

# NAŘÍZENÍ KOMISE (ES) č. 1084/2003

ze dne 3. června 2003

**o posuzování změn registrace humánních a veterinárních léčivých přípravků udělené příslušným orgánem členského státu**

**(Text s významem pro EHP)**

KOMISE EVROPSKÝCH  
SPOLEČENSTVÍ,

s ohledem na Smlouvu o založení  
Evropského společenství,

s ohledem na směrnici Evropského  
parlamentu a Rady 2001/83/ES ze dne 6.  
listopadu 2001 o kodexu Společenství  
týkajícím se humánních léčivých  
přípravků[1], a zejména na čl. 35 odst. 1  
uvedené směrnice,

s ohledem na směrnici Evropského  
parlamentu a Rady 2001/82/ES ze dne 6.  
listopadu 2001 o kodexu Společenství  
týkajícím se veterinárních léčivých  
přípravků[2], a zejména na čl. 39 odst. 1  
uvedené směrnice,

vzhledem k těmto důvodům:

(1) S ohledem na praktické zkušenosti s  
používáním nařízení Komise (ES) č.  
541/95 ze dne 10. března 1995 o  
posuzování změn registrace udělené  
příslušným orgánem členského státu[3],  
pozměněného nařízením (ES) č.  
1146/98[4], je vhodné zjednodušit postup  
pro změny registrace.

(2) Některé postupy stanovené nařízením  
(ES) č. 541/95 je proto třeba upravit, aniž  
by se však odchylovaly od obecných zásad,  
na nichž jsou tyto postupy založeny.

(3) V důsledku přijetí směrnic 2001/82/ES  
a 2001/83/ES, které sjednocují právní  
předpisy Společenství v oblasti  
veterinárních a humánních léčivých

přípravků, je třeba aktualizovat odkazy na  
ustanovení těchto právních předpisů.

(4) Toto nařízení by mělo být nadále  
použitelné i pro posuzování žádostí o  
změnu registrace udělené na základě  
směrnice Rady 87/22/EHS[5], zrušené  
směrnicí 93/41/EHS[6].

(5) Je vhodné stanovit zjednodušený a  
rychlý oznamovací postup, aby se  
umožnilo zavedení určitých malých změn,  
které nemají vliv na schválenou jakost,  
bezpečnost nebo účinnost přípravku, bez  
předchozího hodnocení referenčním  
členským státem. Pro ostatní typy malých  
změn by však mělo být nadále požadováno  
hodnocení předložené dokumentace  
referenčním členským státem.

(6) V případech, kdy se postup hodnocení  
zachovává, by měl referenční členský stát  
dokumentaci zhodnotit jménem všech  
dotčených členských států, aby se zamezilo  
zdvojení práce.

(7) Měly by být rozříděny různé typy  
malých změn podle podmínek, které je  
třeba splnit, aby byl určen postup, který má  
být dodržován. Zejména je nutné uvést  
přesnou definici typu malé změny, pro  
kterou se nevyžaduje předchozí hodnocení.

(8) Je nutné vyjasnit definici "rozšíření"  
registrace, i když by stále mělo být možné  
předložit samostatnou úplnou žádost o  
registraci léčivého přípravku, který již byl  
registrován, ale pod jiným názvem a s  
jiným souhrnem údajů o přípravku.

(9) Je vhodné umožnit vnitrostátním orgánům referenčního členského státu zkrácení doby hodnocení v neodkladných případech nebo její prodloužení v případech velké změny registrace, která zahrnuje významné změny.

(10) Měl by se vyjasnit časový rámec postupu, který má být dodržován, pokud příslušný orgán uloží neodkladná bezpečnostní omezení.

(11) Je třeba další vyjasnění ohledně přepracování souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace. Postupy stanovené tímto nařízením by nicméně neměly být použitelné pro změny označení na obalu nebo příbalové informace, které nevyplývají ze změn souhrnu údajů o přípravku.

(12) Pro vyjasnění je vhodné nahradit nařízení (ES) č. 541/95.

(13) Opatření tohoto nařízení jsou v souladu se stanoviskem Stálého výboru pro humánní léčivé přípravky a Stálého výboru pro veterinární léčivé přípravky,

**PŘIJALA TOTO NAŘÍZENÍ:**

## Článek 1

### Předmět

Toto nařízení stanoví postup pro posuzování oznámení změn a žádostí o změny registrace léčivých přípravků, které byly posouzeny v rámci působnosti směrnice 87/22/EHS, léčivých přípravků, pro které byly využity postupy vzájemného uznávání podle článků 17, 18 a čl. 28 odst. 4 směrnice 2001/83/ES nebo článků 21, 22 a čl. 32 odst. 4 směrnice 2001/82/ES, a léčivých přípravků, u nichž proběhl postup přezkoumání s využitím postupů podle článků 32, 33 a 34 směrnice 2001/83/ES nebo článků 36, 37 a 38 směrnice 2001/82/ES.

## Článek 2

## Oblast působnosti

Toto nařízení není použitelné pro

a) rozšíření registrací, která splňují podmínky stanovené v příloze II tohoto nařízení;

b) převody registrace na nového držitele;

c) změny maximálního limitu reziduí stanoveného v čl. 1 odst. 1 písm. b) nařízení Rady (EHS) č. 2377/90[7].

Rozšíření podle písmene a) prvního odstavce se posuzují v souladu s postupem uvedeným v článku 17 směrnice 2001/83/ES a v článku 21 směrnice 2001/82/ES.

## Článek 3

### Definice

Pro účely tohoto nařízení se použijí následující definice:

1. "změnou registrace" se rozumí:

a) pro humánní léčivé přípravky: změna obsahu dokumentace uvedené v člancích 8 až 12 směrnice 2001/83/ES;

b) pro veterinární přípravky: změna obsahu dokumentace uvedené v člancích 12 až 15 směrnice 2001/82/ES;

2. "malou změnou" typu IA nebo typu IB se rozumí změna uvedená v příloze I, která splňuje podmínky uvedené tamtéž;

3. "velkou změnou" typu II se rozumí změna, kterou nelze považovat za malou změnu nebo za rozšíření registrace;

4. "referenčním členským státem" se rozumí členský stát, který pro daný léčivý přípravek vypracoval zprávu o hodnocení, jež sloužila jako základ pro postupy podle článku 1, případně členský stát, který si držitel rozhodnutí o registraci v této věci vybral s úmyslem použít toto nařízení;

5. "neodkladným bezpečnostním omezením" se rozumí prozatímní změna informací o přípravku nutná v důsledku nových informací ovlivňujících bezpečné používání léčivého přípravku a týkající se zejména jedné nebo více následujících částí souhrnu údajů o přípravku: indikací, dávkování, kontraindikací, upozornění, cílových druhů zvířat a ochranných lhůt.

