

NAVODILO
ZA PRIPRAVO DODATNE DOKUMENTACIJE O SPREMEMBAH TIPA I IN
ZAHTEVANA DOKUMENTACIJA PRI NEKATERIH SPREMEMBAH, KI
ZAHTEVAJO TUDI SPREMEMBO DOVOLJENJA ZA PROMET

Navodilo je pomoč pri pripravi dokumentacije za spremembe tipa I ter nekatere spremembe, ki zahtevajo novo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet. Če predlagatelj ne upošteva navodil, mora predložiti strokovno obrazložitev o razlogih neupoštevanja. V primeru, da za določene spremembe ni navedena zahtevana dokumentacija, predlagatelj pripravi dokumentacijo po lastni strokovni presoji ali se predhodno posvetuje z VURS.

1.) Spremembe tipa I

sprememba	pogoj/pripomba	zahtevana dokumentacija
1. spremembe v vsebini dovoljenja za izdelavo zdravila	za vse spremembe tipa I št. 1. je potrebno novo dovoljenje za izdelavo ali dodatek k obstoječemu	
– sprememba imena izdelovalca	– proizvodna enota ostane ista	- izjava, da sprememba ne vključuje spremembe proizvodne enote in ostalih sprememb; - revidirano navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno) - izjava o tem, kdaj bo sprememba uveljavljena
– sprememba proizvodne enote za celoten postopek izdelave ali za del postopka	– ni sprememb v postopku izdelave, metodah preskušanja in specifikacijah	- dokazilo, da ima nova proizvodna enota dovoljenje za izdelavo za zadevno farmacevtsko obliko. V primeru, da ima proizvajalec sedež v EU, proizvodna enota pa je zunaj EU, je potrebno predložiti GMP certifikat, izdan s strani pristojnega organa s sedežem v EU; - izjava, da se postopek izdelave, specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim izdelek mora ustrezati ob koncu roka uporabe, niso spremenili; - kopija že odobrenih specifikacij iz prejšnje točke; - podatki o validaciji postopka

		izdelave v novi proizvodni enoti za izdelke, ki sodijo med imunološka zdravila ali biotehnološke izdelke; 5. podatki vzorčne serije in dveh pilotskih serij iz nove proizvodne enote ter primerjalni podatki zadnjih treh serij iz že odobrene proizvodne enote. Na zahtevo ali v primeru neskladnosti s specifikacijami morajo biti predloženi še podatki o dveh proizvodnih serijah (v primeru neskladnosti skupaj s predlaganimi ukrepi); 6. revidirano navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno); 7. izjava o tem, kdaj bo sprememba uveljavljena
– ukinitev dovoljenja za izdelavo za proizvodno enoto		1. revidirano navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno); 2. izjava o tem, kdaj bo sprememba uveljavljena
	– če gre za spremembo v izdelavi (npr. v izdelavi imunoloških zdravil, biotehnoloških izdelkov itd.), ki glede na naravo postopka izdelave sproži tudi druge spremembe tipa I, vse posledične spremembe obravnavamo kot eno vlogo.	
2. sprememba imena zdravila	– izogniti se je treba zmedi in možni zamenjavi z imeni že obstoječih zdravil	1. revidiran SPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine; 2. izjava o tem, kdaj bo zdravilo dano na trg z novim imenom
3. sprememba imena in/ali naslova imetnika dovoljenja za promet	– imetnik ostane ista pravna ali fizična oseba	1. dokazilo, da imetnik dovoljenja za promet ostane ista pravna ali fizična oseba; 2. revidiran SPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine; 3. izjava o tem, kdaj bo zdravilo dano na trg z novim imenom imetnika dovoljenja za promet
4. zamenjava pomožne snovi s primerljivo drugo pomožno snovjo (izjema so adjuvansi za imunološka zdravila in adjuvansi biološkega izvora)	– pri trdnih farmacevtskih oblikah ni spremembe v profilu hitrosti raztapljanja – funkcionalne lastnosti ostanejo enake	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIA, IIAB, IIC, II E; 2. utemeljitev izbire pomožne snovi z opisom razvoja zdravila (vključno s stabilnostjo in protimikrobno zaščito, če je potrebno);

