

**ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) 2021/17****z dnia 8 stycznia 2021 r.****ustanawiające wykaz zmian niewymagających oceny zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6****(Tekst mający znaczenie dla EOG)**

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE <sup>(1)</sup>, w szczególności jego art. 60 ust. 1,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Na mocy rozporządzenia (UE) 2019/6 Komisja jest zobowiązana do ustanowienia wykazu zmian warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, tzw. zmian niewymagających oceny do ich wdrożenia. Komisja uwzględni przy tym kryteria wymienione w art. 60 ust. 2 tego rozporządzenia.
- (2) W dniu 30 sierpnia 2019 r. Europejska Agencja Leków ustanowiona rozporządzeniem (WE) nr 726/2004 przedstawiła Komisji opinię dotyczącą wykazu zmian niewymagających oceny, w oparciu o obecne ramy, klasyfikując najbardziej niewielkie zmiany jako niemające wpływu na jakość, bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność weterynaryjnego produktu leczniczego. Komisja wzięła pod uwagę tę opinię, kryteria wymienione w art. 60 ust. 2, a także wszystkie niezbędne warunki i najbardziej aktualne wymogi dotyczące dokumentacji w celu zapewnienia, aby zmiany niewymagające oceny nie stanowiły ryzyka dla zdrowia publicznego, zdrowia zwierząt ani dla środowiska.
- (3) Aby niektóre zmiany można było sklasyfikować jako niewymagające oceny, muszą być spełnione różne wymogi. Konieczne jest zatem sporządzenie wykazu tych wymogów, w tym warunków i dokumentów, które ma dostarczyć posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w celu stałego aktualizowania dokumentacji produktu. Spełnienie wymogów będzie stanowiło podstawę odrzucenia lub zatwierdzenia zmiany.
- (4) W odniesieniu do zmian zarejestrowanych w unijnej bazie danych produktów przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu właściwy organ państwa członkowskiego lub, w stosownych przypadkach, Komisja powinni rejestrować informacje, czy zostały one automatycznie zatwierdzone czy odrzucone w mającym zastosowanie terminie administracyjnym.
- (5) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

*Artykuł 1*

Zmiany wymienione w załączniku, które spełniają wymagania mające do nich zastosowanie, jak określono w tym załączniku, nie wymagają oceny.

<sup>(1)</sup> Dz.U. L 4 z 7.1.2019, s. 43.

*Artykuł 2*

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

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 28 stycznia 2022 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 8 stycznia 2021 r.

*W imieniu Komisji*  
Ursula VON DER LEYEN  
*Przewodnicząca*

---

## Zmiany niewymagające oceny

Numer	Zmiana	Wymogi	
		Warunki	Dokumenty, które należy dostarczyć
A	<b>Zmiany administracyjne</b>		
1	Zmiana imienia lub nazwiska albo nazwy lub adresu, lub danych kontaktowych:		
a)	— posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi być ta sama osoba prawna.	
b)	— producenta lub dostawcy substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego używanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub w zakładzie kontroli jakości (jeśli są wymienieni w dokumentacji), w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską.	Miejsce wytwarzania lub zakład kontroli jakości i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian. Dane producenta lub dostawcy muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.	
c)	— posiadacza głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej (ASMF)	Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian. Dane posiadacza ASMF muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.	Aktualne „upoważnienie do korzystania z danych” w odniesieniu do głównego zbioru danych dotyczących substancji czynnej.
d)	— producenta substancji pomocniczej (jeśli jest wymieniony w dokumentacji)	Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian. Dane producenta muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.	
e)	— producenta lub importera produktu gotowego (w tym miejsce zwolnienia serii lub zakład kontroli jakości)	Miejsce wytwarzania i wszystkie operacje związane z wytwarzaniem pozostają bez zmian. Dane producenta lub importera muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.	

2	Zmiana dotycząca nazwy (własnej) weterynaryjnego produktu leczniczego	Ukończenie i pozytywny wynik przeglądu dopuszczalności nowej nazwy przeprowadzonego, w stosownych przypadkach, przez Agencję lub właściwy organ krajowy.	
3	Zmiana dotycząca nazwy substancji czynnej lub substancji pomocniczej	Substancja pozostaje ta sama. W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt służących do produkcji żywności wprowadzenie tej zmiany wymaga uprzedniej zmiany rozporządzenia (WE) nr 470/2009 dotyczącej danej substancji.	
4	Zmiana kodu ATCvet	Zmianę wprowadza się dopiero po zmianie w indeksie kodu ATCvet.	
B	<b>Zmiany części dokumentacji zawierającej dane jakościowe</b>		
1	Zmiana imienia lub nazwiska, nazwy, adresu lub danych kontaktowych dostawcy elementu opakowania lub urządzenia do produktu gotowego (jeśli jest wymieniony w dokumentacji)	Dane dostawcy muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne. Miejsce wytwarzania pozostaje to samo.	
2	Zmiana nomenklatury <sup>(1)</sup> materiału użytego w opakowaniu bezpośrednim produktu gotowego	Zmianę wprowadza się dopiero po uprzedniej zmianie nazwy pojemnika w bazie danych zawierającej standardowe terminy na stronie internetowej Europejskiej Dyrekcji ds. Jakości Leków i Opieki Zdrowotnej (EDQM).	
3	Wykreślenie:		Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
a)	— miejsca wytwarzania substancji czynnej, produktu pośredniego lub produktu gotowego, miejsca pakowania, producenta odpowiedzialnego za zwolnienie serii, miejsca kontroli serii, lub dostawcy materiału wyjściowego dla substancji czynnej, odczynnika lub substancji pomocniczej (jeśli są wymienione w dokumentacji)	Wykreślenie nie może być wynikiem zasadniczych braków dotyczących wytwarzania. Musi pozostać co najmniej jedno miejsce lub jeden producent, którzy odpowiadają wcześniejszemu pozwoleniu i spełniają te same funkcje co wykreślone miejsce lub wykreślony producent. Musi pozostać co najmniej jedno miejsce lub jeden producent, którzy odpowiadają za zwolnienie serii w Unii Europejskiej lub Europejskim Obszarze Gospodarczym.	
b)	— procesu wytwarzania substancji czynnej lub produktu gotowego, w tym produktu pośredniego wykorzystywanego w procesie wytwarzania produktu gotowego, w przypadku gdy zatwierdzono już rozwiązanie alternatywne	Produkt gotowy, substancja czynna, produkt pośredni lub materiały przetwarzane wykorzystane w procesie wytwarzania produktu gotowego nadal muszą być zgodne z zatwierdzoną specyfikacją. Wykreślenie nie może być wynikiem zasadniczych braków dotyczących wytwarzania.	

c)	— nieistotnego badania w trakcie procesu wytwarzania substancji czynnej (np. wykreślenie nieaktualnego badania przeprowadzonego w trakcie procesu)	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia na etapie produkcji.  Zmiana nie może dotyczyć badania wewnątrzprocesowego mającego krytyczne znaczenie ani nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub odczynnika wykorzystanych w procesie wytwarzania substancji czynnej.	Tabela porównawcza poprzedniego i nowego badania wewnątrzprocesowego.
d)	— nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru) — substancji czynnej, — materiału wyjściowego, — produktu pośredniego lub odczynnika wykorzystanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia na etapie produkcji.  Zmiana nie może dotyczyć krytycznego parametru specyfikacji ani nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub odczynnika wykorzystanych w procesie wytwarzania substancji czynnej.	Tabela porównawcza poprzedniej i nowej specyfikacji.
e)	— procedury badawczej — substancji czynnej lub materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystanych przy produkcji substancji czynnej, — opakowania bezpośredniego substancji czynnej, — substancji pomocniczej lub produktu gotowego, — opakowania bezpośredniego produktu gotowego	Właściwy organ krajowy lub Agencja zatwierdziły już alternatywną procedurę badawczą, która nie została dodana z zastosowaniem procedury zmiany zgodnie z art. 61 rozporządzenia (UE) 2019/6.	
f)	— zatwierdzonych pojemników do produktu luzem lub produktu gotowego (w tym opakowania substancji czynnej) lub opakowania bezpośredniego produktu gotowego, a także wykreślenie nie prowadzi do całkowitego wykreślenia danej mocy lub postaci farmaceutycznej	W stosownych przypadkach pozostałe rodzaje prezentacji produktu muszą być dostosowane do instrukcji dotyczących dawkowania oraz czasu trwania leczenia, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.	
g)	— nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru) z parametrów specyfikacji lub limitów dotyczących opakowania bezpośredniego substancji czynnej lub produktu gotowego	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia w trakcie wytwarzania opakowania bezpośredniego i przechowywania substancji czynnej lub produktu gotowego.  Zmiana nie może dotyczyć krytycznego parametru ani nie może potencjalnie wpływać na tożsamość ani jakość opakowania bezpośredniego.	Tabela porównawcza poprzedniej i nowej specyfikacji.