#### Článek 4

##### Oznamovací postup pro malé změny typu IA

1. K malým změnám typu IA předloží držitel rozhodnutí o registraci (dále jen "držitel") současně příslušným orgánům členských států, ve kterých byl léčivý přípravek registrován, oznámení doložené

a) všemi nezbytnými dokumenty včetně těch, které jsou změněny v důsledku dané změny;

b) seznamem dotčených členských států s uvedením referenčního členského státu pro daný léčivý přípravek;

c) příslušnými poplatky stanovenými platnými vnitrostátními předpisy členských států, kde se oznámení podává.

2. Oznámení se vztahuje pouze na jednu změnu typu IA. Pokud má být provedeno více změn typu IA jedné registrace, předloží se samostatné oznámení pro každou požadovanou změnu typu IA; každé takové oznámení musí obsahovat rovněž odkaz na ostatní oznámení.

3. Odchylně od ustanovení odstavce 2, pokud má změna registrace typu IA za následek další změny typu IA, může jedno oznámení pokrýt všechny takovéto navazující změny. Takové oznámení musí obsahovat popis vztahu mezi těmito navazujícími změnami typu IA.

4. Pokud změna vyžaduje následné přepracování souhrnu údajů o přípravku,

označení na obalu a příbalové informace, považuje se to za součást dané změny.

5. Jestliže oznámení splňuje požadavky uvedené v odstavcích 1 až 4, potvrdí příslušný orgán referenčního členského státu do 14 dnů od přijetí oznámení jeho platnost a uvědomí o tom ostatní příslušné orgány, kterých se oznámení týká, a držitele.

Každý dotčený příslušný orgán v případě potřeby aktualizuje registraci, která byla udělena podle článku 6 směrnice 2001/83/ES nebo podle článku 5 směrnice 2001/82/ES.

#### Článek 5

##### Oznamovací postup pro malé změny typu IB

1. K malým změnám typu IB předloží držitel současně příslušným orgánům členských států, ve kterých byl léčivý přípravek registrován, oznámení doložené

a) všemi nezbytnými dokumenty včetně těch, které jsou změněny v důsledku dané změny;

b) seznamem dotčených členských států s uvedením referenčního členského státu pro daný léčivý přípravek;

c) příslušnými poplatky stanovenými platnými vnitrostátními předpisy členských států, kde se oznámení podává.

2. Oznámení se vztahuje pouze na jednu změnu typu IB. Pokud má být provedeno více změn typu IB jedné registrace, předloží se samostatné oznámení pro každou požadovanou změnu typu IB; každé takové oznámení musí obsahovat rovněž odkaz na ostatní oznámení.

3. Odchylně od ustanovení odstavce 2, pokud má změna registrace typu IB za následek další změny typu IA nebo IB, může jedno oznámení typu IB pokrýt všechny takovéto navazující změny.

Takové oznámení musí obsahovat popis vztahu mezi těmito navazujícími změnami typu I.

4. Pokud změna vyžaduje následné přepracování souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, považuje se to za součást dané změny.

5. Jestliže oznámení splňuje požadavky uvedené v odstavcích 1 až 4, potvrdí příslušný orgán referenčního členského státu přijetí platného oznámení a zahájí postup podle ustanovení odstavců 6 až 11.

6. Jestliže do 30 dnů od data potvrzení přijetí platného oznámení příslušný orgán referenčního členského státu nezašle držiteli své stanovisko podle odstavce 8, je oznámená změna považována za přijatou všemi příslušnými orgány dotčených členských států.

Příslušný orgán referenčního členského státu o tom uvědomí ostatní příslušné orgány dotčených členských států.

7. Každý dotčený příslušný orgán v případě potřeby aktualizuje registraci, která byla udělena podle článku 6 směrnice 2001/83/ES nebo podle článku 5 směrnice 2001/82/ES.

8. Pokud zaujme příslušný orgán referenčního členského státu stanovisko, že oznámení nelze přijmout, informuje o tom ve lhůtě stanovené v odstavci 6 držitele, který předložil oznámení, a uvede důvody, na nichž zakládá své stanovisko.

9. Do 30 dnů od obdržení stanoviska uvedeného v odstavci 8 může držitel změnit oznámení tak, aby řádně zohlednil důvody uvedené ve stanovisku. V takovém případě se na změněné oznámení použijí ustanovení odstavců 6 a 7.

10. Jestliže držitel nezmění oznámení, bude toto oznámení považováno za zamítnuté. Příslušný orgán referenčního členského státu o tom neprodleně

informuje držitele a ostatní dotčené příslušné orgány.

11. Do 10 dnů od poskytnutí informace uvedené v odstavci 10 mohou příslušné orgány dotčených členských států nebo držitel předložit věc agentuře, aby se jí zabývala v souladu s čl. 35 odst. 2 směrnice 2001/83/ES nebo čl. 39 odst. 2 směrnice 2001/82/ES.

## Článek 6

### Schvalovací postup pro velké změny typu II

1. K velkým změnám typu II předloží držitel současně příslušným orgánům členských států, ve kterých byl léčivý přípravek registrován, žádost doloženou

a) příslušnými údaji a podpůrnou dokumentací uvedenými v člácích 8 až 12 směrnice 2001/83/ES nebo člácích 12 až 15 směrnice 2001/82/ES;

b) podpůrnými údaji týkajícími se změny, o niž je žádáno;

c) veškerou dokumentací změněnou v důsledku žádosti;

d) doplňkem nebo aktualizací stávajících zpráv expertů/přehledů/shrnutí se zohledněním změny, o niž je žádáno;

e) seznamem členských států, kterých se žádost o velkou změnu typu II týká, s uvedením referenčního členského státu pro daný léčivý přípravek;

f) příslušnými poplatky stanovenými platnými vnitrostátními předpisy členských států, kde se žádost podává.

2. Žádost se vztahuje pouze na jednu změnu typu II. Pokud má být provedeno více změn typu II jedné registrace, předloží se samostatná žádost pro každou požadovanou změnu; každá taková žádost musí obsahovat rovněž odkaz na ostatní žádosti.

3. Odchylně od ustanovení odstavce 2, pokud má změna typu II za následek další změny, může jedna žádost pokrýt všechny takovéto změny. Taková žádost musí obsahovat popis vztahu mezi těmito navazujícími změnami.

4. Pokud změna vyžaduje následné přepracování souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace, považuje se to za součást dané změny.

5. Jestliže žádost splňuje požadavky uvedené v odstavcích 1 až 4, příslušné orgány dotčených členských států neprodleně oznámí přijetí platné žádosti příslušnému orgánu referenčního členského státu.