		3. pri trdnih farmacevtskih oblikah primerjalni podatki o profilu hitrosti raztapljanja zdravila z novo in staro sestavo za najmanj eno pilotno/proizvodno serijo; 4. utemeljitev, zakaj ni predložena (če je ni) nova bioekvivalenčna študija, narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju bioekvivalenčnih študij; 5. izjava, da so podatki iz stabilitetne študije dveh pilotnih serij končnega izdelka v pospešenih in normalnih pogojih v trajanju najmanj treh mesecev na voljo pri predlagatelju in da so študije narejene v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij; 6. izjava, da bodo ustrezne stabilitetne študije dokončane. Podatke iz stabilitetne študije je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi); 7. revidiran SPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno); 8. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe; 9. kopija že odobrenih specifikacij iz prejšnje točke; 10. podatki, ki dokazujejo, da nova pomožna snov ne vpliva na specifikacije in metode preskušanja končnega izdelka
--	--	--

5. sprememba sistema barvanja izdelka (dodatek, odvzem ali zamenjava barvil)	– funkcionalne značilnosti ostanejo enake; pri trdnih farmacevtskih oblikah ni spremembe v profilu hitrosti raztapljanja; – manjše prilagoditve sestave z namenom ohranitve mase je treba narediti s pomožno snovjo, ki je je največ v izdelku	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIA, IIB, IIC, II E, ki vključujejo metodo istovetenja novega barvila; 2. revidiran SPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno); 3. izjava, da so podatki iz stabilitetne študije ene pilotnih serije končnega izdelka v pospešenih in normalnih pogojih v trajanju najmanj treh mesecev na voljo pri predlagatelju in da so študije narejene v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij; 4. izjava, da bodo ustrezne stabilitetne študije dokončane. Podatke iz stabilitetne študije je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi); 5. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe (razen izgleda)
6. sprememba sistema tvorbe okusa (dodatek, odvzem ali zamenjava snovi za izboljšanje okusa)	– manjše prilagoditve sestave z namenom ohranitve mase je treba narediti s pomožno snovjo, ki je je največ v izdelku	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIA, IIB, IIC, IIE; 2. del IIC mora vsebovati podrobne podatke o kakovostni sestavi snovi za izboljšanje okusa in vse njene nove specifikacije. V primeru, da podatke o snovi za izboljšanje okusa predloži dobavitelj snovi za izboljšanje okusa, morajo biti ti podatki predloženi VURS, preden se postopek spremembe lahko začne. Ime dobavitelja in datum predložitve podatkov o snovi za izboljšanje okusa morata biti navedena v vlogi; 3. revidiran SPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno);

		4. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe (razen okusa) 5. izjava, da so podatki iz stabilitetne študije ene pilotnih serije končnega izdelka v pospešenih in normalnih pogojih v trajanju najmanj treh mesecev na voljo pri predlagatelju in da so študije narejene v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij; 6. izjava, da bodo ustrezne stabilitetne študije dokončane. Podatke iz stabilitetne študije je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi);
7. sprememba mase obloge tablet ali mase praznih kapsul	– ni spremembe v hitrosti raztapljanja učinkovine	1. dodatek k ustreznim delom dokumentacije IIA, IIB, IIE; 2. primerjalni podatki o profilu hitrosti raztapljanja zdravila z novo in staro sestavo za najmanj eno pilotno/proizvodno (za izdelke s prirejenim sproščanjem z uporabo in vitro podatkov primerjanih z in vivo podatki); 3. utemeljitev, zakaj ni predložena nova bioekvivalenčna študija, narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju bioekvivalenčnih študij; 4. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe (razen povprečne mase izdelka)