h)	— zatwierdzonego protokołu zarządzania zmianą odnoszącego się do substancji czynnej lub produktu gotowego	Zmiana nie może stanowić efektu nieoczekiwanego zdarzenia ani rezultatu niezgodnego ze specyfikacją, do którego doszło w trakcie wprowadzania zmian opisanych w protokole.	
i)	— składnika lub składników środków aromatyzujących lub barwiących	Zmiana nie może dotyczyć biologicznego ani immunologicznego produktu leczniczego.  Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, moc, jakość, czystość, siłę działania, bezpieczeństwo ani skuteczność produktu gotowego.	
j)	— pojemnika rozpuszczalnika/rozcieńczalnika z opakowania	Postać farmaceutyczna musi pozostać taka sama. Muszą istnieć odpowiednie alternatywne sposoby otrzymywania rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, tak aby zapewnić bezpieczne i skuteczne stosowanie.	
k)	— nieistotnego badania w trakcie procesu wytwarzania produktu gotowego (np. wykreślenie nieaktualnego badania).	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia na etapie produkcji.  Zmiana nie może dotyczyć krytycznego parametru ani nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne produktu gotowego lub materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub odczynnika wykorzystanych w procesie wytwarzania produktu gotowego.	Tabela porównawcza poprzednich i nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych.
l)	— informacji na temat zapewnianej przez producenta produktu gotowego częstotliwości badań substancji pomocniczej lub substancji czynnej, lub materiału wykorzystywanego w opakowaniu bezpośrednim substancji czynnej lub produktu gotowego, jeżeli są wymienione w dokumentacji		
m)	— nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru) z parametrów specyfikacji lub limitów dotyczących substancji pomocniczej	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia na etapie produkcji.  Zmiana nie może dotyczyć krytycznego parametru ani nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji pomocniczej.	Tabela porównawcza poprzednich i nowych parametrów specyfikacji lub limitów.
n)	— nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru, takiego jak zapach i smak lub badanie identyfikujące środek barwiący lub aromatyzujący) z parametrów specyfikacji lub limitów dotyczących produktu gotowego	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia na etapie produkcji.  Zmiana nie może dotyczyć krytycznego parametru ani nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, moc, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne produktu gotowego.	Tabela porównawcza poprzednich i nowych parametrów specyfikacji lub limitów.

	o) — dozownika lub aplikatora	Zmiana nie może wpływać na dostarczenie, użytkowanie ani bezpieczeństwo produktu gotowego.	
	p) — nieistotnego parametru specyfikacji (np. wykreślenie nieaktualnego parametru) dozownika lub aplikatora	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia na etapie produkcji. Zmiana nie może dotyczyć krytycznego parametru ani nie może potencjalnie wpływać na tożsamość ani jakość dozownika lub aplikatora.	Tabela porównawcza poprzedniej i nowej specyfikacji.
	q) — procedury badania dozownika lub aplikatora	Właściwy organ krajowy lub Agencja zatwierdziły już alternatywną procedurę badawczą.	
	r) — wielkości opakowania produktu gotowego	Pozostałe wielkości opakowania muszą być spójne z dawkowaniem i czasem trwania leczenia zatwierdzonymi w charakterystyce produktu leczniczego.	
	s) — dostawcy elementów opakowania lub urządzeń (jeśli są wymienieni w dokumentacji)	Zmiana nie może obejmować wykreślenia elementów opakowania ani urządzeń.	
	t) — certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską — dotyczącego substancji czynnej, — dotyczącego materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej, — dotyczącego substancji pomocniczej	Co najmniej jeden producent tej samej substancji pozostaje w dokumentacji.	
	u) — certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie spełnienia wymagań ze względu na pasażo-walne encefalopatie gąbczaste (TSE) — dotyczącego substancji czynnej, — odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystanych przy produkcji substancji czynnej, — dotyczącego substancji pomocniczej	Co najmniej jeden producent tej samej substancji pozostaje w dokumentacji.	
	v) — postaci farmaceutycznej lub mocy <sup>(2)</sup>	Pozostałe postaci lub moce muszą być odpowiednie do umożliwienia dokładnego dawkowania produktu i czasu leczenia bez stosowania wielu rodzajów prezentacji (np. kilku pipet lub tabletek) lub stosowania niezatwierdzonych dawek podzielonych (np. połówek tabletek, które nie zostały jeszcze zatwierdzone).	
4	Zmiany procesu produkcyjnego lub sposobu przechowywania substancji czynnej, jeżeli zatwierdzona dokumentacja dotycząca substancji czynnej (w tym materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego) nie obejmuje żadnego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską.	W odniesieniu do materiałów wyjściowych i odczynników specyfikacje (w tym kontrole wewnątrzprocesowe, metody analizy wszystkich materiałów) są identyczne z już zatwierdzonymi specyfikacjami. W odniesieniu do produktów pośrednich i substancji czynnych specyfikacje (w tym kontrole wewnątrzprocesowe, metody analizy wszystkich materiałów), metoda przygotowania (w tym wielkość serii) i szczegółowa droga syntezy są identyczne ze specyfikacjami i metodami już zatwierdzonymi.	

a)	— zmiana producenta substancji czynnej (w tym odpowiednich zakładów kontroli jakości)	<p>Zmiana nie może dotyczyć jałowej substancji czynnej ani substancji biologicznej lub immunologicznej.</p> <p>Zmiana nie może dotyczyć substancji ziołowej ani preparatu ziołowego zastosowanych w ziołowym produkcie leczniczym.</p> <p>Nowy producent musi należeć do tej samej grupy farmaceutycznej co obecnie zatwierdzony producent, a jego dane muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p> <p>Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub odczynnika wykorzystanych w procesie wytwarzania substancji czynnej.</p>	<p>Należy przedstawić zmianę stosownych sekcji dokumentacji odpowiednio w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— danych dotyczących TSE,</li> <li>— danych dotyczących serii,</li> <li>— oświadczenia osoby wykwalifikowanej oraz</li> <li>— potwierdzenia zgodności z GMP.</li> </ul>
b)	— zmiany sposobów prowadzenia badań w ramach kontroli jakości substancji czynnej: zastąpienie lub dodanie miejsca, w którym odbywa się kontrola lub badanie serii substancji czynnej	<p>Zmiana nie może dotyczyć jałowej substancji czynnej ani substancji biologicznej lub immunologicznej.</p> <p>Dane nowego producenta lub miejsca muszą już widnieć w unijnym systemie informatycznym, w którym przechowuje się i z którego pochodzą dane organizacyjne.</p> <p>Przenoszenie metod z poprzedniego miejsca na nowe zakończyło się pomyślnie.</p>	
c)	— dodanie nowego miejsca mikronizacji w przypadku producenta substancji czynnej (w tym odpowiednich zakładów kontroli jakości)	<p>Zmiana nie może dotyczyć jałowej substancji czynnej ani substancji biologicznej lub immunologicznej.</p> <p>Dane nowego producenta lub miejsca muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p> <p>Zmiana nie może powodować niepożądaną zmiany właściwości fizykochemicznych.</p> <p>Specyfikacja wielkości cząstek substancji czynnej i odpowiednia metoda analitycznej pozostają takie same.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie oświadczenia osoby wykwalifikowanej i w stosownych przypadkach porównawcze dane dotyczące serii pochodzące z poprzedniego i nowego miejsca.</p>
d)	— nowe miejsce przechowywania macierzystego banku komórek i roboczych banków komórek w przypadku producenta materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej, lub też samej substancji czynnej	<p>Nie można wprowadzać zmian warunków przechowywania, okresu trwałości i specyfikacji.</p> <p>Dane nowego producenta lub miejsca muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p>	