6. Příslušný orgán referenčního členského státu informuje ostatní příslušné orgány dotčených členských států a držitele o datu zahájení postupu stanoveného v ustanovení odstavců 7 až 13.

7. Do 60 dnů od zahájení postupu připraví příslušný orgán referenčního členského státu zprávu o hodnocení a návrh rozhodnutí, které se zašlou ostatním dotčeným příslušným orgánům.

Tuto lhůtu lze zkrátit s ohledem na naléhavost věci, zejména z důvodů bezpečnosti.

Tuto lhůtu lze prodloužit na 90 dnů u změn týkajících se změn nebo přidání léčebných indikací.

Tato lhůta se prodlouží na 90 dnů u změn týkajících se změny nebo přidání cílových druhů zvířat, od kterých nejsou získávány potraviny určené k výživě člověka.

8. Ve lhůtách stanovených v odstavci 7 může příslušný orgán referenčního členského státu požádat držitele o poskytnutí doplňujících informací, a to v termínu, který příslušný orgán stanoví. Postup se pozastaví, dokud nejsou poskytnuty doplňující informace. V tomto

případě lze lhůty stanovené v odstavci 7 prodloužit o další lhůtu, kterou určí příslušný orgán referenčního členského státu.

Příslušný orgán referenčního členského státu informuje ostatní dotčené příslušné orgány.

9. Do 30 dnů od obdržení návrhu rozhodnutí a zprávy o hodnocení uznají ostatní příslušné orgány dotčených členských států návrh rozhodnutí a informují o tom příslušný orgán referenčního členského státu.

Příslušný orgán referenčního členského státu uzavře postup a informuje o tom ostatní dotčené příslušné orgány a držitele.

10. V případě potřeby každý dotčený příslušný orgán změní v souladu s návrhem rozhodnutí uvedeným v odstavci 9 dané rozhodnutí o registraci, které bylo vydáno podle článku 6 směrnice 2001/83/ES nebo podle článku 5 směrnice 2001/82/ES.

11. Rozhodnutí o změnách týkajících se otázek bezpečnosti se provede ve lhůtě dohodnuté mezi příslušným orgánem referenčního členského státu a držitelem po konzultaci s ostatními příslušnými orgány dotčených členských států.

12. Jestliže ve lhůtě stanovené v odstavci 9 není možné vzájemné uznání návrhu rozhodnutí příslušného orgánu referenčního členského státu jedním nebo více příslušnými orgány, použije se postup podle čl. 35 odst. 2 směrnice 2001/83/ES nebo podle čl. 39 odst. 2 směrnice 2001/82/ES.

13. Do 10 dnů od skončení postupu uvedeného v odstavci 8 a v případě, že příslušné orgány členských států, jichž se žádost týká, zaujmou stanovisko, že změnu nelze přijmout, může držitel předložit věc agentuře, aby se jí zabývala v souladu s čl. 35 odst. 2 směrnice 2001/83/ES nebo čl. 39 odst. 2 směrnice 2001/82/ES.

## Článek 7

### Vakcíny proti lidské chřipce

1. Pro změny registrace vakcín proti lidské chřipce se použije postup stanovený v odstavcích 2 až 5.

2. Do 30 dnů od zahájení postupu připraví příslušný orgán referenčního členského státu na základě dokumentů týkajících se jakosti uvedených v modulu 3 přílohy I směrnice 2001/83/ES zprávu o hodnocení a návrh rozhodnutí, které se zašlou ostatním dotčeným příslušným orgánům.

3. Ve lhůtě stanovené v odstavci 2 může příslušný orgán referenčního členského státu požádat držitele o poskytnutí doplňujících informací. Informuje o tom ostatní příslušné orgány dotčených členských států.

4. Do 12 dnů od obdržení návrhu rozhodnutí a zprávy o hodnocení uznají ostatní příslušné orgány dotčených členských států návrh rozhodnutí a informují o tom příslušný orgán referenčního členského státu.

5. Klinické údaje a v případě potřeby údaje týkající se stability léčivého přípravku zašle držitel příslušnému orgánu referenčního členského státu a ostatním příslušným orgánům dotčených členských států nejpozději do 12 dnů po ukončení lhůty stanovené v odstavci 4.

Příslušný orgán referenčního členského státu zhodnotí tyto údaje a připraví návrh konečného rozhodnutí do 7 dnů od přijetí údajů. Ostatní dotčené příslušné orgány uznají návrh konečného rozhodnutí a do 7 dnů od obdržení návrhu konečného rozhodnutí přijmou rozhodnutí v souladu s návrhem konečného rozhodnutí.

6. Jestliže v průběhu postupu stanoveného v odstavcích 2 až 5 vznesou některý příslušný orgán otázku ochrany veřejného zdraví, kterou považuje za překážku

vzájemného uznání rozhodnutí, jež má být přijato, použije se postup uvedený v čl. 35 odst. 2 směrnice 2001/83/ES.

## Článek 8

### Pandemická situace týkající se lidského onemocnění

V případě pandemické situace, týkající se viru lidské chřipky, řádně uznané Světovou zdravotnickou organizací nebo Společenstvím v rámci rozhodnutí Evropského parlamentu a Rady 2119/98/ES[8] mohou příslušné orgány výjimečně a dočasně považovat změnu registrace vakcíny proti lidské chřipce za schválenou po přijetí žádosti a před ukončením postupu stanoveného v článku 7. Během tohoto postupu mohou být nicméně předloženy úplné údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti.

V případě pandemické situace týkající se jiného lidského onemocnění než onemocnění způsobeného virem lidské chřipky je možné použít ustanovení prvního odstavce a článku 7 obdobně.

## Článek 9

### Neodkladná bezpečnostní omezení

1. Jestliže držitel v případě rizika pro veřejné zdraví nebo zdraví zvířat přijme neodkladná bezpečnostní omezení, musí o tom neprodleně informovat příslušné orgány. Pokud příslušné orgány nevznesou námitky do 24 hodin od obdržení této informace, neodkladná bezpečnostní omezení se považují za přijatá.

Neodkladná bezpečnostní omezení se provedou ve lhůtě dohodnuté s příslušnými orgány.

Odpovídající žádost o změnu zohledňující neodkladné bezpečnostní omezení musí být předložena příslušným orgánům okamžitě a v žádném případě ne později než 15 dnů od zahájení neodkladných

bezpečnostních omezení; příslušné orgány použijí postup uvedený v článku 6.

2. Pokud příslušné orgány uloží držiteli neodkladná bezpečnostní omezení, je držitel povinen předložit žádost o změnu, ve které zohlední bezpečnostní omezení uložená příslušnými orgány.