8. sprememba kakovostne sestave stične ovojnine	– predlagani material, iz katerega je izdelana stična ovojnina, mora biti glede pomembnih lastnosti najmanj enakovreden že odobrenemu materialu; – sprememba se ne nanaša na sterilne izdelke	1. dodatek k ustreznim delom dokumentacije IIA, IIC; 2. utemeljitev upravičenosti spremembe stične ovojnine, podprta z ustreznimi znanstvenimi študijami za novo ovojnino; 3. za poltrdne in tekoče farmacevtske oblike mora biti dokazano, da ne prihaja do medsebojnega delovanja med zdravilom in stično ovojnino (npr. odsotnost prehoda sestavin predlaganega materiala v zdravilo in odsotnost prehoda oz. izgube sestavin zdravila v ali skozi ovojnino); 4. podatki o validaciji za vse nove analizne metode, ki se uporabljajo pri preskušanju ovojnine; 5. izjava, da so podatki iz stabilitetne študije dveh pilotnih serij končnega izdelka v pospešenih in normalnih pogojih v trajanju najmanj treh mesecev v primerjavi s podatki prejšnje ovojnine na voljo pri predlagatelju in da so narejeni v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij; 6. izjava, da bodo ustrezne stabilitetne študije dokončane. Podatke iz stabilitetne študije je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi); 7. izjava, da izdelek še vedno ustreza specifikacijam končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacijam, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe; 8. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, načrti stične ovojnine, ki vključujejo predlagano spremembo (če je potrebno)
---	--	--

9. opustitev indikacije	– podana mora biti utemeljitev o varnosti nadaljnje uporabe zdravila, ki ne sme biti vprašljiva	1. razlog za opustitev indikacije skupaj z izjavo, da opustitev indikacije ne zadeva varnosti zdravila; 2. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno) 3. izjava o tem, kdaj bo izdelek z opuščeno indikacijo dan na trg
10. opustitev poti uporabe zdravila	– podana mora biti utemeljitev o varnosti nadaljnje uporabe zdravila, ki ne sme biti vprašljiva	1. razlog za opustitev poti uporabe skupaj z izjavo, da opustitev poti uporabe ne zadeva varnosti zdravila; 2. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno) 3. izjava o tem, kdaj bo izdelek z opuščeno potjo uporabe dan na trg
11. dodatek ali zamenjava odmernega pripomočka za peroralne in druge farmacevtske oblike	– velikost in natančnost predlaganega odmernega pripomočka mora ustrezati odobrenemu odmerjanju	1. dodatek k ustreznim delom dokumentacije IIC; 2. opis pripomočka (vključno s podrobno skico); 3. utemeljitev, da sta velikost in natančnost pripomočka ustrezna za odobreno odmerjanje; 4. revidiran SmPC, navodilo za uporabo (če je potrebno); 5. opis sestave materiala, iz katerega je pripomoček narejen. Material mora ustrezati Ph. Eur., če je potrebno; 6. podatki o kompatibilnosti materiala pripomočka in zdravila, če je potrebno; 7. referenca o CE oznaki za pripomoček
12. zamenjava izdelovalca učinkovine	– specifikacije, sintezna pot in postopki kontrole kakovosti so enaki že odobrenim ali certifikat ustreznosti Ph. Eur.	1. analizni podatki za najmanj dve seriji (najmanj v velikosti pilotne serije); 2. izjava imetnika dovoljenja za promet, da so sintezna pot, postopki kontrole kakovosti in specifikacije enake že odobrenim ali certifikat ustreznosti Ph. Eur., ki se nanaša na te učinkovine ali novi DMF; Enaka dokumentacija je potrebna tudi, če se spremembe nanašajo na novo proizvodno enoto istega izdelovalca.

13. sprememba imena izdelovalca učinkovine	– izdelovalec ostane isti	1. izjava o tem, kdaj sprememba stopi v veljavo
14. zamenjava dobavitelja vmesne spojine (intermediata), ki se uporablja pri izdelavi učinkovine	– specifikacije, sintezna pot in postopki kontrole kakovosti so enaki že odobrenim	1. analizni podatki za najmanj dve seriji (najmanj v velikosti pilotne serije); 2. izjava imetnika dovoljenja za promet, da so sintezna pot, postopki kontrole kakovosti in specifikacije že odobrenim; Enaka dokumentacija je potrebna tudi, če se spremembe nanašajo na novo proizvodno enoto istega dobavitelja (izdelovalca).
15. manjše spremembe v postopku izdelave učinkovine	– morebitne spremembe specifikacij morajo zagotoviti najmanj enako kakovost učinkovine; – ni sprememb fizikalnih lastnosti; – ni novih nečistot ali sprememb stopnje nečistot, ki bi zahtevale nadaljnjo opredelitev v študijah o varnosti ALI – alternativni pogoj; če je predložen certifikat ustreznosti Ph. Eur.	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC, ki vključuje direktno primerjavo dosedanjega in novega postopka izdelave; 2. analizni podatki za najmanj dve seriji (najmanj velikosti pilotne serije); 3. dokazilo, da so katerekoli potencialno nove nečistote dokazljive v sprejemljivih majah detekcije; izjava, da niso bile uvedene nobene nove nečistote ali da ni povečanja stopnje nečistot, ki bi zahtevale nadaljnje študije o varnosti; 4. podatki o validaciji vseh novih analiznih metod (če je potrebno) - glej tudi spremembo št. 30; 5. izjava, da se specifikacije učinkovine niso spremenile (glej tudi spremembo št. 18) ali - v primeru, da so specifikacije spremenjene, morajo biti predložene do sedaj veljavne in novo predlagane specifikacije - z medsebojno primerjavo, kjer je to mogoče; 6. kopija že odobrenih specifikacij učinkovine; ALI certifikat ustreznosti Ph. Eur. sklicujoč se na spremembe v proizvodnji (če se Komisija za Ph. Eur. s tem strinja)
16. spremembe specifikacij vhodnih snovi ali vmesnih spojin (intermediatov), ki se uporabljajo pri izdelavi učinkovine	– specifikacije morajo biti poostrene ali pa morajo biti dodani novi preskusi in meje sprejemljivosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC; 2. podatki o validaciji vseh novih analiznih metod, če je potrebno