5	Skrócenie okresu ponownego badania lub okresu przechowywania, w przypadku gdy zatwierdzona dokumentacja nie zawiera certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską obejmującego okres ponownego badania	Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania ani nie może być skutkiem obaw związanych ze stabilnością.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym w stosownych przypadkach specyfikacje i potwierdzenie stabilności.
6	Zmiana na bardziej restrykcyjne warunki przechowywania:	Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania ani nie może być skutkiem obaw związanych ze stabilnością.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym w stosownych przypadkach specyfikacje i potwierdzenie stabilności.
a)	— wynikające ze wzorca odniesienia (jeśli jest wymieniony w dokumentacji)		
b)	— dotyczące substancji czynnej		
7	Zmiana zatwierzonego protokołu stabilności substancji czynnej (w tym materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego)	Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania ani nie może być skutkiem obaw związanych ze stabilnością.  Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, moc, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji czynnej.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym wyniki odpowiednich badań stabilności w czasie rzeczywistym.
8	Wprowadzenie zmian przewidzianych w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą w odniesieniu do substancji czynnej	Zmiana musi być zgodna z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą, a wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają zgodność z predefiniowanymi kryteriami akceptacji określonymi w protokole.  Wdrożenie zmiany nie może wymagać wprowadzenia żadnych dalszych danych pomocniczych do protokołu zarządzania zmianą.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
9	Zmiana wielkości serii (w tym przedziałów wielkości serii) substancji czynnej lub produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	Zmiana nie może dotyczyć jałowej substancji czynnej ani substancji biologicznej lub immunologicznej. Zmiana nie może wpływać niekorzystnie na odtwarzalność procesu.  Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania ani nie może być skutkiem obaw związanych ze stabilnością.  Zmiany metod wytwarzania muszą ograniczać się wyłącznie do zmian wynikających ze zwiększenia lub zmniejszenia skali, np. z zastosowania sprzętu o innej wielkości. Wielkość badanych serii musi odpowiadać proponowanej wielkości serii.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym w stosownych przypadkach dane dotyczące serii.
a)	— maksymalnie dziesięciokrotne zwiększenie w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii	Substancja czynna i wszystkie produkty pośrednie, odczynniki, katalizatory lub rozpuszczalniki nadal są zgodne z zatwierdzoną specyfikacją.	

	b) — maksymalnie dziesięciokrotne zmniejszenie		
	c) — zwiększenie o ponad 10 razy w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii	<p>Produkty pośrednie, odczynniki, katalizatory lub rozpuszczalniki wykorzystane w procesie pozostają bez zmian.</p> <p>Substancja czynna i wszystkie produkty pośrednie, odczynniki, katalizatory lub rozpuszczalniki nadal są zgodne z zatwierdzoną specyfikacją.</p> <p>Zmiana nie może powodować niepożądanego zmiany jakościowego i ilościowego profilu zanieczyszczeń, siły działania ani właściwości fizykochemicznych substancji czynnej.</p> <p>Zmiana nie może dotyczyć części zastrzeżonej ASMF.</p>	
10	Zmiany dotyczące badań lub limitów w trakcie procesu wytwarzania substancji czynnej	<p>Zmiana nie może być rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji.</p> <p>Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia; zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie nowej metody badawczej, dane walidacyjne i dane dotyczące serii, w zależności od przypadku.</p> <p>Tabela porównawcza poprzednich i nowych badań i limitów wewnątrzprocesowych.</p>
	a) — zacieśnienie limitów wewnątrzprocesowych	Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów. Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.	
	b) — dodanie nowego badania i limitów wewnątrzprocesowych	<p>Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.</p> <p>Nowa metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej, chyba że taka metoda stanowi standardową farmakopealną metodę mikrobiologiczną.</p>	
11	Zmiana dotycząca parametrów specyfikacji lub limitów substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub odczynnika wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub opakowania bezpośredniego substancji czynnej	<p>Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania (np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia lub zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń).</p> <p>Zmiana nie może być rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania podjętego w toku procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany zgodnie z art. 62 rozporządzenia (UE) 2019/6), chyba że została ona uprzednio oceniona i uzgodniona jako część działań następczych w ramach poprzedniej procedury na podstawie rozporządzenia (UE) 2019/6.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.</p> <p>Tabela porównawcza poprzednich i nowych parametrów specyfikacji i limitów.</p>

a)	— zawężenie limitów specyfikacji w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych objętych zwolnieniem serii przez oficjalny organ kontrolny	Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne. Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów.	
b)	— zawężenie limitów specyfikacji dla substancji czynnej, materiału wyjściowego, produktu pośredniego lub odczynnika wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej	Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne. Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów.	
c)	— zawężenie limitów specyfikacji w odniesieniu do opakowania bezpośredniego substancji czynnej	Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.	
d)	— dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badawczą	Taka nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób. Nowa metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej, chyba że taka metoda stanowi standardową farmakopealną metodę mikrobiologiczną. Zmiana nie może dotyczyć zanieczyszczenia genotoksycznego.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie nowej metody i walidacji oraz w stosownych przypadkach dane dotyczące serii.
12	Zmiany nieznaczne:		
a)	— w zatwierdzonej procedurze badawczej — dotyczącej substancji czynnej, — dotyczącej produktu gotowego, — dotyczącej opakowania bezpośredniego substancji czynnej lub produktu gotowego; — dozownika lub aplikatora	Taka metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badawcza jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą badawczą. Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie może ulec zmianie; żadne nowe nieznanne zanieczyszczenia nie mogą zostać wykryte. Metoda analityczna musi pozostać niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub metody).	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji i w stosownych przypadkach porównawcze dane walidacyjne.

b)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— w zatwierdzonej procedurze badawczej</li> <li>— dotyczącej materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej,</li> <li>— dotyczącej substancji pomocniczej</li> </ul>	<p>Taka metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej.</p> <p>Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badawcza jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą badawczą.</p> <p>Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie może ulec zmianie; żadne nowe nieznanne zanieczyszczenia nie mogą zostać wykryte.</p> <p>Metoda analityczna musi pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub metody).</p>	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji i w stosownych przypadkach dane porównawcze.
c)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— w zatwierdzonej procedurze badawczej dla badania wewnątrzprocesowego</li> <li>— dotyczącej substancji czynnej,</li> <li>— dotyczącej produktu gotowego</li> </ul>	<p>Taka metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej.</p> <p>Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badawcza jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą badawczą.</p> <p>Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie może ulec zmianie; żadne nowe nieznanne zanieczyszczenia nie mogą zostać wykryte.</p> <p>Metoda analityczna musi pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub metody).</p>	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
d)	— w procesie wytwarzania substancji czynnej	<p>Zmiana nie może dotyczyć biologicznej ani immunologicznej substancji czynnej.</p> <p>Zmiana nie może stanowić zmiany dotyczącej pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania ani produkcji ziołowej substancji leczniczej.</p> <p>Zmiana dotyczy wyłącznie postaci farmaceutycznej doustnej o natychmiastowym uwalnianiu lub roztworów doustnych i nie może powodować niekorzystnej zmiany jakościowego i ilościowego profilu zanieczyszczeń ani właściwości fizykochemicznych.</p>	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.

		Substancja czynna i wszystkie produkty pośrednie, odczynniki, katalizatory lub rozpuszczalniki nadal są zgodne z zatwierdzoną specyfikacją. Zmiana nie może dotyczyć części zastrzeżonej ASMF. Etapy procesu wytwarzania pozostają te same.	
e)	— sposobu syntezy lub odzyskiwania niefarmakopelnej substancji pomocniczej (jeżeli jest opisany w dokumentacji) lub nowej substancji pomocniczej	Substancja pomocnicza i wszystkie produkty pośrednie, odczynniki, katalizatory, rozpuszczalniki lub kontrole wewnątrzprocesowe nadal są zgodne z zatwierdzoną specyfikacją (np. z jakościowym i ilościowym profilem zanieczyszczeń). Adiuwanty i konserwanty są wyłączone z zakresu zastosowania tej pozycji.  Drogi syntezy i specyfikacja muszą być identyczne i nie mogą występować zmiany we właściwościach fizykochemicznych.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie danych dotyczących serii, dane porównawcze i w stosownych przypadkach specyfikacja.
f)	— zakresu limitów wewnątrzprocesowych dla produktu gotowego	Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania ani nie może być skutkiem obaw związanych ze stabilnością.  Zmiana dotyczy badania wewnątrzprocesowego, uwzględnionego również w specyfikacji produktu gotowego w momencie zwolnienia, a nowy zakres limitów wewnątrzprocesowych musi mieścić się w zatwierdzonym limicie zwolnienia.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.  Tabela porównawcza poprzednich i nowych limitów wewnątrzprocesowych.
g)	— zatwierzonego protokołu zarządzania zmianą dla substancji czynnej, bez zmiany strategii określonej w protokole	Produkty pośrednie, odczynniki, katalizatory lub rozpuszczalniki wykorzystane w procesie pozostają bez zmian. Substancja czynna i wszystkie produkty pośrednie, odczynniki, katalizatory lub rozpuszczalniki nadal są zgodne z zatwierdzoną specyfikacją. Nie może wystąpić niekorzystna zmiana w jakościowym i ilościowym profilu zanieczyszczeń ani we właściwościach fizykochemicznych. Zmiana nie może dotyczyć części zastrzeżonej ASMF.  Zmiany muszą mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów.  W przypadku produktów biologicznych taka zmiana jest możliwa wyłącznie wówczas, gdy porównywalność nie jest wymagana.  Wyklucza się zmiany dotyczące pochodzenia geograficznego, procesu wytwarzania lub produkcji substancji ziołowej lub preparatu ziołowego stosowanych w ziołowym produkcie leczniczym.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.