Neodkladná bezpečnostní omezení se provedou ve lhůtě dohodnuté s příslušnými orgány.

Odpovídající žádost o změnu zohledňující neodkladné bezpečnostní omezení, včetně příslušné dokumentace dokládající změnu, musí být předložena dotčeným příslušným orgánům okamžitě a v žádném případě ne později než 15 dnů od zahájení neodkladných bezpečnostních omezení; příslušné orgány použijí postup uvedený v článku 6.

Tímto odstavcem není dotčen článek 36 směrnice 2001/83/ES ani článek 40 směrnice 2001/82/ES.

## Článek 10

Zrušující ustanovení

Zrušuje se nařízení (ES) č. 541/95.

Odkazy na zrušené nařízení se považují za odkazy na toto nařízení.

## Článek 11

Toto nařízení vstupuje v platnost dvacátým dnem po jeho vyhlášení v Úředním věstníku Evropské unie.

Použije se ode dne 1. října 2003.

Toto nařízení je závazné v celém rozsahu a přímo použitelné ve všech členských státech.

V Bruselu dne 3. června 2003.

Za Komisi

Erkki LIIKANEN

člen Komise

## PŘÍLOHA I

SEZNAM A PODMÍNKY PRO MALÉ ZMĚNY REGISTRACE (TYP IA A IB) UVEDENÉ V ČLÁNCÍCH 3 AŽ 5

### Úvodní prohlášení

Názvy změn jsou číslované a podkategorie jsou znázorněny písmeny a číslicemi menší velikosti. Podmínky nezbytné k tomu, aby se pro danou změnu použil postup pro typ IA nebo typ IB, jsou uvedeny u každé podkategorie a vypsány pod každou změnou.

K pokrytí všech dalších změn je nutné současně předložit žádosti pro všechny navazující nebo souběžné změny, které mohou souviset se změnou, o kterou je žádáno, a jasně popsat vztah mezi těmito změnami.

Pro oznámení, která obsahují certifikát shody s Evropským lékopisem, a v případě, že se změna týká dokumentace předložené k tomuto certifikátu, se dokumentace požadovaná pro danou změnu předloží Evropskému ředitelství pro jakost léčiv (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM). Jestliže je certifikát v důsledku hodnocení této změny revidován, musí být aktualizovány všechny registrace, jichž se změna týká. V mnoha případech to lze udělat prostřednictvím oznámení typu IA.

Biologický léčivý přípravek je přípravek, jehož účinnou látkou je biologická látka. Biologická látka je látka, která je vyrobena nebo extrahována z biologického zdroje a k jejíž charakterizaci a stanovení jakosti je nutná kombinace fyzikálních, chemických a biologických zkoušek a údajů o výrobním procesu a jeho kontrole.

V důsledku toho se za biologické léčivé přípravky považují následující přípravky: imunologické léčivé přípravky a léčivé přípravky pocházející z lidské krve a lidské plazmy podle definic v čl. 1 odst. 4 a čl. 1 odst. 10 směrnice 2001/83/ES; imunologické veterinární léčivé přípravky podle definice v čl. 1 odst. 7 směrnice 2001/82/ES; léčivé přípravky spadající do oblasti působnosti části A přílohy nařízení Rady (EHS) č. 2309/93[9]; léčivé přípravky pro moderní terapii vymezené v části IV přílohy I směrnice 2001/83/ES.

Změna výrobního procesu nebílkovinné složky související s následným začleněním biotechnologického kroku může být provedena v souladu s ustanoveními o změnách typu I č. 15, případně č. 21. Touto zvláštní změnou nejsou dotčeny ostatní změny vyjmenované v této příloze, které mohou být použity v této zvláštní souvislosti. Začlenění bílkovinné složky získané biotechnologickým procesem uvedeným v části A přílohy nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 do léčivého přípravku spadá do oblasti působnosti uvedeného nařízení. Musí být dodrženy právní předpisy Společenství použitelné pro zvláštní skupiny přípravků[10].

Není třeba oznamovat příslušným orgánům aktualizaci monografie Evropského lékopisu nebo vnitrostátního lékopisu členského státu, pokud je shoda s aktualizovanou monografií provedena do 6 měsíců od zveřejnění a v dokumentaci registrovaného léčivého přípravku se odkazuje na "současné vydání".

Pro účely tohoto dokumentu má "zkušební postup" stejný význam jako "analytický postup" a "limity" mají stejný význam jako "kritéria přijatelnosti".

Komise po konzultaci s členskými státy, agenturou a se zúčastněnými stranami vypracuje a zveřejní podrobné pokyny k dokumentaci, která se má předkládat.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

1. Změna názvu a/nebo adresy držitele rozhodnutí o registraci IA

Podmínky: Držitel rozhodnutí o registraci musí zůstat stejnou právnickou osobou.

2. Změna názvu léčivého přípravku IB

Podmínky: Je vyloučena záměna s názvy existujících léčivých přípravků nebo s mezinárodním nechráněným názvem (INN).

3. Změna názvu účinné látky IA

Podmínky: Účinná látka musí zůstat stejná.

4. Změna názvu a/nebo adresy výrobce účinné látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem IA

Podmínky: Místo výroby musí zůstat stejné.

5. Změna názvu a/nebo adresy výrobce konečného přípravku IA

Podmínky: Místo výroby musí zůstat stejné.

6. Změna kódu ATC

a) humánní léčivé přípravky IA

Podmínky: Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Světovou zdravotnickou organizací.

b) veterinární léčivé přípravky IA

Podmínky: Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Vet.

7. Nahrazení nebo přidání místa výroby pro část nebo celý proces výroby konečného přípravku

a) sekundární balení pro všechny typy lékových forem podmínky: 1, 2 (viz níže) IA

b) místo primárního balení

1. pevné lékové formy, např. tablety a tobolky podmínky: 1, 2, 3, 5 IA

2. polotuhé nebo tekuté lékové formy podmínky: 1, 2, 3, 5 IB

3. tekuté lékové formy (suspenze, emulze) podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 IB

c) všechny další výrobní operace kromě propouštění šarží podmínky: 1, 2, 4, 5 IB

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

Podmínky: 1. Uspokojivá inspekce provedená během posledních tří let inspekčním orgánem jednoho z členských států EHP nebo země, mezi níž a EU existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání správné výrobní praxe (SVP). 2. Místo má příslušné povolení (k výrobě lékové formy nebo daného přípravku). 3. Nejedná se o sterilní přípravek. 4. Je k dispozici schéma validace nebo byla úspěšně provedena validace výroby v novém místě podle současného protokolu minimálně u tří výrobních šarží. 5. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.