17. sprememba velikosti serije učinkovine	– s podatki o seriji je potrebno dokazati, da spremembe ne vplivajo na konsistentnost izdelave ali na fizikalne lastnosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC; 2. primerjalni podatki najmanj ene serije, ki je narejena tako v do sedaj odobreni kot v novo predlagani velikosti (v obliki primerjalne tabele). Podatki o naslednjih dveh proizvodnji serijah morajo biti predloženi na zahtevo. Če podatki niso skladni s specifikacijami, je treba o tem obvestiti VURS (skupaj s predlaganimi ukrepi); 3. izjava, da se specifikacije učinkovine niso spremenile; 4. kopija že odobrenih specifikacij učinkovine; 5. dokazilo, da so vse dodatne potencialne nečistote zaznavne v sprejemljivi enoti detekcije
18. spremembe specifikacij učinkovine	– specifikacije morajo biti poostrene ali pa morajo biti dodani novi preskusi in meje sprejemljivosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC; 2. podatki o validaciji vseh novih analiznih metod, če je potrebno (glej tudi spremembo št. 30); 3. podatki o primerjavi profila hitrosti raztapljanja končnega izdelka, ki vsebuje tako učinkovino z do sedaj odobrenimi kot novo predlaganimi specifikacijami, na najmanj eni pilotni seriji, če je potrebno; 4. primerjalni analizni podatki najmanj dveh pilotnih/proizvodnih serij, ki pokrivajo vse preskuse v zvezi s specifikacijami; 5. primerjava novih in že odobrenih specifikacij učinkovine
19. manjše spremembe v izdelavi zdravila	– morebitne spremembe specifikacij morajo zagotoviti najmanj enako kakovost zdravila; – novo predlagani postopek mora voditi do identičnega izdelka glede kakovosti, varnosti in učinkovitosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIB, ki vsebuje: – za poltrdne in tekoče izdelke, ki vsebujejo učinkovino v neraztopljeni obliki, ustrezno validacijo spremembe, ki vključuje mikroskopsko sliko delcev za vidne spremembe v velikosti porazdelitve in morfologiji;

		– za trdne izdelke primerjalne podatke o profilu hitrosti raztapljanja za eno reprezentativno proizvodno serijo in primerjalne podatke zadnjih treh serij iz predhodnega postopka. Podatki o naslednjih dveh proizvodnih serijah morajo biti predloženi na zahtevo. Če podatki niso skladni s specifikacijami, je treba o tem obvestiti VURS (skupaj s predlaganimi ukrepi); 2. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe; v nasprotnem primeru je treba priložiti primerjavo novih in že odobrenih specifikacij; 3. utemeljitev, zakaj ni predložena nova bioekvivalenčna študija, narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju bioekvivalenčnih študij; 4. kopija že odobrenih specifikacij končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe; 5. v primeru spremenjenega postopka sterilizacije je treba predložiti utemeljitev in dokaz o validaciji novega postopka
20. sprememba medfazne kontrole	– specifikacije morajo biti poostrene ali pa morajo biti dodani novi preskusi in meje sprejemljivosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIB; 2. za nove analizne metode morajo biti predloženi podatki o validaciji, če je potrebno