13	Zmiany w procedurze badawczej (w tym zastąpienie lub dodanie) dotyczącej odczynnika wykorzystywanego w procesie wytwarzania substancji czynnej lub opakowania bezpośredniego substancji czynnej:	Taka nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie porównawczych danych walidacyjnych, w stosownych przypadkach.
a)	— odczynnika, niemające istotnego wpływu na ogólną jakość substancji czynnej	Substancja czynna nie może być ani substancją biologiczną, ani substancją immunologiczną. Maksymalna całkowita zawartość zanieczyszczeń nie może ulec zmianie; żadne nowe nieznanne zanieczyszczenia nie mogą zostać wykryte.  Metoda analityczna musi pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub metody). Odpowiednie badania walidacyjne, przeprowadzone zgodnie ze stosownymi wytycznymi, muszą wykazać, że uaktualniona procedura badawcza jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą.	
b)	— opakowania bezpośredniego substancji czynnej	Substancja czynna nie może być ani substancją biologiczną, ani substancją immunologiczną.  Jeżeli zmiana dotyczy zastąpienia metody, nie może być ona rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania podjętego w toku procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany zgodnie z art. 62 rozporządzenia (UE) 2019/6), chyba że została ona uprzednio oceniona i uzgodniona jako część działań następczych w ramach poprzedniej procedury na podstawie rozporządzenia (UE) 2019/6.	Dokument, w którym wymieniono wyniki walidacji porównawczej lub, w stosownych przypadkach, wyniki analizy porównawczej, wykazujące równoważność wcześniejszego i nowego badania.
14	Zmiana jakościowego lub ilościowego składu opakowania bezpośredniego substancji czynnej	Wyklucza się jałowe lub ciekłe formy użytkowe bądź biologiczne lub immunologiczne substancje czynne.  Nowe opakowanie musi być co najmniej równoważne z opakowaniem zatwierdzonym pod względem jego istotnych właściwości, a między zawartością i opakowaniem nie może zachodzić żadna interakcja. Badania stabilności rozpoczęto zgodnie z obowiązującym zatwierdzonym protokołem stabilności i warunkami określonymi w ramach międzynarodowej współpracy w zakresie harmonizacji wymagań technicznych w odniesieniu do rejestracji weterynaryjnych produktów leczniczych (VICH); stosowne parametry stabilności ocenia się dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy. Profil stabilności jest	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym potwierdzenie stabilności.  W przypadku gdy nowe opakowanie jest bardziej odporne niż poprzednie opakowanie, badania, które dopiero rozpoczęto, kończy się, po czym dane bezzwłocznie przekazuje się właściwym organom.

		podobny do aktualnie zarejestrowanego. Jeżeli nowe opakowanie jest jednak bardziej odporne niż istniejące opakowanie, dane dotyczące stabilności z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne.	
15	Dodanie lub zmiana opakowania kalendarzowego w przypadku wielkości opakowania już zarejestrowanej w dokumentacji	Opakowanie pierwotne pozostaje bez zmian.	
16	Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznaczeń, łącznie z zastąpieniem lub dodaniem farb używanych do oznaczeń produktu gotowego	Zmiana nie może wpływać na dostarczenie, użytkowanie ani bezpieczeństwo produktu gotowego. Specyfikacje produktu gotowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu trwałości nie ulegają zmianie, z wyjątkiem wyglądu. Farby muszą być zgodne ze stosownymi przepisami farmaceutycznymi. Zmiana nie dotyczy tabletki wytłaczanej przeznaczonej do podziału na równe dawki.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
17	Zmiany dotyczące kształtu lub wymiarów postaci farmaceutycznej tabletek, kapsułek, czopków i czopków dopochwowych o natychmiastowym uwalnianiu	Profil rozpuszczania się produktu musi pozostać taki sam. W przypadku ziołowych produktów leczniczych, w odniesieniu do których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, nowy czas rozpadu produktu jest porównywalny z wcześniejszym czasem rozpadu. Specyfikacje produktu przy zwolnieniu i na zakończenie okresu trwałości nie ulegają zmianie. Skład jakościowy lub ilościowy oraz średnia masa pozostają bez zmian. Zmiana nie dotyczy tabletki wytłaczanej przeznaczonej do podziału na równe dawki.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
18	Zmiany w składzie (substancjach pomocniczych) niejałowego produktu gotowego	Zmiana nie może dotyczyć biologicznego ani immunologicznego produktu leczniczego. Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, moc, jakość, czystość, siłę działania, właściwości fizyczne, bezpieczeństwo ani skuteczność produktu gotowego. Badania stabilności rozpoczęto zgodnie z obowiązującym zatwierdzonym protokołem stabilności i warunkami określonymi w ramach międzynarodowej współpracy w zakresie harmonizacji wymagań technicznych w odniesieniu do rejestracji weterynaryjnych produktów leczniczych (VICH); stosowne parametry stabilności ocenia	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym potwierdzenie stabilności.

		się dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy. Profil stabilności jest podobny do aktualnie zarejestrowanego.	
a)	— zwiększenie lub zmniejszenie składnika lub składników środków aromatyzujących lub barwiących	<p>Zmiany ilościowe nie mogą przekraczać +/-10 % obecnego stężenia składnika.</p> <p>Funkcjonalna charakterystyka postaci farmaceutycznej (np. czas rozpadu, profil rozpuszczania) nie może ulec zmianie.</p> <p>Specyfikacja produktu gotowego może zostać uaktualniona jedynie pod kątem wyglądu, zapachu lub smaku, oraz w stosownych przypadkach, wykreślenia badania identyfikacyjnego.</p> <p>W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych do stosowania doustnego zmiana nie może negatywnie wpływać na przyswajanie przez docelowe gatunki zwierząt.</p>	
b)	— wszelkie niewielkie zmiany składu ilościowego produktu gotowego względem substancji pomocniczych	<p>Zmiany ilościowe nie mogą przekraczać +/-10 % obecnego stężenia składnika.</p> <p>Zmiana nie wpływa na funkcjonalną charakterystykę postaci farmaceutycznej (np. czas rozpadu, profil rozpuszczania).</p> <p>W przypadku postaci stałej do stosowania doustnego profil rozpuszczania się zmienionego produktu ustala się na podstawie co najmniej dwóch serii pilotażowych i jest on porównywalny z poprzednim. Nie mogą występować znaczące różnice dotyczące porównywalności. W przypadku ziołowych produktów leczniczych, w odniesieniu do których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu zmienionego produktu jest porównywalny z wcześniejszym czasem rozpadu.</p> <p>Zmiana nie wynika z kwestii stabilności i nie może powodować potencjalnych obaw w zakresie bezpieczeństwa, np. ze względu na różnicowanie mocy.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.</p> <p>Albo certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie każdego nowego składnika pochodzącego od zwierzęcia podatnego na TSE, albo, w stosownych przypadkach, dowód w postaci dokumentu na to, że to konkretne źródło materiału obarczonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z aktualnymi Wytycznymi dotyczącymi zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze. Dla każdego takiego materiału dołącza się następujące informacje: nazwa producenta, gatunek zwierzęcia i tkanki, z których pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie.</p>