8. Změna v propouštění šarží a zkoušení/kontroly jakosti konečného přípravku

a) nahrazení nebo přidání místa, kde se provádí kontrola/zkoušení šarží podmínky: 2, 3, 4 (viz níže) IA

b) nahrazení nebo přidání výrobce odpovědného za propouštění šarží

1. nezahrnuje kontrolu/zkoušení šarží podmínky: 1, 2 IA

2. zahrnuje kontrolu/zkoušení šarží podmínky: 1, 2, 3, 4 IA

Podmínky: 1. Výrobce odpovědný za propouštění šarží musí mít sídlo v EHP. 2. Místo má příslušné oprávnění. 3. Nejedná se o biologický léčivý přípravek. 4. Převedení metod z předcházejícího na nové místo nebo do nové zkušební laboratoře bylo úspěšně dokončeno.

9. Vypuštění některého místa výroby (včetně místa výroby účinné látky, meziprojektu nebo konečného přípravku, místa balení, výrobce odpovědného za propouštění šarží a místa, kde se provádí kontrola šarží) IA

Podmínky: Žádné

10. Malá změna výrobního procesu účinné látky IB

Podmínky: 1. Nedochozí ke změně kvalitativního ani kvantitativního profilu nečistot nebo fyzikálně-chemických vlastností. 2. Účinnou látkou není biologická látka. 3. Způsob syntézy se nemění, tj. zůstávají stejné meziprojektu. U rostlinných léčivých přípravků se nemění zeměpisný zdroj a produkce rostlinné látky ani způsob výroby přípravku.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

11. Změna velikosti šarže účinné látky nebo meziprojektu

a) do desetinásobku proti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace podmínky: 1, 2, 3, 4 (viz níže) IA

b) zmenšení velikosti šarže podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 IA

c) více než desetinásobek proti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace podmínky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmínky: 1. Jen takové změny výrobního postupu, které jsou vyvolány přechodem na větší výrobní šarží, např. použitím zařízení jiné velikosti. 2. Pro navrhovanou

velikost šarže by měly být k dispozici výsledky zkoušek alespoň dvou šarží odpovídající specifikaci. 3. Účinnou látkou není biologická látka. 4. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost procesu. 5. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.

12. Změna specifikace účinné látky nebo výchozí suroviny/meziproduktu/čínidla používaných při výrobním procesu účinné látky

a) zpřísnění limitů ve specifikacích podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

podmínky: 2, 3 IB

b) přidání nového parametru zkoušky do specifikace

1. účinné látky podmínky: 2, 4, 5 IB

2. výchozí suroviny/meziproduktu/čínidla používaného při výrobním procesu účinné látky podmínky: 2, 4 IB

Podmínky: 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 5. Účinnou látkou není biologická látka.

13. Změna zkušebního postupu účinné látky nebo výchozí suroviny, meziproduktu nebo čínidla používaného při výrobním procesu účinné látky

a) malá změna schváleného zkušebního postupu podmínky: 1, 2, 3, 5 (viz níže) IA

b) jiné změny zkušebního postupu, včetně nahrazení nebo přidání zkušebního postupu podmínky: 2, 3, 4, 5 IB

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

Podmínky: 1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty. 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nový zkušební postup je přinejmenším srovnatelný s předcházejícím postupem. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 5. Účinná látka, výchozí surovina, meziprodukt nebo čínidlo nejsou biologické látky.

14. Změna výrobce účinné látky nebo výchozí suroviny/meziproduktu/čínidla používaných ve výrobním procesu účinné látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem

a) změna místa výroby již schváleného výrobce (nahrazení nebo přidání) podmínky: 1, 2, 4 (viz níže) IB

b) nový výrobce (nahrazení nebo přidání) podmínky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmínky: 1. Specifikace (včetně kontrol v průběhu výrobního procesu, analytických metod pro všechny materiály), způsob výroby (včetně velikosti šarže) a podrobný způsob syntézy jsou totožné s těmi, které již byly schváleny. 2. Pokud se při procesu používají materiály lidského nebo zvířecího původu, výrobce nepoužívá žádného nového dodavatele, u něhož se vyžaduje posouzení virové bezpečnosti nebo shody se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních

léčivých přípravků. 3. Současný nebo nový výrobce účinné látky nepoužívá základní dokument pro účinnou látku (Drug Master File). 4. Změna se netýká léčivého přípravku obsahujícího biologickou účinnou látku.

15. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro účinnou látku nebo výchozí surovinu/meziprodukt/činidlo ve výrobním procesu účinné látky

a) od již schváleného výrobce podmínky: 1, 2, 4 (viz níže) IA

b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)

1. sterilní látka podmínky: 1, 2, 3, 4 IB

2. ostatní látky podmínky: 1, 2, 3, 4 IA

c) látky obsažené ve veterinárních léčivých přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE podmínky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmínky: 1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění. 2. Nemění se specifikace zkoušek (doplňující požadavky Evropského lékopisu) na nečistoty ani zvláštní požadavky pro přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), přichází-li v úvahu. 3. Účinná látka bude zkoušena bezprostředně před použitím, pokud není v certifikátu shody s Evropským lékopisem uvedena doba reatestace nebo pokud nejsou poskytnuty údaje dokládající dobu reatestace. 4. Výrobní proces účinné látky, výchozího materiálu/meziproduktu/činidla nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, pro které se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

16. Předložení nového nebo aktualizovaného TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem pro účinnou látku nebo výchozí surovinu/meziprodukt/činidlo používané ve výrobním procesu účinné látky v případě schváleného výrobce a v případě schváleného výrobního procesu

a) látka obsažená ve veterinárním léčivém přípravku k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE podmínky: žádné IB

b) ostatní látky podmínky: žádné IA

17. Změna

a) doby reatestace účinné látky podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IB

b) podmínek skladování účinné látky podmínky: 1, 2 IB

Podmínky: 1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že jsou příslušné schválené specifikace stále dodržovány. 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě. 3. Účinnou látkou není biologická látka.

18. Nahrazení pomocné látky srovnatelnou pomocnou látkou IB

Podmínky: 1. Stejně funkční charakteristiky pomocné látky. 2. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem (při porovnání se neprojeví žádné významné rozdíly, viz příloha II Pokyny pro biologickou dostupnost a bioekvivalenci; zásady stanovené tímto pokynem pro humánní léčivé přípravky by případně měly být vzaty v úvahu i pro veterinární léčivé přípravky). U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba

rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu. 3. U nové pomocné látky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, pro které se požaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti. Pro pomocné látky u veterinárních léčivých přípravků k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE bylo příslušným orgánem provedeno hodnocení rizika. 4. Netýká se léčivého přípravku obsahujícího biologickou účinnou látku. 5. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

#### 19. Změna specifikace pomocné látky

a) zpřísnění limitů ve specifikacích podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

podmínky: 2, 3 IB

b) přidání nového parametru zkoušky do specifikace podmínky: 2, 4, 5 IB

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

Podmínky: 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 5. Změna se netýká adjuvans u vakcín nebo biologických pomocných látek.

