeli dotyczy 2) oświadczenie, że specyfikacja obowiązująca do końca okresu ważności po rekonstytucji nie ulega zmianie i produkt leczniczy spełnia dotychczasowe wymagania 3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 4) kopia specyfikacji obowiązującej do końca okresu ważności
23. Zmiana warunków przechowywania	<ol style="list-style-type: none"> 1) badania trwałości zostały wykonane zgodnie z protokołem przedstawionym w czasie postępowania w sprawie dopuszczania do obrotu 2) badania muszą dowodzić, że produkt leczniczy na końcu okresu ważności spełnia wymagania specyfikacji 	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części II F, zawierające wyniki badań produktu leczniczego przechowywanego przez zatwierdzony okres ważności lub dłużej w zatwierdzonym rodzaju opakowania bezpośredniego dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub produkcyjnych 2) oświadczenie, że specyfikacja końca okresu ważności nie ulega zmianie i produkt leczniczy spełnia dotychczasowe wymagania 3) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 4) kopia specyfikacji obowiązującej do końca okresu ważności
24. Zmiana metod badania substancji czynnej ^(6),8)	- wyniki walidacji metody wykazują, że proponowana metoda badania jest przynajmniej równoważna dotychczasowej	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC, zawierające opis metody, walidację oraz porównanie wyników badań dotychczasową i proponowaną metodą, jeżeli dotyczy

1	2	3
		2) uzupełnienia do części IIF, jeżeli dotyczy 3) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części II C, jeżeli dotyczy lub: a) oświadczenie, że specyfikacje dla substancji czynnych nie zostały zmienione (patrz również zmiana nr 14) b) kopie specyfikacji przy zwalnianiu i obowiązującej do końca okresu ważności c) jeżeli przy pomocy proponowanej metody zostało wykryte nowe zanieczyszczenie, należy przedstawić uzasadnienie, że nowe zanieczyszczenie jest dopuszczalne z toksykologicznego punktu widzenia.
24a. Zmiana metod badania substancji wyjściowych lub pośrednich używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej ⁸⁾	1) wyniki walidacji metody wykazują, że proponowana metoda badania jest przynajmniej równoważna dotychczasowej 2) brak wpływu na specyfikację	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC, zawierające opis metody, walidację oraz porównanie wyników badań dotychczasową i proponowaną metodą, jeżeli dotyczy 2) uzupełnienia do części IIF, jeżeli dotyczy 3) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy lub: a) oświadczenie, że specyfikacje dla substancji wyjściowych lub pośrednich używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej nie zostały zmienione (patrz również zmiana nr 12a) b) jeżeli za pomocą proponowanej metody zostało wykryte nowe zanieczyszczenie, należy przedstawić uzasadnienie, że nowe zanieczyszczenie jest dopuszczalne z toksykologicznego punktu widzenia

1	2	3
25. Zmiana metod badania produktu leczniczego ⁶⁾	1) brak niekorzystnych zmian w specyfikacji 2) wyniki walidacji metody wykazują, że proponowana metoda badania jest przynajmniej równoważna dotychczasowej	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIE i (lub) IIF, zawierające opis metody, walidację metod oraz porównanie wyników badań produktu leczniczego dotychczasową i proponowaną metodą 2) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności nie uległy zmianie, lub, jeżeli wprowadzono jakiegokolwiek zmiany do specyfikacji, porównanie dotychczasowej i proponowanej specyfikacji (wszystkich stron, na których wprowadzono zmiany) 3) kopia specyfikacji przy zwalnianiu i obowiązującej do końca okresu ważności.
26. Zmiany dotyczące spełnienia nowych wymagań określonych przez suplementy do farmakopei (w przypadku gdy pozwolenie odnosi się do aktualnego wydania farmakopei i zmiana zostaje wprowadzona w ciągu 6 miesięcy od daty przyjęcia nowej monografii, należy wyłącznie powiadomić Prezesa Urzędu)	- zmiana jest dokonywana wyłącznie w celu dostosowania do nowych wymagań, zawartych w najnowszych suplementach do farmakopei	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC i IIE 2) <u>substancja czynna</u> : w przypadku zmiany ze specyfikacji wytwórcy lub monografii farmakopei innej niż Farmakopea Europejska, Farmakopea Polska lub farmakopee uznawane w państwach członkowskich Unii Europejskiej, należy przedstawić dane potwierdzające, że nowa monografia Farmakopei Europejskiej, Farmakopei Polskiej lub innej farmakopei uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej odpowiada metodom kontroli substancji czynnej pochodzącej od danego wytwórcy. Dla substancji opisanych w Farmakopei Europejskiej mogą to być np.: a) porównanie wykazu możliwych zanieczyszczeń substancji czynnej, z uwzględnieniem odpowiednich przypisów podanych w monografii b) dostarczenie certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy

1	2	3
		<p>3) <u>substancja pomocnicza/czynna</u>: w przypadku gdy nowe wymagania dla substancji czynnej lub substancji pomocniczych mogą wpływać na jakość produktu końcowego, należy dostarczyć porównanie wyników badań analitycznych przeprowadzonych z wykorzystaniem wszystkich badań zgodnie ze specyfikacją produktu końcowego dla co najmniej dwóch serii produkcyjnych, łącznie z porównaniem profilu uwalniania, jeżeli dotyczy</p> <p>Uwaga: <u>Produkt końcowy</u> w przypadku gdy zmiana dotyczy dostosowania do nowej ogólnej monografii (dla postaci farmaceutycznej) lub spełnienia nowych ogólnych wymagań, może być złożony jeden wniosek dla wszystkich preparatów, których zmiana dotyczy, pod warunkiem, że nowe wymagania nie powodują konieczności przeprowadzenia walidacji metod związanych z konkretnym preparatem.</p>
27. Zmiana metod badania niefarmakopealnych substancji pomocniczych	- wyniki walidacji metody wykazują, że proponowana metoda badania jest przynajmniej równoważna dotychczasowej	<p>1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC, zawierające opis metody, walidację oraz porównanie wyników badań dotychczasową i proponowaną metodą</p> <p>2) oświadczenie, że specyfikacje dla substancji pomocniczych nie uległy zmianie (patrz także zmiana nr 19)</p>
28. Zmiana metod badania opakowania bezpośredniego	- wyniki walidacji metody wykazują, że proponowana metoda badania jest przynajmniej równoważna dotychczasowej	<p>1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC, zawierające opis metody, walidację oraz porównanie wyników badań dotychczasową i proponowaną metodą, jeżeli dotyczy</p> <p>2) oświadczenie, że specyfikacja dla opakowania bezpośredniego nie ulega zmianie</p>
29. Zmiana metod badania urządzenia do podawania produktu leczniczego	- wyniki walidacji metody wykazują, że proponowana metoda badania jest przynajmniej równoważna dotychczasowej	<p>1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIC, zawierające opis metody, walidację oraz porównanie wyników badań dotychczasową i proponowaną metodą, jeżeli dotyczy</p> <p>2) odniesienie do znaku zgodności CE dla urządzenia dozującego, jeżeli dotyczy</p>

1	2	3
		3) oświadczenie, że specyfikacja dla urządzenia do podawania nie ulega zmianie
30. Zmiana wielkości opakowania produktu leczniczego	1) brak zmian w specyfikacji produktu leczniczego 2) nowa wielkość opakowania jest zgodna z dawkowaniem i czasem trwania kuracji zaakceptowanym w ChPL 3) materiał opakowania bezpośredniego nie ulega zmianie Dla produktów leczniczych do podawania parenteralnego zmiana może dotyczyć wyłącznie ilości opakowań bezpośrednich w opakowaniu zewnętrznym.	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA, IIC, IIE, jeżeli dotyczy 2) oświadczenie, że specyfikacje produktu leczniczego nie uległy zmianie 3) potwierdzenie, że nowa wielkość opakowania jest zgodna z dawkowaniem i czasem trwania kuracji zaakceptowanym w ChPL 4) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 5) oświadczenie, że opakowanie bezpośrednie i zamknięcie pozostają niezmienione; w przypadku tworzyw sztucznych, potwierdzenie, że grubość ścianek polimerowych jest co najmniej taka sama, jak dla dotychczasowych wielkości opakowania 6) oświadczenie, że będą prowadzone badania trwałości, w przypadku gdy parametry trwałości preparatu mogą ulec zmianie. Powyższe dane należy przedstawić, jeżeli wyniki badań nie są zgodne ze specyfikacjami, oraz zaproponować sposób postępowania w danym przypadku
31. Zmiana kształtu opakowania	1) zmiana kształtu opakowania nie wpływa na jakość i trwałość produktu leczniczego oraz na interakcje pomiędzy opakowaniem a produktem leczniczym 2) zmiana nie dotyczy elementu opakowania mającego wpływ na sposób podania/użycia produktu leczniczego	1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA i IIC (również szczegółowy rysunek dotychczasowego i nowego opakowania), jeżeli dotyczy 2) dotychczasowe i proponowane opakowanie, jeżeli dotyczy 3) oświadczenie, że specyfikacja dla opakowania (z wyjątkiem kształtu) nie ulega zmianie 4) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności produktu leczniczego nie uległy zmianie