c)	— dodanie lub zastąpienie składnika lub składników środków aromatyzujących lub barwiących	<p>Zmiana nie wpływa na funkcjonalną charakterystykę postaci farmaceutycznej (np. czas rozpadu, profil rozpuszczania).</p> <p>W przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych przeznaczonych dla gatunków zwierząt służących do produkcji żywności wprowadzenie tej zmiany wymaga uprzedniej zmiany rozporządzenia (WE) nr 470/2009 dotyczącej danej substancji.</p> <p>W przypadku postaci stałej do stosowania doustnego profil rozpuszczania się zmienionego produktu ustala się na podstawie co najmniej dwóch serii pilotażowych i jest on porównywalny z poprzednim. Nie mogą występować znaczące różnice dotyczące porównywalności. W przypadku ziołowych produktów leczniczych, w odniesieniu do których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu zmienionego produktu jest porównywalny z wcześniejszym czasem rozpadu.</p> <p>Zmiana nie wynika z kwestii stabilności i nie może powodować potencjalnych obaw w zakresie bezpieczeństwa (np. ze względu na zróżnicowanie mocy).</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.</p> <p>Albo certyfikat zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie każdego nowego składnika pochodzącego od zwierzęcia podatnego na TSE albo, w stosownych przypadkach, dowód w postaci dokumentu na to, że to konkretne źródło materiału obarczonego ryzykiem TSE zostało uprzednio ocenione przez właściwy organ i że jest zgodne z aktualnymi Wytycznymi dotyczącymi zmniejszania ryzyka przenoszenia czynników encefalopatii gąbczastej zwierząt przez produkty lecznicze stosowane u ludzi oraz weterynaryjne produkty lecznicze. Dla każdego takiego materiału dołącza się następujące informacje: nazwa producenta, gatunek zwierzęcia i tkanki, z których pochodzi materiał, kraj pochodzenia zwierzęcia oraz jego wykorzystanie.</p>
19	Zmiana dotycząca wagi powłoki postaci do stosowania doustnego lub wagi otoczki kapsułek w przypadku postaci farmaceutycznej stałej do stosowania doustnego	<p>Zmiana nie wynika z kwestii stabilności i nie może powodować potencjalnych obaw w zakresie bezpieczeństwa (np. ze względu na zróżnicowanie mocy).</p> <p>Jeżeli chodzi o weterynaryjne produkty lecznicze do stosowania doustnego, powłoka nie stanowi zasadniczego czynnika mechanizmu zwalniania, a zmiana nie może wpływać na przyswajanie przez docelowe gatunki zwierząt.</p> <p>W stosownych przypadkach specyfikacja produktu gotowego jest uaktualniana jedynie w odniesieniu do masy i wymiarów.</p> <p>Profil rozpuszczania się zmienionego produktu ustala się na podstawie co najmniej dwóch serii pilotażowych i jest on porównywalny z poprzednim. W przypadku ziołowych produktów leczniczych, w odniesieniu do których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu zmienionego produktu jest porównywalny z wcześniejszym czasem rozpadu.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym potwierdzenie stabilności.</p>

		Rozpoczęto stosowne badania stabilności zgodnie z warunkami VICH, stosowne parametry stabilności oceniono dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a w momencie wprowadzenia wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy.	
20	Zastąpienie lub dodanie miejsca pierwotnego pakowania niejałowego produktu gotowego	<p>Zmiana nie może dotyczyć biologicznego ani immunologicznego produktu leczniczego.</p> <p>Dane miejsca pierwotnego pakowania muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p> <p>Miejsce to posiada stosowne pozwolenie na wytwarzanie konkretnej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu i zostało poddane zadowalającej kontroli.</p> <p>Dostępny jest system walidacji lub w stosownych przypadkach walidacja wytwarzania w nowym miejscu została przeprowadzona z pozytywnym skutkiem, zgodnie z aktualnymi protokołami, w odniesieniu do co najmniej trzech serii produkcyjnych.</p> <p>Jeżeli miejsce wytwarzania nie jest jednocześnie miejscem pakowania pierwotnego, określa się warunki transportu i przechowywania produktu luzem i poddaje się je walidacji</p>	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
21	Zastąpienie lub dodanie miejsca wtórnego pakowania produktu gotowego	<p>Dane miejsca wtórnego pakowania muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p> <p>Miejsce to posiada stosowne pozwolenie na wytwarzanie konkretnej postaci farmaceutycznej lub przedmiotowego produktu i zostało poddane zadowalającej kontroli.</p>	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
22	Zmiana importera, ustaleń dotyczących kontroli serii oraz badań jakości (zastąpienie lub dodanie miejsca) produktu gotowego	<p>Dane miejsca muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p> <p>Miejsce to posiada stosowne pozwolenie i zostało poddane zadowalającej kontroli.</p> <p>Zmiana nie może dotyczyć biologicznego ani immunologicznego produktu leczniczego.</p> <p>Przenoszenie metod z poprzedniego miejsca na nowe zakończyło się pomyślnie.</p>	

23	Zastąpienie lub dodanie producenta produktu gotowego odpowiedzialnego za przywóz	Dane miejsca muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne. Miejsce to posiada stosowne pozwolenie i zostało poddane zadowalającej kontroli	
24	Zastąpienie lub dodanie wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, w tym kontrolę lub badanie serii niejałowego produktu gotowego	Dane producenta lub miejsca muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne. Miejsce to posiada stosowne pozwolenie i zostało poddane zadowalającej kontroli. Zmiana nie może dotyczyć biologicznego ani immunologicznego produktu leczniczego. Przenoszenie metod z poprzedniego miejsca na nowe zakończyło się pomyślnie.	
25	Zmiana opakowania produktu luzem (produktu pośredniego), które nie ma kontaktu z formą użytkową produktu luzem (w tym zastąpienie lub dodanie)	Etapy procesu wytwarzania pozostają te same. Produkt gotowy, produkty pośrednie lub kontrole w trakcie procesu wytwarzania produktu gotowego nadal muszą być zgodne z zatwierdzoną specyfikacją. Opakowanie wtórne nie odgrywa funkcjonalnej roli w odniesieniu do stabilności produktu luzem, a jeśli odgrywa, nie może stanowić mniejszej ochrony niż opakowanie zatwierdzone.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
26	Zmiana dotycząca wielkości serii (w tym zakresów wielkości serii) produktu gotowego	Zmiana nie może dotyczyć biologicznego ani immunologicznego produktu leczniczego. Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania ani nie może być skutkiem obaw związanych ze stabilnością. Zmiana nie wpływa na odtwarzalność ani konsystencję produktu. Zmiany w metodach wytwarzania lub kontrolach wewnętrznych są wyłącznie zmianami wynikającymi ze zwiększenia wielkości serii, np. wykorzystania urządzeń o innych wymiarach. Dostępny jest system walidacji lub walidacja wytwarzania została przeprowadzona z pozytywnym skutkiem, zgodnie z aktualnymi protokołami, w odniesieniu do co najmniej trzech serii nowej wielkości serii na podstawie stosownych wytycznych.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji. W stosownych przypadkach należy podać numery serii, odpowiednią wielkość serii i datę produkcji serii (*) zastosowanych w badaniu walidacyjnym oraz dane walidacyjne lub protokół walidacji (program).
a)	— maksymalnie dziesięciokrotne zwiększenie w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii postaci farmaceutycznych doustnych o natychmiastowym uwalnianiu lub niejałowej ciekłej postaci farmaceutycznej	Wielkość serii nie przekracza dziesięciokrotności wielkości serii planowanej w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.	

	b) — maksymalnie dziesięciokrotne zwiększenie w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii dla postaci farmaceutycznej gazu medycznego	Wielkość serii nie przekracza dziesięciokrotności wielkości serii planowanej w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.	
	c) — maksymalnie dziesięciokrotne zmniejszenie w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii postaci farmaceutycznych doustnych o natychmiastowym uwalnianiu lub niejałowej ciekłej postaci farmaceutycznej	Wielkość serii nie przekracza dziesięciokrotności wielkości serii planowanej w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.	
	d) — maksymalnie dziesięciokrotne zmniejszenie (dla postaci farmaceutycznej gazu medycznego)	Wielkość serii nie przekracza dziesięciokrotności wielkości serii planowanej w momencie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.	
	e) — zwiększenie wielkości serii ponad 10 razy w porównaniu z pierwotnie zatwierdzoną wielkością serii dla postaci farmaceutycznej doustnej o natychmiastowym uwalnianiu		Dane dotyczące stabilności z trzech miesięcy co najmniej jednej serii pilotażowej zgodnie z warunkami określonymi w ramach VICH
27	Zmiana badań lub limitów stosowanych w trakcie procesu wytwarzania produktu gotowego:	Zmiana nie może dotyczyć zobowiązania ani nieoczekiwanego zdarzenia na etapie produkcji. Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, moc, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne produktu gotowego, produktów pośrednich lub materiałów przetwarzanych.	Tabela porównawcza poprzednich i nowych badań lub limitów wewnątrzprocesowych.
	a) — zacieśnienie limitów wewnątrzprocesowych	Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów. Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
	b) — dodanie nowego badania i limitów wewnątrzprocesowych	Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób. Nowa metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej, chyba że taka metoda stanowi standardową farmakopealną metodę mikrobiologiczną.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie metody i walidacji, dane dotyczące serii i stosowne dane porównawcze.
28	Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji substancji pomocniczej	Zmiana nie może być rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania podjętego w toku procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany zgodnie z art. 62 rozporządzenia (UE) 2019/6).	

		Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia lub zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.	
a)	— zacieśnienie limitów specyfikacji	Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów. Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.	
b)	— dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badawczą	Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.  Nowa metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej, chyba że taka metoda stanowi standardową farmakopealną metodę mikrobiologiczną.  Zmiana nie może dotyczyć zanieczyszczenia genotoksycznego.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie metody i walidacji, dane dotyczące serii i stosowne dane porównawcze.
29	Zmiana dotycząca źródła substancji pomocniczej lub odczynnika obciążonego ryzykiem TSE z materiału obciążonego ryzykiem TSE na materiał pochodzenia roślinnego lub materiał syntetyczny	Specyfikacja substancji pomocniczej, produktu gotowego przy zwolnieniu i specyfikacja na zakończenie okresu trwałości pozostają bez zmian.  Zmiana nie może dotyczyć substancji pomocniczej ani odczynników wykorzystywanych w procesie wytwarzania biologicznej lub immunologicznej substancji czynnej lub biologicznego lub immunologicznego produktu leczniczego.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.  Oświadczenie producenta lub posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu materiału, że jest to materiał pochodzenia wyłącznie roślinnego lub materiał syntetyczny.
30	Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji produktu gotowego	Zmiana nie może być rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania podjętego w toku procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany zgodnie z art. 62 rozporządzenia (UE) 2019/6), chyba że dokumenty uzasadniające zostały już ocenione i zatwierdzone w kontekście innej procedury na podstawie rozporządzenia (UE) 2019/6.  Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania, np. wykrycia nowego nieznanego zanieczyszczenia lub zmiany maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.  Tabela porównawcza poprzednich i nowych parametrów specyfikacji i limitów.
a)	— zacieśnienie limitów specyfikacji	Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów.  Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.	

b)	— zawężenie limitów specyfikacji w odniesieniu do produktów gotowych objętych zwolnieniem serii przez oficjalny organ kontrolny	Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów. Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.	
c)	— dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badawczą	Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.  Taka metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej, chyba że taka metoda stanowi standardową farmakopealną metodę mikrobiologiczną.  Zmiana nie może dotyczyć żadnych zanieczyszczeń (w tym genotoksycznych) ani rozpuszczania.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie metody i walidacji, dane dotyczące serii i stosowne dane porównawcze.
d)	— uaktualnienie dokumentacji w celu zapewnienia zgodności z przepisami uaktualnionej ogólnej monografii Farmakopei Europejskiej dotyczącymi produktu gotowego	Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów. Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.  Zmiana nie może dotyczyć żadnych zanieczyszczeń (w tym genotoksycznych) ani rozpuszczania.	
31	Ujednoczenie jednostek dawki zostaje wprowadzone, aby zastąpić obecnie zarejestrowaną metodę	Zmiana ta powinna wynikać ze zmian normy 2.9.5 Farmakopei Europejskiej „Ujednoczenie masy” albo normy 2.9.6 Farmakopei Europejskiej „Ujednoczenie zawartości”.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji. Tabela porównawcza poprzednich i nowych parametrów specyfikacji i limitów.
32	Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji produktu gotowego w celu bardziej szczegółowego opisu wyglądu produktu	Zmiana nie może być wynikiem jakichkolwiek nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania lub badania produktu gotowego.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji. Tabela porównawcza poprzednich i nowych parametrów specyfikacji i limitów.
33	Zmiana dotycząca procedury badawczej dla produktu gotowego w celu zapewnienia zgodności z Farmakopeą Europejską:	Zmiana nie może dotyczyć zmian maksymalnej całkowitej zawartości zanieczyszczeń; żadne nowe nieznanne zanieczyszczenia nie mogą zostać wykryte.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.

		<p>Metoda analityczna musi pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny rodzaj kolumny lub metody).</p> <p>Taka metoda badawcza nie może stanowić metody biologicznej, immunologicznej ani immunochemicznej, ani metody przy użyciu odczynnika biologicznego dla biologicznej substancji czynnej, chyba że taka metoda stanowi standardową farmakopealną metodę mikrobiologiczną.</p>	
a)	— uaktualnienie procedury badawczej w celu zapewnienia zgodności z uaktualnioną ogólną monografią w Farmakopei Europejskiej		
b)	— uaktualnienie procedury badawczej w celu odzwierciedlenia zgodności z Farmakopeą Europejską i usunięcie odniesienia do nieaktualnej wewnętrznej metody badawczej i numeru metody badawczej		
34	Zmiana jakościowego i ilościowego składu opakowania bezpośredniego produktu gotowego w farmaceutycznej postaci stałej	<p>W przypadku farmaceutycznych postaci stałych zmiana musi dotyczyć wyłącznie tego samego rodzaju opakowania lub pojemnika (np. blistry na blistry).</p> <p>Produktem gotowym nie może być produkt jałowy. Zmiana nie może wpływać na dostarczenie, użytkowanie, bezpieczeństwo ani stabilność produktu gotowego.</p> <p>Rozpoczęto stosowne badania stabilności zgodnie z warunkami VICH, a stosowne parametry stabilności oceniono dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub serii produkcyjnych, a w momencie wprowadzenia wnioskodawca dysponuje zadowalającymi danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy. Jeżeli nowe opakowanie jest jednak bardziej odporne niż istniejące opakowanie, dane dotyczące stabilności z okresu trzech miesięcy nie muszą być jeszcze dostępne.</p> <p>Nowe opakowanie musi być co najmniej równoważne z opakowaniem zatwierdzonym pod względem jego istotnych właściwości.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.</p> <p>Tabela porównawcza poprzedniej i nowej specyfikacji opakowania bezpośredniego, w stosownych przypadkach dane dotyczące przenikalności i interakcji.</p>
35	Zmiana dotycząca parametrów lub limitów specyfikacji opakowania bezpośredniego produktu gotowego:	<p>Zmiany nie mogą być rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania podjętego w toku procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany zgodnie z art. 62 rozporządzenia (UE) 2019/6), chyba że dokumenty uzasadniające zostały już ocenione i zatwierdzone w kontekście innej procedury na podstawie rozporządzenia (UE) 2019/6.</p>	<p>Tabela porównawcza poprzednich i nowych specyfikacji lub limitów.</p>

		Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanego zdarzenia podczas procesu wytwarzania.	
a)	— zacieśnienie limitów specyfikacji	Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów. Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.	
b)	— dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badawczą	Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie nowej metody i walidacji oraz w stosownych przypadkach dane dotyczące serii.
36	Zmiana dotycząca procedury badawczej w zakresie opakowania bezpośredniego produktu gotowego (w tym zastępowanie lub dodawanie)	Zmiana nie może dotyczyć biologicznego ani immunologicznego produktu leczniczego. Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badawcza jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą badawczą. Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie nowej metody i walidacji oraz w stosownych przypadkach dane dotyczące serii.
37	Zmiana dotycząca kształtu lub wymiarów pojemnika lub zamknięcia (opakowanie bezpośrednie) niejałowego produktu gotowego	Zmiana nie może dotyczyć składnika opakowania, który ma wpływ na dostarczanie, stosowanie, bezpieczeństwo lub stabilność produktu gotowego. Zmiana nie może dotyczyć jakościowego lub ilościowego składu opakowania. Jeżeli zmiana dotyczy przestrzeni głowicy lub stosunku powierzchni do objętości, rozpoczęto badania stabilności zgodnie ze stosownymi wytycznymi, a stosowne parametry stabilności zostały ocenione dla co najmniej dwóch serii pilotażowych lub jednej serii produkcyjnej, a wnioskodawca dysponuje danymi dotyczącymi stabilności z okresu co najmniej trzech miesięcy.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
38	Zmiana wielkości opakowania (liczby jednostek, np. tabletek, ampułek itp. w opakowaniu) w granicach obecnie zatwierdzonej wielkości opakowania <sup>3</sup>	Nowa wielkość opakowania musi być spójna z dawkowaniem i czasem trwania leczenia zatwierdzonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Opakowanie pierwotne pozostaje bez zmian.	