#### 20. Změna zkušební postupu u pomocné látky

a) malá změna schváleného zkušební postupu podmínky: 1, 2, 3, 5 (viz níže) IA

b) malá změna schváleného zkušební postupu pro biologickou pomocnou látku podmínky: 1, 2, 3 IB

c) ostatní změny zkušební postupu, včetně nahrazení schváleného zkušební postupu novým zkušebním postupem podmínky: 2, 3, 4, 5 IB

Podmínky: 1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty. 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nový zkušební postup je přinejmenším srovnatelný s předcházejícím postupem. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 5. Látka není biologickou pomocnou látkou.

#### 21. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro pomocnou látku

a) od již schváleného výrobce podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)

1. sterilní látka podmínky: 1, 2, 3 IB

2. ostatní látky podmínky: 1, 2, 3 IA

c) látka obsažená ve veterinárních léčivých přípravcích k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE podmínky: 1, 2, 3 IB

Podmínky: 1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby

použitelnosti se nemění. 2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky Evropského lékopisu) pro zvláštní požadavky na přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfní forma), přichází-li v úvahu. 3. Výrobní proces pomocné látky nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, pro které se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

22. Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody TSE s Evropským lékopisem pro pomocnou látku

a) od již schváleného výrobce nebo od nového výrobce (nahrazení nebo přidání) podmínky: žádné IA

b) pomocná látka pro veterinární léčivý přípravek k použití u zvířecích druhů představujících riziko TSE podmínky: žádné IB

23. Změna zdroje pomocné látky nebo činidla: nahrazení materiálu s rizikem TSE rostlinným nebo syntetickým materiálem

a) pomocná látka nebo činidlo používané při výrobě biologické účinné látky nebo při výrobě konečného přípravku obsahujícího biologickou účinnou látku podmínky: (viz níže) IB

b) ostatní případy podmínky: (viz níže) IA

Podmínky: Specifikace pomocné látky a specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění.

24. Změna syntézy nebo extrakce u nelékopisné pomocné látky (pokud byla popsána v registrační dokumentaci) IB

Podmínky: 1. Specifikace nejsou nepříznivě ovlivněny; nedochází ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických

vlastností. 2. Pomocnou látkou není biologická látka.

25. Změna za účelem shody s Evropským lékopisem nebo s vnitrostátním lékopisem členského státu

a) změna specifikace či specifikací látky, která původně nebyla uvedena v Evropském lékopisu, tak aby byla v souladu s Evropským lékopisem nebo lékopisem členského státu

1. účinná látka podmínky: 1,2 (viz níže) IB

2. pomocná látka podmínky: 1, 2 IB

b) změna za účelem dosažení shody s aktualizací příslušné monografie Evropského lékopisu nebo lékopisu členského státu

1. účinná látka podmínky: 1, 2 IA

2. pomocná látka podmínky: 1, 2 IA

Podmínky: 1. Změna se provádí výlučně za účelem dosažení shody s lékopisem. 2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky lékopisu) pro zvláštní požadavky na přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfní forma), přichází-li v úvahu.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

26. Změna specifikací vnitřního obalu konečného přípravku

a) zpřísnění limitů ve specifikacích podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

podmínky: 2, 3 IB

b) přidání nového parametru zkoušky podmínky: 2, 4 IB

Podmínky: 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti

o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.

27. Změna zkušebního postupu pro vnitřní obal konečného přípravku

a) malá změna schváleného zkušební postupu podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

b) jiné změny zkušební postupu včetně nahrazení nebo přidání zkušební postupu podmínky: 2, 3, 4 IB

Podmínky: 1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu). 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nový zkušební postup je přinejmenším srovnatelný s předchozím postupem. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.

28. Změna jakékoliv složky materiálu (vnitřního) obalu, která není v kontaktu s konečným přípravkem (např. barva "flip-off"-uzávěrů, barva kódovacích kroužků na ampulích, změna krytu jehly (použití jiného plastu) IA

Podmínky: Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která má vliv na dodání, použití, bezpečnost či stabilitu konečného přípravku.

29. Změna kvalitativního a/nebo kvantitativního složení materiálu vnitřního obalu

a) polotuhé a tekuté lékové formy podmínky: 1, 2, 3, 4 (viz níže) IB

b) všechny ostatní lékové formy podmínky: 1, 2, 3, 4 IA

podmínky: 1, 3, 4 IB

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

Podmínky: 1. Nejedná se o biologický ani sterilní přípravek. 2. Změna se týká pouze stejného typu obalu a materiálu (např. z blistru na jiný blister). 3. Navrhovaný obalový materiál musí být přinejmenším srovnatelný se schváleným materiálem, pokud jde o příslušné vlastnosti. 4. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

30. Změna (nahrazení, přidání nebo vypuštění) dodavatele složek nebo pomůcek, které jsou součástí balení (pokud jsou uvedeny v registrační dokumentaci), s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou

a) vypuštění dodavatele podmínky: 1 (viz níže) IA

b) nahrazení nebo přidání dodavatele podmínky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmínky: 1. Nejedná se o vypuštění složky nebo pomůcek, které jsou součástí balení. 2. Kvalitativní a kvantitativní složení obalu nebo pomůcek, které jsou součástí balení, se nemění. 3. Specifikace a metoda kontroly jakosti jsou přinejmenším srovnatelné. 4. Případná metoda a podmínky sterilizace se nemění.

31. Změna zkoušek v průběhu výrobního procesu nebo limitů používaných při výrobě přípravku

a) zpřísnění limitů zkoušek v průběhu procesu podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

podmínky: 2, 3 IB

b) přidání nových zkoušek a limitů podmínky: 2, 4 IB

Podmínky: 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.