21. sprememba velikosti serije končnega izdelka	– sprememba ne vpliva na konsistentnost izdelave	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIB; 2. primerjalni podatki najmanj ene serije, ki je narejena tako v do sedaj odobreni kot v novo predlagani velikosti (v obliki primerjalne tabele). Podatki o naslednjih dveh proizvodnih serijah morajo biti predloženi na zahtevo. Če podatki niso skladni s specifikacijami, je treba o tem obvestiti VURS (skupaj s predlaganimi ukrepi); 3. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe; 4. kopija že odobrenih specifikacij končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe
22. spremembe specifikacij zdravila	– specifikacije morajo biti poostrene ali pa morajo biti dodani novi preskusi in meje sprejemljivosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIE; 2. za nove analizne metode morajo biti predloženi podatki o validaciji; 3. podatki o primerjavi profila hitrosti raztapljanja, če je potrebno; 4. primerjalni analizni podatki najmanj dveh proizvodnih serij, ki pokrivajo vse preskuse v zvezi s specifikacijami; 5. primerjalni seznam že odobrenih in novo predlaganih specifikacij končnega izdelka za sproščanje serij ter že odobrenih in novo predlaganih specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe

23. spremenjena sinteza/izplen nefarmakopejskih pomožnih snovi, opisanih v prvotno predloženi dokumentaciji	– morebitne spremembe specifikacij morajo zagotoviti najmanj enako kakovost pomožnih snovi; – ni novih nečistot ali sprememb v stopnji nečistot, ki bi zahtevale nadaljnjo opredelitev v študijah o varnosti; – ni sprememb fizikalno-kemičnih lastnosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC, ki vsebuje ustrezne podatke o validaciji; 2. primerjalni podatki o analizi najmanj dveh serij; 3. izjava, da se specifikacije pomožnih snovi niso spremenile ali, v primeru, da so specifikacije spremenjene, morajo biti predložene do sedaj veljavne in novo predlagane specifikacije (medsebojna primerjava, kjer je mogoče); 4. izjava, da niso nastale nove nečistote ali da ni povečane stopnje nečistot, ki bi zahtevale nadaljnje študije o varnosti
24. spremembe specifikacij pomožnih snovi zdravila (izjema so adjuvansi za imunološka zdravila)	– specifikacije morajo biti poostrene ali pa morajo biti dodani novi preskusi in meje sprejemljivosti	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC; 2. podatki o validaciji za vse nove analizne metode (glej tudi spremembo št. 34); 3. primerjalni podatki profilov hitrosti raztapljanja končnega izdelka za najmanj eno pilotno/proizvodno serijo, če je primerno; 4. utemeljitev, zakaj ni predložena nova bioekvivalenčna študija, narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju bioekvivalenčnih študij; 5. primerjalni analizni podatki najmanj dveh pilotnih/proizvodnih serij končnega izdelka, ki pokrivajo vse preskuse v zvezi s specifikacijami; 6. primerjava starih in novih specifikacij za pomožne snovi

25. podaljšanje odobrenega roka uporabe zdravila	– stabilitetne študije so bile izvedene v skladu s protokolom, ki je bil odobren v dovoljenju za promet z zdravilom. Študije morajo pokazati, da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne; – rok uporabe ni daljši od pet let	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIF, ki mora vsebovati rezultate ustrezne stabilitetne študije (tabelarična oblika) izdelka v odobrenem materialu za ovojnino. Študija mora biti narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij; 2. izjava, da so bile dodatne stabilitetne študije izvedene v skladu s protokolom, ki je bil odobren v dovoljenju za promet in da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne; 3. izjava, v kateri se predlagatelj obvezuje, da bo ustrezne študije podaljšal tako, da bo z njimi pokrili nov rok uporabe. Podatke iz stabilitetne študije je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi); 4. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine, ki vključujejo predlagano spremembo (če je potrebno); 5. izjava, da se specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe niso spremenile in da izdelek še vedno ustreza tem specifikacijam; 6. kopija že odobrenih specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe
26. podaljšanje roka uporabe ali časa do ponovnega preskušanja učinkovine	– stabilitetne študije so bile izvedene v skladu s protokolom, ki je bil odobren v dovoljenju za promet z zdravilom. Študije morajo pokazati, da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIF, ki mora vsebovati rezultate ustrezne stabilitetne študije (tabelarična oblika) učinkovine v odobrenem materialu za ovojnino. Študija mora biti narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij;