39	Zmiana dotycząca dowolnego składnika opakowania pierwotnego, które nie ma kontaktu z formą użytkową produktu gotowego (w tym zmiana koloru ze względu na zastosowanie innego tworzywa sztucznego kapsli, kodowania barwnego obwódek na ampułkach lub osłonki igły)	Zmiana nie może dotyczyć składnika opakowania, który ma wpływ na dostarczenie, stosowanie, bezpieczeństwo lub stabilność produktu gotowego.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
40	Zastąpienie lub dodanie dostawcy elementów opakowania lub urządzeń (jeśli są wymienieni w dokumentacji)	Jakościowy i ilościowy skład elementów opakowania lub urządzeń oraz specyfikacje projektowe pozostają bez zmian. Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość ani czystość elementu opakowania czy urządzeń.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
41	Zmiana dotycząca okresu trwałości lub zatwierdzonego protokołu stabilności produktu gotowego:	Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania ani nie może być skutkiem obaw związanych ze stabilnością.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
a)	— skrócenie okresu trwałości produktu gotowego zapakowanego do sprzedaży, po pierwszym otwarciu lub po rozcięczeniu lub odtworzeniu		
b)	— zmiana zatwierdzonego protokołu stabilności	Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, moc, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne produktu gotowego. Zmiana nie może dotyczyć rozszerzenia kryteriów akceptacji badanych parametrów, usunięcia parametrów określających stabilność ani zmniejszenia częstotliwości badania.	
42	Wprowadzenie w praktyce zmian przewidzianych w zatwierdzonym protokole zarządzania zmianą w odniesieniu do produktu gotowego	Zmiana musi być zgodna z zatwierdzonym protokołem zarządzania zmianą, a wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają zgodność z predefiniowanymi kryteriami akceptacji określonymi w protokole. Wdrożenie zmiany nie może wymagać wprowadzenia żadnych dalszych danych pomocniczych do protokołu zarządzania zmianą.	
43	Zmiany redakcyjne w części 2 dokumentacji, jeżeli uwzględnienie w planowanej procedurze dotyczącej części 2 jest niemożliwe		Tabela porównawcza zmian w dokumentacji
44	Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską przez uprzednio zatwierdzonego producenta niejałowych: — substancji czynnej, — materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej, — substancji pomocniczej.	Specyfikacje produktu gotowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu trwałości pozostają bez zmian. Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub substancji pomocniczej.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym w stosownych przypadkach kopia zaktualizowanego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską i oświadczenia osoby wykwalifikowanej.

		<p>Dodatkowe dane nie są wymagane.</p> <p>Proces wytwarzania substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej nie obejmuje wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.</p> <p>W przypadku substancji ziołowej lub preparatu ziołowego proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji ani stosunek ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego wyciągu roślinnego (DER) nie ulegają zmianie.</p> <p>Producent musi być już zatwierdzony, a jego dane muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p>	
45	<p>Złożenie nowego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską przez nowego producenta (zastąpienie lub dodanie) niejałowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— substancji czynnej,</li> <li>— materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej,</li> <li>— substancji pomocniczej.</li> </ul>	<p>Specyfikacje produktu gotowego przy zwolnieniu i na zakończenie okresu trwałości pozostają bez zmian.</p> <p>Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub substancji pomocniczej. Dodatkowe dane nie są wymagane.</p> <p>Proces wytwarzania substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego lub substancji pomocniczej nie obejmuje wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.</p> <p>W przypadku substancji ziołowej lub preparatu ziołowego proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji ani stosunek ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego wyciągu roślinnego (DER) nie ulegają zmianie.</p> <p>Dane producenta muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym w stosownych przypadkach kopia zaktualizowanego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską i oświadczenia osoby wykwalifikowanej.</p>
46	<p>Złożenie nowego lub uaktualnionego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską w zakresie spełnienia wymagań ze względu na TSE w odniesieniu do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— substancji czynnej,</li> <li>— materiału wyjściowego, odczynnika, produktu pośredniego wykorzystywanych w procesie wytwarzania substancji czynnej,</li> <li>— substancji pomocniczej.</li> </ul>	<p>Zmiana nie może potencjalnie wpływać na tożsamość, jakość, czystość, siłę działania ani właściwości fizyczne substancji czynnej, materiału wyjściowego, odczynnika lub produktu pośredniego wykorzystanych w procesie wytwarzania substancji czynnej lub substancji pomocniczej.</p> <p>Zmiana nie może mieć wpływu na ryzyko zanieczyszczenia czynnikami zewnętrznymi (np. nie zmienia się państwa pochodzenia).</p> <p>Producent musi być już zatwierdzony, a jego dane muszą już widnieć w unijnych systemach informatycznych, w których przechowuje się i z których pochodzą dane organizacyjne.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym w razie potrzeby kopia zaktualizowanego certyfikatu zgodności z Farmakopeą Europejską, oświadczenia osoby wykwalifikowanej i informacje o TSE.</p>

47	Zmiana w celu spełnienia warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego	Zmianę wprowadza się wyłącznie w celu spełnienia wszystkich warunków farmakopei. Wszelkie badania ujęte w specyfikacji muszą odpowiadać standardom farmakopei po zmianie, z wyjątkiem dodatkowych badań.  Dodatkowa walidacja nowej lub zmienionej metody farmakopealnej nie jest wymagana.  W przypadku substancji ziołowej lub preparatu ziołowego proces wytwarzania, postać fizyczna, rozpuszczalnik do ekstrakcji ani stosunek ilości substancji roślinnej do ilości otrzymanego wyciągu roślinnego (DER) nie ulegają zmianie.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji (*).  W stosownych przypadkach tabela porównawcza poprzedniej i nowej specyfikacji.
a)	— zmiana specyfikacji substancji czynnej, substancji pomocniczej lub materiału wyjściowego substancji czynnej wcześniej nieobjętych Farmakopeą Europejską w celu spełnienia wszystkich warunków Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego	Specyfikacje dodatkowe względem farmakopei dla specyficznych właściwości produktu pozostają bez zmian (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna, pomiar aktywności biologicznej lub skupiska).  Zmiana nie może dotyczyć istotnych zmian w jakościowym i ilościowym profilu zanieczyszczeń, o ile specyfikacje nie są zawężane.	Dane dotyczące serii i dane wykazujące odpowiedniość monografii do kontroli substancji.
b)	— zmiana w celu spełnienia warunków stosownej uaktualnionej monografii Farmakopei Europejskiej lub farmakopei krajowej państwa członkowskiego	Specyfikacje dodatkowe względem farmakopei dla specyficznych właściwości produktu pozostają bez zmian (np. profil wielkości cząstek, postać polimorficzna, pomiar aktywności biologicznej lub skupiska).	
c)	— zmiana w specyfikacjach z farmakopei krajowej państwa członkowskiego na Farmakopeę Europejską		Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w tym dane dotyczące serii i dane wykazujące odpowiedniość monografii do kontroli substancji.
d)	— w celu odzwierciedlenia zgodności z Farmakopeą Europejską poprzez usunięcie odniesienia do wewnętrznej metody badawczej i numeru metody badawczej		
48	Dodanie lub wymiana dozownika lub aplikatora, który nie jest integralną częścią opakowania pierwotnego	Zmiana nie może wpływać na dostarczenie, użytkowanie, bezpieczeństwo ani stabilność produktu gotowego.  Zmiana ma zastosowanie wyłącznie do wyrobu z oznakowaniem CE.  Nowy dozownik lub aplikator musi dokładnie odmierzać wymaganą dawkę danego produktu zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania; muszą być też dostępne wyniki takich badań.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.