32. Změna velikosti šarže konečného přípravku

a) do desetinásobku proti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 (viz níže) IA

b) zmenšení do 1/10 původní velikosti šarže podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6 IA

c) jiné situace podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

Podmínky: 1. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost a/nebo konzistenci přípravku. 2. Změna se vztahuje pouze na standardní perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním a na nesterilní tekuté formy. 3. Výrobní postup a/nebo kontroly v průběhu výrobního procesu mohou být změněny jen natolik, nakolik je to nutné s ohledem na změnu velikosti šarže, např. použití zařízení jiné velikosti. 4. Je k dispozici schéma validace nebo

byla validace výroby úspěšně provedena podle současného protokolu nejméně u tří šarží nově navrhované velikosti v souladu s příslušnými pokyny. 5. Nejedná se o léčivý přípravek obsahující biologickou účinnou látku. 6. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě. 7. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u jedné pilotní nebo výrobní šarže a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

33. Malá změna výroby konečného přípravku IB

Podmínky: 1. Celkový princip výroby zůstává stejný. 2. Nový proces musí vést k přípravku totožnému ve všech aspektech jakosti, bezpečnosti a účinnosti. 3. Léčivý přípravek neobsahuje biologickou účinnou látku. 4. V případě změny sterilizačního procesu se změna týká jen standardního cyklu uvedeného v lékopise. 5. Odpovídající studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u jedné pilotní nebo výrobní šarže a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

34. Změna použitých barviv a aromat používaných v dané době u konečného přípravku

a) Snížení obsahu nebo vypuštění jedné nebo více složek

1. barviv podmínky: 1, 2, 3, 4, 7 (viz níže)  
IA

2. aromat podmínky: 1, 2, 3, 4, 7 IA

b) zvýšení obsahu, přidání nebo nahrazení  
jedné nebo více složek

1. barviv podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

2. aromat podmínky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Podmínky: 1. Nejedná se o změnu funkčních charakteristik lékové formy, např. doba rozpadu, disoluční profil. 2. Jakákoli malá úprava složení za účelem zachování celkové hmotnosti by měla být provedena prostřednictvím pomocné látky, která v dané době tvoří hlavní součást složení konečného přípravku. 3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na vzhled/vůni/chuť a případně byla vypuštěna nebo přidána zkouška totožnosti.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

4. Studie stability (dlouhodobé a zrychlené) v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením). Navíc by měly být v případě potřeby provedeny zkoušky fotostability. 5. Jakékoliv nové složky musí být v souladu s příslušnými směrnici (např. směrnice Rady 78/25/EHS (Úř. věst. L 229, 15.8.1978, s. 63), ve znění pozdějších předpisů, pro barviva a směrnice 88/388/EHS pro aroma). 6. U nové složky se nepoužijí materiály lidského nebo zvířecího původu, pro které se požaduje posouzení údajů o

virové bezpečnosti nebo shoda se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků. 7. Vyloučeny jsou biologické veterinární léčivé přípravky k perorálnímu použití, u kterých má barvivo nebo aroma význam pro příjem léčivého přípravku cílovým druhem zvířat.

35. Změna hmotnosti potahu tablet nebo změna hmotnosti prázdných tobolek

a) Perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním podmínky: 1, 3, 4 (viz níže)  
IA

b) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním podmínky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmínky: 1. Disoluční profil nového přípravku stanovený minimálně ze dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu. 2. Potahová vrstva není kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování. 3. Specifikace konečného přípravku byla pouze aktualizována s ohledem na hmotnost a případně rozměry. 4. Studie stability v souladu s příslušnými pokyny byly zahájeny nejméně u dvou pilotních nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

36. Změna tvaru nebo rozměrů vnitřního obalu nebo uzávěru

a) sterilní lékové formy a biologické léčivé přípravky podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IB

b) ostatní lékové formy podmínky: 1, 2, 3  
IA

Podmínky: 1. Nejedná se o změnu kvalitativního nebo kvantitativního složení vnitřního obalu. 2. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje dodání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku. 3. V případě změny volného prostoru nad přípravkem (head space) nebo změny poměru povrchu/objemu byly zahájeny studie stability v souladu s příslušnými pokyny nejméně u dvou pilotních (u tří pro biologické léčivé přípravky) nebo výrobních šarží a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce (šest měsíců u biologických léčivých přípravků). Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikacím platným během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty příslušným orgánům (s navrhovaným opatřením).

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

37. Změna specifikace konečného přípravku

a) zpřísnění limitů ve specifikacích podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

podmínky: 2, 3 IB

b) přidání nového parametru zkoušky podmínky: 2, 4, 5 IB

Podmínky: 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní

techniku používanou novým způsobem. 5. Zkušební postup se nepoužívá pro biologickou účinnou látku nebo biologickou pomocnou látku léčivého přípravku.

38. Změna zkušební postupu konečného přípravku

a) malá změna schváleného zkušební postupu podmínky: 1, 2, 3, 4, 5 (viz níže) IA

b) malá změna schváleného zkušební postupu pro biologickou účinnou látku nebo biologickou pomocnou látku podmínky: 1, 2, 3, 4 IB

c) ostatní změny zkušební postupu, včetně nahrazení nebo přidání zkušební postupu podmínky: 2, 3, 4, 5 IB

Podmínky: 1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu). 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s platnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nový zkušební postup je přinejmenším srovnatelný s předchozím postupem. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem. 5. Zkušební postup se nepoužívá pro biologickou účinnou látku nebo biologickou pomocnou látku léčivého přípravku.

39. Změna nebo přidání potisku, zaoblení nebo jiných značek na tabletách (s výjimkou dělicí rýhy) nebo potisku tobolek, včetně nahrazení nebo přidání inkoustů použitých pro označení přípravku IA

Podmínky: 1. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě vzhledu). 2. Jakýkoliv nový inkoust musí vyhovovat

příslušným farmaceutickým právním předpisům.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

40. Změna rozměrů tablet, tobolek, čípků nebo vaginálních kuliček, aniž se mění kvalitativní nebo kvantitativní složení a průměrná hmotnost

a) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním a tablety s dělicí rýhou podmínky: 1, 2 (viz níže) IB

b) všechny ostatní tablety, tobolky, čípky a vaginální kuličky podmínky: 1, 2 IA

Podmínky: 1. Disoluční profil změněného přípravku je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu. 2. Specifikace konečného přípravku pro propuštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě rozměrů).

41. Změna velikosti balení konečného přípravku

a) změna počtu jednotek (např. tablet, ampulí atd.) v balení

1. změna v rozsahu velikosti balení schválené v současné době podmínky: 1, 2 (viz níže) IA

2. změna mimo rozsah velikosti balení schválené v současné době podmínky: 1, 2 IB

b) změna hmotnosti/objemu náplně u neparenterálních vícedávkových přípravků podmínky: 1, 2 IB

Podmínky: 1. Nová velikost balení by měla odpovídat dávkování a délce trvání léčby schválené v souhrnu údajů o přípravku. 2. Materiál vnitřního obalu zůstává stejný.