1	2	3
<p>32. Zmiana wytłoczeń, wypukleń i innych oznakowań (z wyjątkiem rowkowania) na tabletkach lub nadruku na kapsułkach, również zmiana lub wprowadzenie dodatkowego tuszu do znakowania produktu leczniczego</p>	<p>- nowe oznakowanie nie utrudnia rozróżnienia od innych tabletek lub kapsułek</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIA, IIB, IIC i IIE (również szczegółowy rysunek lub opis dotychczasowego i nowego oznakowania) 2) próbki produktu końcowego, jeżeli dotyczy 3) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności produktu leczniczego nie uległy zmianie (z wyjątkiem wyglądu tabletek/kapsułek) 4) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy
<p>33. Zmiana wymiarów tabletek, kapsułek, czopków lub globulek bez zmiany składu ilościowego ani średniej masy</p>	<p>- brak zmian w profilu uwalniania</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) uzupełnienia do odpowiednich sekcji części IIB i IIE (również szczegółowy rysunek uwzględniający dotychczasowe i nowe wymiary) 2) porównanie wyników badań uwalniania co najmniej jednej serii pilotażowej / produkcyjnej produktu leczniczego o dotychczasowych i proponowanych wymiarach tabletek / kapsułek / czopków / globulek⁴⁾ 3) oświadczenie, że specyfikacje przy zwalnianiu i obowiązująca do końca okresu ważności produktu leczniczego nie uległy zmianie (z wyjątkiem wyglądu tabletek / kapsułek) 4) ChPL, ulotka oraz oznakowania opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, dotychczasowe i uwzględniające proponowane zmiany, przedstawione w formie opisowej i graficznej, jeżeli dotyczy 5) przedstawienie wyników oznaczania wytrzymałości mechanicznej tabletek przy zwalnianiu oraz zobowiązanie do złożenia danych dotyczących powyższych testów przy końcu okresu ważności

1	2	3
34. Zmiana w procesie wytwarzania związku niebiałkowego, wynikająca z wprowadzenia etapu biotechnologicznego ^{8), 11)}		
1) Zmiana w procesie wytwarzania substancji posiadających certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską	- specyfikacje i właściwości substancji nie ulegają zmianie	1) wyniki badań analitycznych co najmniej dwóch serii pilotażowych 2) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy
2) Zmiana w procesie wytwarzania powodująca konieczność wprowadzenia metody badania nowych zanieczyszczeń	1) specyfikacje i właściwości substancji nie ulegają zmianie 2) jeżeli w procesie produkcji powstają zanieczyszczenia nie-kontrolowane przez monografie farmakopealne, to muszą zostać zadeklarowane 3) wymagane jest opisanie odpowiedniej metody ich badania. Ta dodatkowa metoda musi zostać uwzględniona w certyfikacie zgodności z Farmakopeą Europejską	1) wyniki badań analitycznych co najmniej dwóch serii pilotażowych 2) certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską lub poprawki do certyfikatu zawartego w części IIC, jeżeli dotyczy.

Objaśnienia:

1) Dla zmian 1, 11, 11b, 15a, 16, 24, 24a, 25, 27, 28, 29, 30 *zmiana* może oznaczać *dodanie* lub *zastąpienie*.

2) Dla zmian 1, 11, 11b, 13, 16, 30, 32 *zmiana* może oznaczać również *usunięcie*.

3) Porównanie dokumentacji w formacie Wspólnego Dokumentu Technicznego (Common Technical Document – CTD) z dotychczasowym formatem zawiera Tabela powiązań, przedstawiona w odrębnych przepisach wydanych na podstawie art. 10 ust. 7 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.

Odnosniki:

- 1) Dane zawarte w częściach I i II (z uwzględnieniem odpowiednich sekcji) muszą być zgodne z przepisami wydanymi na podstawie art. 10 ust. 7 i art. 17 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne.
- 2) W każdym przypadku należy dołączyć kopie:
 - a) aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu,
 - b) potwierdzenia wprowadzonych zmian w dokumentacji dotyczącej wprowadzenia do obrotu produktu leczniczego,
 - c) zatwierdzonych zmian w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce i oznakowaniu opakowania bezpośredniego i zewnętrznego, jeżeli zmiany ich dotyczą.
- 3) Dla szczepionek, toksyn, surowic i alergenów, produktów otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza, immunologicznych produktów leczniczych, stosowanych u zwierząt oraz produktów biotechnologicznych, dla których proces wytwarzania ma bezpośredni związek z jakością preparatu, każda zmiana dotycząca miejsca wytwarzania powoduje inne zmiany, takie jak np. zmiana wielkości serii substancji czynnej (nr 13) lub niewielkie zmiany w wytwarzaniu produktu leczniczego (nr 15); zmiany takie powinny być uwzględnione w jednym wniosku (jedna opłata). W przypadku gdy dodatkowe zmiany stanowią jedne ze zmian nr 11, 12, 13, 15, 16, lub 24, 25, jeżeli stosowana do badań metoda nie jest fizykochemiczna, obowiązuje procedura określona dla zmian Typu II; dla produktów leczniczych, otrzymanych na drodze syntezy chemicznej, jakość określona jest w specyfikacjach i w związku z tym inne zmiany nie są zwykle konieczne.
- 4) Dla roślinnych produktów leczniczych można przedstawić porównanie czasu rozpadu.
- 5) Zmiana 10a nie obejmuje urządzeń dozujących, które stanowią integralną część produktu farmaceutycznego (np. zmiany elementów zaworu lub pompy w produktach przeznaczonych do inhalacji).
- 6) Dla produktów będących szczepionkami, toksynami, surowicami, alergenami lub produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza oraz dla produktów biotechnologicznych stosuje się procedurę zmian Typu II (dla zmian Nr 24 i 25 dotyczy tylko przypadku, gdy proponowana metoda nie jest fizykochemiczna).
- 7) Zmiana ta obejmuje również wprowadzenie nowego miejsca wytwarzania substancji czynnej należącego do dotychczasowego wytwórcy tej substancji.
- 8) Podmiot odpowiedzialny niebędący wytwórcą substancji czynnej jest zobowiązany do uzyskania od jej wytwórcy pisemnego zobowiązania o poinformowaniu go o każdym zamiarze wprowadzenia zmiany dotyczącej substancji czynnej.
- 9) Dotyczy również zmiany lokalizacji dostawcy.
- 10) „NfG on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence”.
- 11) Wyjaśnienia dotyczące warunków wprowadzenia zmiany Nr 34 zawarte są w Commission Regulation No 1069/98, Artykuł 1, paragraf 17 i Commission Regulation No 1146/98, Artykuł 1, paragraf 4.

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

1. Zmiany dotyczące substancji czynnej:

- 1) dodanie jednej lub kilku substancji czynnych, włączając dodanie antygeny do szczepionki;
- 2) usunięcie jednej lub kilku substancji czynnych, włączając usunięcie antygeny ze szczepionki;
- 3) zmiana ilości substancji czynnej (-ych);
- 4) zastąpienie substancji czynnej (-ych) przez inną sól/ester, kompleks/pochodną (ta sama część aktywna cząsteczki);
- 5) zastąpienie substancji czynnej (-ych) przez inny izomer, inną mieszaninę izomerów, mieszaniny przez izolowany izomer;
- 6) zastąpienie produktu biologicznego lub produktu biotechnologicznego jedną z innych struktur molekularnych; zmiana wektora stosowanego do produkcji antygeny/surowca wyjściowego, w tym banku szczepu wyjściowego w procesie biotechnologii;
- 7) wprowadzenie nowych ligandów lub zmiana sposobu kompleksowania przy radiofarmaceutykach.

2. Zmiany w zakresie wskazań¹⁾:

- 1) dodanie wskazania;
- 2) zmiana wskazania.

3. Zmiana mocy produktu leczniczego, postaci farmaceutycznej lub drogi podania²⁾:

- 1) zmiana biodostępności;
- 2) zmiany w farmakokinetyce, np. zmiany w szybkości uwalniania;
- 3) wprowadzenie nowej mocy produktu leczniczego;
- 4) zmiana lub wprowadzenie nowej postaci farmaceutycznej;
- 5) wprowadzenie nowej drogi podania.

4. Inne zmiany dotyczące tylko produktów leczniczych weterynaryjnych, stosowanych u zwierząt, których tkanki i (lub) produkty przeznaczone są do spożycia:

- 1) wprowadzenie dodatkowego gatunku zwierząt lub zmiana gatunku zwierząt;
- 2) skrócenie okresu karencji.

Odnośniki:

- ¹⁾ Wskazanie definiowane jest na trzecim poziomie kodu ATC/ATC vet. (kod anatomiczno- terapeutyczno-chemiczny).
- ²⁾ W przypadku podania parenteralnego konieczne jest zróznicowanie dróg podania na dożylną, dotętniczą, domięśniową, podskórną i inne. W przypadku produktów leczniczych stosowanych u drobiu, drogi podania: doustna, zakraplanie do worka spojówkowego oraz wziewna stosowane przy szczepieniu, uznawane są za równoważne.