		2. izjava, da so bile dodatne stabilitetne študije izvedene v skladu s protokolom, ki je bil odobren v dovoljenju za promet in da so odobrene specifikacije, ki jim mora učinkovina ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne; 3. izjava, v kateri se predlagatelj obvezuje, da bo ustrezne študije podaljšal tako, da bo z njimi pokrtil nov rok uporabe. Podatke iz stabilitetne študije je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi); 4. izjava, da se specifikacije, ki jim mora učinkovina ustrezati ob koncu roka uporabe niso spremenile; 5. kopija že odobrenih specifikacij ob koncu roka uporabe
27. sprememba roka uporabe zdravila po prvem odpiranju	– študije morajo pokazati, da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIF, ki mora vsebovati rezultate ustrezne stabilitetne študije izdelka v odobrenem materialu za ovojnino. Študija mora biti narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij; 2. izjava, da dodatne stabilitetne študije (narejene na dveh serijah pilotne velikosti, ki pokrivata novo deklarirani rok uporabe po prvem odpiranju) kažejo, da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne; 3. izjava, da bodo ustrezne študije za potrditev roka uporabe izvedene na serijah proizvodne velikosti. Podatke je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi);

		4. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine, ki vključujejo predlagano spremembo (če je potrebno); 5. izjava, da specifikacije izdelka po prvem odpiranju niso spremenjene in da jim izdelek še vedno ustreza; 6. kopija že odobrenih specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe
28. sprememba roka uporabe zdravila po rekonstituciji (pripravi za uporabo)	– študije morajo pokazati, da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek po rekonstituciji ustrezati, še vedno ustezne	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIF, ki mora vsebovati rezultate ustrezne stabilitetne študije izdelka v odobrenem materialu za ovojnino. Študija mora biti narejena v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij. Kjer je primerno, morajo biti vključeni tudi rezultati ustreznega mikrobiološkega testiranja; 2. izjava, da dodatne stabilitetne študije (narejene na dveh serijah pilotne velikosti, ki pokrivata novo deklarirani rok uporabe po rekonstituciji) kažejo, da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek po rekonstituciji ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne; 3. izjava, da bodo stabilitetne študije za potrditev roka uporabe izvedene na serijah proizvodne velikosti. Podatke je treba predložiti le v primeru, če rezultati študije niso skladni s specifikacijami (skupaj s predlaganimi ukrepi); 4. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine, ki vključujejo predlagano spremembo (če je potrebno); 5. izjava, da specifikacije izdelka po rekonstituciji niso spremenjene in da jim izdelek še vedno ustreza; 6. kopija že odobrenih specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe

		7. izjava, da dodatne študije kažejo, da izdelek po rekonstituciji še vedno ustreza odobrenim specifikacijam ob koncu roka uporabe
29. spremembe pogojev shranjevanja	– stabilitetne študije so bile izvedene v skladu s protokolom, ki je bil odobren v dovoljenju za promet z zdravilom, študije morajo pokazati, da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIF, ki mora vsebovati rezultate ustreznih stabilitetnih študij, narejenih v skladu z načeli sodobnega znanstvenega pristopa k izvajanju stabilitetnih študij; 2. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine (če je potrebno), ki vključujejo predlagano spremembo; 3. izjava, da specifikacije izdelka niso spremenjene in da jim izdelek še vedno ustreza; 4. kopija že odobrenih specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe; 5. izjava, da so bile dodatne stabilitetne študije izvedene v skladu s protokolom, ki je bil odobren v dovoljenju za promet in da so odobrene specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe, še vedno ustrezne
30. spremembe v postopkih analiznega preskušanja učinkovine	– rezultati validacije kažejo, da so novi postopki analiznega preskušanja najmanj enakovredni prejšnjim	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC, ki vključuje podatke o validaciji in primerjalne rezultate že odobrenih in novih analiznih metod, če je potrebno; 2. izjava, da se specifikacije učinkovine niso spremenile
31. spremembe v postopkih analiznega preskušanja vhodnih snovi ali vmesnih spojin (intermediatov), ki se uporabljajo pri izdelavi učinkovine	– rezultati validacije kažejo, da so novi postopki analiznega preskušanja najmanj enakovredni že odobrenim; – ni vplivov na specifikacije	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC, ki vključujejo podatke o validaciji in primerjalne rezultate že odobrenih in novih analiznih metod, če je potrebno; 2. izjava, da se specifikacije vhodnih snovi ali vmesnih spojin (intermediatov) niso spremenile
32. spremembe v postopkih analiznega preskušanja zdravila	– rezultati validacije kažejo, da so novi postopki analiznega preskušanja najmanj enakovredni prejšnjim; – morebitne spremembe specifikacij morajo zagotoviti najmanj enako kakovost zdravila	3. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIE in/ali IIF, ki vključujejo podatke o vvalidaciji in primerjalne rezultate že odobrenih in novih analiznih metod, če je potrebno;