		<p>Nowy wyrób jest kompatybilny z weterynaryjnym produktem leczniczym.</p> <p>Zmiana nie może prowadzić do istotnych zmian w informacjach o produkcie.</p>	
49	Zmiana w parametrach specyfikacji lub limitach dozownika lub aplikatora	<p>Zmiana nie może być rezultatem podjętego w wyniku poprzednich ocen zobowiązania do przeglądu limitów specyfikacji (np. zobowiązania podjętego w toku procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany zgodnie z art. 62 rozporządzenia (UE) 2019/6), chyba że została ona uprzednio oceniona i uzgodniona jako część działań następczych w ramach poprzedniej procedury na podstawie rozporządzenia (UE) 2019/6.</p> <p>Zmiana nie może być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń podczas procesu wytwarzania.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.</p> <p>Tabela porównawcza poprzednich i nowych parametrów specyfikacji i limitów.</p>
	a) — zacieśnienie limitów specyfikacji	<p>Zmiana musi mieścić się w zakresie aktualnie zatwierdzonych limitów.</p> <p>Procedura badawcza nie ulega zmianie albo zmiany w procedurze badawczej są nieznaczne.</p>	
	b) — dodanie do specyfikacji nowego parametru wraz z odpowiednią metodą badawczą	<p>Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie nowej metody i walidacji oraz dane dotyczące serii.</p>
50	Zmiana procedury badawczej (w tym zastąpienie lub dodanie) dotyczącej dozownika lub aplikatora	<p>Przeprowadzono odpowiednie badania walidacyjne zgodnie ze stosownymi wytycznymi i wykazano, że uaktualniona procedura badawcza jest co najmniej równoważna z wcześniejszą procedurą badawczą.</p> <p>Żadna nowa metoda badawcza nie może dotyczyć nowatorskiej, niestandardowej techniki ani standardowej techniki stosowanej w nowatorski sposób.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji w zakresie nowej metody i walidacji oraz dane dotyczące serii.</p>
51	Uaktualnienie dokumentacji dotyczącej jakości w celu wdrożenia wyniku procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii zgodnie z art. 83 rozporządzenia (UE) 2019/6:	<p>Zmiana ta ma zastosowanie wyłącznie wówczas, gdy nowe ani dodatkowe dane nie są wymagane do oceny.</p>	<p>Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.</p>
	a) — produkt gotowy jest objęty zdefiniowanym zakresem procedury		
	b) — produkt gotowy nie jest objęty zdefiniowanym zakresem procedury, ale zmiany powodują wdrożenie wyniku procedury		

C	<b>Zmiany części dokumentacji dotyczącej bezpieczeństwa, skuteczności i nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii</b>		
1	Zmiana imienia lub nazwiska lub nazwy, lub adresu, lub danych kontaktowych osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii		
2	Zmiany dotyczące charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), oznakowania opakowania lub ulotki dołączonej do opakowania w celu wdrożenia wyniku procedury przekazania sprawy do wyjaśnienia w interesie Unii zgodnie z art. 83 rozporządzenia (UE) 2019/6	Weterynaryjny produkt leczniczy jest objęty zdefiniowanym zakresem procedury Zmiana ta ma zastosowanie wyłącznie wówczas, gdy nowe ani dodatkowe dane nie są wymagane do oceny. Proponowana charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowania i ulotka dołączona do opakowania są identyczne w zakresie odpowiednich sekcji z charakterystyką, oznakowaniem opakowania i ulotką załączonymi do decyzji Komisji w sprawie procedury przekazania sprawy dla referencyjnego produktu leczniczego.	
3	Zmiany dotyczące ChPL, oznakowania opakowania lub ulotki dołączonej do opakowania generycznego lub hybrydowego produktu leczniczego w następstwie oceny tych samych zmian dla produktu referencyjnego	Zmiana ta ma zastosowanie wyłącznie wówczas, gdy nowe ani dodatkowe dane nie są wymagane do oceny. Proponowane zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania są identyczne ze zmianami zatwierdzonymi dla referencyjnego produktu leczniczego. Produkt referencyjny jest zatwierdzany w odnośnym państwie członkowskim	
4	Zmiany dotyczące ChPL, oznakowania opakowania lub ulotki dołączonej do opakowania w celu wdrożenia wyniku procedury lub zalecenia właściwego organu lub Agencji w zakresie środków zarządzania ryzykiem w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii związanego z weterynaryjnym produktem leczniczym	Zmiana ta ma zastosowanie wyłącznie wówczas, gdy nowe ani dodatkowe dane nie są wymagane do oceny. Proponowane zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowania i ulotki dołączonej do opakowania są identyczne z brzmieniem uzgodnionym przez właściwy organ lub Agencję.	
5	Zmiana lokalizacji pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii		
6	Wprowadzenie streszczenia pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lub zmiany w streszczeniu tego opisu, które nie zostały jeszcze uwzględnione w pozostałych częściach niniejszego załącznika		Streszczenie pełnego opisu systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zgodnie z art. 8 ust. 1 lit. c) rozporządzenia (UE) 2019/6.

7	Wprowadzenie lub zmiana obowiązków i warunków zawartych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w tym do planu zarządzania ryzykiem	Brzmienie ogranicza się do brzmienia uzgodnionego przez właściwy organ lub Agencję.	
8	Wdrożenie zmian w ChPL, które nie zostały jeszcze uwzględnione w pozostałych częściach niniejszego załącznika	Zmiana ta ma zastosowanie wyłącznie wówczas, gdy nowe ani dodatkowe dane nie są wymagane do oceny. Zmiany nie wpływają na jakość, bezpieczeństwo ani skuteczność produktu.  Zmiany są niewielkie i zgodne z informacjami aktualnie znajdującymi się w ChPL.	
9	Zmiany redakcyjne w ChPL, ulotce dołączonej do opakowania lub oznakowaniu opakowania, jeżeli uwzględnienie w planowanej procedurze jest niemożliwe	Zmiany nie wpływają na jakość, bezpieczeństwo ani skuteczność produktu leczniczego.	
10	Zmiany w oznakowaniu opakowania lub ulotce dołączonej do opakowania, które nie mogą być związane z ChPL		
a)	— dane administracyjne dotyczące przedstawiciela posiadacza		
b)	— inne zmiany	Zmiany są niewielkie i zgodne z informacjami znajdującymi się w ChPL.  Zmiana nie obejmuje wprowadzenia nowych miejsc zwolnienia serii.  Zmiany nie mogą mieć charakteru reklamowego i nie mogą negatywnie wpływać na czytelność informacji zamieszczonych na produkcie.	
c)	— umieszczenie naklejki identyfikacyjnej wewnątrz lub na zewnątrz pudełka, w które zapakowany jest produkt	Dodanie nie może mieć negatywnego wpływu na czytelność informacji zamieszczonych na produkcie.	
D	<b>Zmiany części dokumentacji zawierającej główny zbiór danych dotyczących antygeny szczepionkowego (VAMF)</b>		
1	Zmiana imienia lub nazwiska lub nazwy, lub adresu, lub danych kontaktowych posiadacza certyfikatu VAMF odnoszącego się do produktów biologicznych	Posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi być ta sama osoba prawna.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji, w razie potrzeby.

2	Umieszczenie VAMF, dla którego uzyskano już certyfikat, w dokumentacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu weterynaryjnego produktu leczniczego. (2 etap procedury związanej z VAMF)	Zmiana nie może wpływać na właściwości produktu gotowego.	Zmiana stosownych sekcji dokumentacji.
---	---	---	--

(<sup>1</sup>) Zgodnie ze standardowymi terminami EDQM system nazw i terminów publikowany przez EDQM w zakresie wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

(<sup>2</sup>) Jeżeli dla danej postaci farmaceutycznej lub mocy uzyskano indywidualne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odrębne od pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla innych postaci farmaceutycznych lub mocy tego samego produktu, wykreślenie tej pierwszej nie będzie zmianą, lecz wycofaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

(<sup>3</sup>) Jeżeli dla danej wielkości opakowania uzyskano indywidualne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu odrębne od pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla innych wielkości opakowania tego samego produktu, modyfikacja tej pierwszej wielkości nie będzie zmianą zgodnie z art. 61, lecz zmianą zgodnie z art. 62 rozporządzenia (UE) 2019/6.

(<sup>4</sup>) Nie ma potrzeby zgłaszania właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei państwa członkowskiego, jeżeli w dokumentacji dopuszczonych produktów leczniczych są stosowane odniesienia do „aktualnego wydania”. Wnioskodawcom przypomina się, że zgodność z uaktualnioną monografią należy zapewnić w ciągu sześciu miesięcy. Jeżeli wdrożenie nie nastąpi w terminie 6 miesięcy od dnia publikacji, zastosowanie ma ta zmiana.