42. Změna

a) doby použitelnosti konečného přípravku

1. v prodejním balení podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IB

2. po prvním otevření podmínky: 1, 2 IB

3. po naředění nebo rekonstituci podmínky: 1, 2 IB

b) podmínek skladování konečného přípravku nebo naředěného/rekonstituovaného přípravku podmínky: 1, 2, 4 IB

Podmínky: 1. Studie stability jsou prováděny podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že jsou příslušné schválené specifikace stále dodržovány. 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě. 3. Doba použitelnosti nepřesahuje 5 let. 4. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

43. Přidání, nahrazení nebo vypuštění odměrného zařízení nebo aplikátoru, které není součástí vnitřního obalu (s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou)

a) humánní léčivé přípravky

1. přidání nebo nahrazení podmínky: 1, 2 (viz níže) IA

2. vypuštění podmínky: 3 IB

b) veterinární léčivé přípravky podmínky: 1, 2 IB

Podmínky: 1. Navrhované odměrné zařízení musí přesně podávat požadovanou dávku daného přípravku v souladu se schváleným dávkováním; měly by být k dispozici výsledky odpovídajících studií. 2.

Nové zařízení je kompatibilní s léčivým přípravkem. 3. Léčivý přípravek může být stále přesně podáván.

44. Změna specifikace odměrného zařízení nebo aplikátoru u veterinárních léčivých přípravků

a) zpřísnění limitů ve specifikacích podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

podmínky: 2, 3 IB

b) přidání nového parametru zkoušky podmínky: 2, 4 IB

Podmínky: 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikacích (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II). 2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. 3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v dané době. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.

45. Změna zkušebního postupu pro odměrné zařízení nebo aplikátor u veterinárních léčivých přípravků

a) malá změna schváleného zkušebního postupu podmínky: 1, 2, 3 (viz níže) IA

b) ostatní změny zkušebního postupu, včetně nahrazení schváleného zkušebního postupu novým zkušebním postupem podmínky: 2, 3, 4 IB

Podmínky: 1. Je prokázáno, že nový nebo aktualizovaný postup je přinejmenším srovnatelný s původním zkušebním postupem. 2. Odpovídající (re-)validační studie byly provedeny v souladu s příslušnými pokyny. 3. Výsledky validace metody prokazují, že nový zkušební postup je přinejmenším srovnatelný s předchozím postupem. 4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku

ani standardní techniku používanou novým způsobem.

Název změny/podmínky, které mají být splněny Typ

46. Změna souhrnu údajů o přípravku v zásadě podobného přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní léčivý přípravek podle článku 30 směrnice 2001/83/ES nebo článku 34 směrnice 2001/82/ES IB

Podmínky: 1. Navrhovaný souhrn údajů o přípravku je v dotčených oddílech totožný s tím, který byl přílohou rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní léčivý přípravek. 2. Žádost se podává do 90 dnů od zveřejnění rozhodnutí Komise.

## PŘÍLOHA II

### ZMĚNY REGISTRACE VEDOUCÍ K ŽÁDOSTI O ROZŠÍŘENÍ PODLE ČLÁNKU 2

Níže uvedené změny se považují za žádost o "rozšíření" podle článku 2.

Rozšíření nebo změna existující registrace bude muset být udělena příslušnými orgány.

Název léčivého přípravku musí být v žádosti o "rozšíření" stejný jako pro existující registraci léčivého přípravku.

Komise po konzultaci s členskými státy, agenturou a se zainteresovanými stranami vypracuje a zveřejní podrobné pokyny k dokumentaci, která se má předkládat.

Změny vyžadující žádost o rozšíření

1. Změny týkající se účinné látky či účinných látek:

i) nahrazení účinné látky či účinných látek odlišnou solí/komplexem esterů/derivátem

(se stejnou léčivou složkou), přičemž charakteristiky účinnosti/bezpečnosti nejsou významně odlišné;

ii) nahrazení účinné látky odlišným isomerem, odlišnou směsí isomerů, nahrazení směsi izolovaným isomerem (např. racemát jedním enantiomerem), přičemž charakteristiky účinnosti/bezpečnosti nejsou významně odlišné;

iii) nahrazení biologické látky nebo biotechnologického produktu jinou mírně odlišnou molekulovou strukturou. Modifikace vektoru použitého při výrobě antigenu nebo zdroje surovin, včetně nové buněčné banky základních buněk z jiného zdroje, přičemž charakteristiky účinnosti/bezpečnosti nejsou významně odlišné;

iv) nový ligand nebo mechanismus včlenění u radiofarmak;

v) změna extrakčního rozpouštědla nebo poměru rostlinné látky a rostlinného přípravku, přičemž charakteristiky účinnosti/bezpečnosti nejsou významně odlišné.

2. Změny týkající se síly, lékové formy a cesty podání:

- i) změna biologické dostupnosti,
- ii) změna farmakokinetiky, např. změna rychlosti uvolňování,
- iii) změna nebo přidání nové síly/účinnosti,
- iv) změna nebo přidání nové lékové formy,
- v) změna nebo přidání nové cesty podání[11].

3. Další změny zvláštní pro veterinární léčivé přípravky podávané zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka:

změna nebo přidání cílových druhů zvířat.

[1] Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 67.

[2] Úř. věst. L 311, 28.11.2001, s. 1.

[3] Úř. věst. L 55, 11.3.1995, s. 7.

[4] Úř. věst. L 159, 3.6.1998, s. 31.

[5] Úř. věst. L 15, 17.1.1987, s. 38.

[6] Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 40.

[7] Úř. věst. L 224, 18.8.1990, s. 1.

[8] Úř. věst. L 268, 3.10.1998, s. 1.

[9] Úř. věst. L 214, 24.8.1993, s. 1.

[10] U potravin a potravinových složek, které jsou v souladu s nařízením Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 258/97 (Úř. věst. L 43, 14.2.1997, s. 1), u barviv pro použití v potravinách v oblasti působnosti směrnice Rady 94/36/EHS (Úř. věst. L 237, 10.9.1994, s. 13), u potravinářských přídatných látek v oblasti působnosti směrnice Rady 88/388/EHS (Úř. věst. L 184, 15.7.1988, s. 61), u extrakčních rozpouštědel ve smyslu směrnice Rady 88/344/EHS (Úř. věst. L 157, 24.6.1988, s. 28) naposledy pozměněné směrnicí 92/115/EHS (Úř. věst. L 409, 31.12.1992, s. 31), a u potravin nebo potravinových složek, které byly získány s biotechnologickým krokem zavedeným do výroby, se nepožaduje, aby byla oznamována změna registrace.

[11] Při parenterálním podání je nutné rozlišovat mezi intraarteriální, intravenózní, intramuskulární, subkutánní a dalšími cestami. Při podání drůbeži se cesty respirační, perorální a okulární (formou aerosolu) používané pro vakcinaci považují za ekvivalentní.