		4. izjava, da se specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabnosti, niso spremenile ali: v primeru, da so specifikacije spremenjene, morajo biti predložene do sedaj veljavne in novo predlagane specifikacije (medsebojna primerjava, kjer je mogoče) – glej tudi spremembo št. 22; 5. kopija že odobrenih specifikacij končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacij, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe
33. spremembe, ki sledijo novim farmakopejskim predpisom (v primeru, da se dovoljenje za promet nanaša na veljavno izdajo farmakopeje, ni potrebno predložiti spremembe, če so le-te uvedene v roku 6 mesecev od začetka veljavnosti revidirane monografije)	– sprememba je narejena izključno z namenom, da se uveljavijo novi farmakopejski predpisi	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije II; 2. učinkovine: če gre za spremembo specifikacij iz farmakopeje tuje države, ki ni članica EU, ali za spremembo specifikacij izdelovalca, je treba predložiti dokumentacijo, v kateri je dokazana ustreznost novi monografiji iz Ph. Eur., FS ali nacionalne farmakopeje države članice EU. To se lahko navede npr. s: – primerjavo seznama potencialnih nečistot z razvidnim sklicem na monografijo – predložitvijo certifikata ustreznosti Ph. Eur. V primeru, da nove specifikacije učinkovin ali pomožnih snovi v Ph. Eur., FS ali v farmakopeji države članice EU vplivajo na kakovost končnega izdelka, morajo biti predloženi primerjalni podatki analiz najmanj dveh proizvodnih serij, ki pokrivajo vse preskuse v zvezi s specifikacijami, vključno s primerjalnim profilom hitrosti raztapljanja, če je potrebno; 3. končni izdelki; v prometu nove splošne monografije (za farmacevtsko obliko) ali v primeru nove splošne zahteve, je lahko ena vloga predložena za seznam izdelkov, ki jih pokriva nova monografija/ zahteva, razen če nova zahteva zadeva za izdelek specifično validacijo

34. spremembe v postopkih analiznega preskušanja nefarmakopejskih pomožnih snovi	– rezultati validacije kažejo, da so novi postopki analiznega preskušanja najmanj enakovredni že odobrenim	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC, ki vključuje podatke o validaciji; primerjalni podatki o validaciji že odobrene in novo predlagane metode; 2. izjava, da se specifikacije pomožnih snovi niso spremenile
35. spremembe v postopkih analiznega preskušanja stične ovojnine	– rezultati validacije kažejo, da so novi postopki analiznega preskušanja najmanj enakovredni že odobrenim	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC, ki vključuje podatke o validaciji; primerjalni podatki o validaciji že odobrene in novo predlagane metode, če je potrebno; 2. izjava, da se specifikacije stične ovojnine niso spremenile
36. spremembe v postopkih analiznega preskušanja dodatne opreme (pripomočki za aplikacijo zdravila)	– rezultati validacije kažejo, da so novi postopki analiznega preskušanja najmanj enakovredni že odobrenim	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC, ki vključuje podatke o validaciji; primerjalni podatki o validaciji že odobrene in novo predlagane metode, če je potrebno; 2. referenca o CE oznaki za pripomoček, če je potrebno; 3. izjava, da se specifikacije pripomočka za aplikacijo niso spremenile
37. sprememba velikosti pakiranja	– ni vpliva na specifikacijo zdravila, novo pakiranje je skladno z režimom odmerjanja in trajanjem uporabe, kot je odobreno v SPC; – sprememba se ne nanaša na parenteralne pripravke; – material ovojnine ostane enak	1. izjava, da ni vpliva na specifikacije zdravila; 2. utemeljitev, da je novo pakiranje skladno z režimom odmerjanja in trajanjem uporabe/zdravljenja, kot je odobreno v SmPC; 3. revidiran SmPC, navodilo za uporabo, osnutek ovojnine, ki vključujejo predlagano spremembo; 4. izjava, da se sestava ovojnine in zapirala ni spremenila in v primeru plastike zagotovilo, da je debelina stene polimera najmanj taka, kot pri že odobrenem pakiranju; 5. izjava, da bodo stabilitetne študije izvedene pri izdelkih, pri katerih bi bili stabilitetni parametri lahko spremenjeni. V primeru rezultatov stabilitetne študije, ki ne ustrezajo specifikacijam, je treba o tem obvestiti VURS (skupaj s predlaganimi ukrepi)

38. sprememba oblike ovojnine	– ni spremembe kakovosti in stabilnosti izdelka v obojnini; – ni sprememb v interakcijah med obojino in izdelkom; – sprememba ne zadeva temeljne sestavine materiala za obojino, ki bi vplivala na transport ali uporabo izdelka	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIC 3, vključno s podrobno skico prejšnje in nove oblike, če je potrebno; 2. izjava, da se specifikacije obojnine niso spremenile (razen oblike); 3. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe
39. spremembe oznak na tabletah in kapsulah ter s tem povezane spremembe barvil za označevanje izdelka	– nove oznake ne povzročajo zmede in možne zamenjave z obstoječimi tabletami in kapsulami	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIA, IIB, IIC, IIE, vključno s podrobno skico ali opisom že odobrene in nove oznake; 2. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe (razen videza); 3. revidiran SmPC (če je potrebno), navodilo za uporabo in osnutek obojnine, ki vključujejo predlagano spremembo
40. sprememba dimenzij tablet, kapsul, svečk in vaginatorijev (ta sprememba ne vključuje sprememb količinske sestave in povprečne mase)	– ni sprememb v profilu hitrosti raztapljanja	1. dopolnilo ustreznih delov dokumentacije IIB in IIE, vključno s podrobnim opisom že odobrenih in novih dimenzij; 2. podatki o primerjavi hitrosti raztapljanja izdelkov z že odobrenimi in novimi dimenzijami za najmanj eno pilotno/proizvodno serijo; 3. izjava, da niso bile spremenjene specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije, ki jim mora izdelek ustrezati ob koncu roka uporabe (razen dimenzij); 4. revidiran SmPC (če je potrebno), navodilo za uporabo in osnutek obojnine, ki vključujejo predlagano spremembo;

41. sprememba v postopku izdelave neproteinske komponente zaradi uvedbe biotehnološkega koraka – sprememba postopka izdelave sestavin, ki ustrezajo monografijam Ph. Eur. in so verifisirane v smislu certifikata o ustreznosti Ph. Eur. – sprememba postopka izdelave sestavin, ki zahtevajo nove analize postopke za nečistote	– specifikacije in fizikalno-kemične lastnosti in vse značilnosti sestavine ostanejo enake – specifikacije in fizikalno-kemične lastnosti in vse značilnosti sestavine ostanejo	– certifikat ustreznosti Ph. Eur. s sklicem na uvedeni biotehnološki korak – certifikat ustreznosti Ph. Eur. s sklicem na uvedeni biotehnološki korak in opisom dodatnih testov za nečistote
---	--	---

Pri vseh spremembah, ki zadevajo spremembo II dela dokumentacije, mora predlagatelj predložiti tudi potrdilo, da so dvojnik ustreznega dela dokumentacije ter vzorci (če je potrebno) predloženi uradnemu laboratoriju za analizo preskušanje zdravil za uporabo v veterinarski medicini.

Okrajšave pomenijo:

- SmPC - povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Ph. Eur. - Evropska farmakopeja
- FS - Formularium Slovenicum - Slovenski dodatek k evropski farmakopeji
- DMF - dokazilo o podrobnostih izdelave učinkovin ali dokazilo o dosedanjih izkušnjah ter analizah, ki zagotavljajo ustrezno kakovost učinkovine