

NARIADENIE KOMISIE (ES) č. 1084/2003

z 3. júna 2003

o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie na trh humánnych liekov a veterinárnych liekov, ktoré vydal príslušný orgán členského štátu

(Text s významom pre EHP)

KOMISIA EURÓPSKÝCH
SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení
Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na smernicu 2001/83/ES
Európskeho parlamentu a Rady zo 6.
novembra 2001, ktorým sa ustanovuje
zákoník spoločenstva o humánnych
liekoch[1], a najmä na jej článok 35 ods. 1,

so zreteľom na smernicu 2001/82/ES
Európskeho parlamentu a Rady zo 6.
novembra 2001, ktorým sa ustanovuje
zákoník spoločenstva o veterinárnych
liekoch[2], a najmä na jej článok 39 ods. 1,

keďže:

(1) na základe skúseností z praxe je
vhodné, aby sa pri uplatňovaní nariadenia
Komisie (ES) č. 541/95 z 10. marca 1995 o
preskúmaní zmien podmienok v povolení
na uvedenie na trh, ktoré vydal príslušný
orgán členského štátu[3], zmeneného a
doplneného nariadením (ES) č. 1146/98[4],
konanie o zmene podmienok v povolení na
uvedenie na trh zjednodušil;

(2) niektoré konania ustanovené v
nariadení (ES) č. 541/95 sa preto upravujú,
ale bez toho, aby sa odklonili od
všeobecných zásad, na ktorých sú tieto
konania založené;

(3) v dôsledku prijatia smerníc 2001/82/ES
a 2001/83/ES, ktoré kodifikovali právne
predpisy spoločenstva v oblasti
veterinárnych liekov a humánnych liekov,

by sa mali aktualizovať odkazy na
ustanovenia týchto právnych predpisov;

(4) toto nariadenie sa naďalej vzťahuje tiež
na preskúmanie žiadostí o zmenu
podmienok v povolení na uvedenie na trh
udeleného podľa smernice Rady
87/22/EHS[5], ktorá bola zrušená
smernicou 93/41/EHS[6];

(5) je vhodné, aby sa zabezpečilo
zjednodušené a rýchle oznamovacie
konanie, aby sa bez predchádzajúceho
vyhodnotenia referenčným členským
štátom umožnilo zavedenie určitých menej
významných zmien, ktoré nemajú vplyv na
schválenú kvalitu, bezpečnosť alebo
účinnosť lieku. Pri ostatných typoch menej
významnej zmeny sa však naďalej bude
vyžadovať, aby predloženú dokumentáciu
vyhodnotil referenčný členský štát;

(6) ak sa postup vyhodnotenia zachová,
referenčný členský štát zložku spisu
vyhodnotí v mene všetkých dotknutých
členských štátov, aby sa zabránilo
opakovanej práci;

(7) rôzne druhy menej významných zmien
sa zatriedia podľa podmienok, ktoré majú
splňať, na určenie konania, podľa ktorého
sa má postupovať; najmä je potrebné, aby
sa presne zadefinoval typ menej
významnej zmeny, ktorej predchádzajúce
vyhodnotenie nie je potrebné;

(8) je potrebné, aby sa objasnil pojem
"rozšírenia" povolenia na uvedenie na trh,
hoci stále by malo byť možné predložiť
osobitnú úplnú žiadosť o povolenie na
uvedenie na trh pre liek, ktorý už bol

povolený, ale bol povolený pod iným názvom a s rozdielnym súhrnom jeho charakteristických vlastností;

(9) je vhodné vnútroštátnym orgánom referenčných členských štátov umožniť, aby v súrnych prípadoch skrátili lehotu na hodnotenie, alebo aby ju predĺžili v prípade významnej zmeny vyúsťujúcej do dôležitých zmien;

(10) objasní sa časový rámec konania, podľa ktorého sa má postupovať po tom, ako príslušný orgán uvalí naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia;

(11) ďalšie objasnenie by sa malo zaviesť na revíziu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označovania etiketami, príbalového letáku/písomnej informácie priloženej k baleniu; avšak konania ustanovené v tomto nariadení sa nevzťahujú na zmeny pri označovaní etiketami alebo na príbalové letáky/písomné informácie priložené k baleniu, ktoré nenastali v dôsledku zmien v súhrne charakteristických vlastností výrobku;

(12) v záujme jasnosti je vhodné, aby sa nariadenie (ES) č. 541/95 nahradilo;

(13) opatrenia ustanovené v tomto nariadení sú v súlade so stanoviskom Stáleho výboru pre humánne lieky a Stáleho výboru pre veterinárne lieky,

PRIJALA TOTO NARIADENIE:

Článok 1

Účel

Toto nariadenie ustanovuje konanie o preskúmaní oznámení a žiadostí o zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh liekov, ktoré boli posúdené v rámci pôsobnosti smernice 87/22/EHS, liekov, pri ktorých sa využívajú postupy vzájomného uznávania uvedené v článkoch 17, 18 a 28 ods. 4 smernice 2001/83/ES

alebo článkoch 21, 22 a 32 ods. 4 smernice 2001/82/ES a liekov, na ktoré sa vzťahujú postupy uvedené v článkoch 32, 33 a 34 smernice 2001/83/ES alebo článkoch 36, 37 a 38 smernice 2001/82/ES.

Článok 2

Predmet úpravy

Toto nariadenie sa nevzťahuje na:

- a) rozšírenie povolení na uvedenie na trh, ktoré spĺňajú podmienky uvedené v prílohe II k tomuto nariadeniu;
- b) prevody povolenia na uvedenie na trh na nového držiteľa;
- c) zmeny maximálneho limitu rezíduí, ako je vymedzený v článku 1 ods. 1 písmeno b) nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90[7].

Rozšírenie uvedené v písm. a) prvého odseku, sa prehodnotí v súlade s postupmi, ktoré sú uvedené v článku 17 smernice 2001/83/ES a v článku 21 smernice 2001/82/ES.

Článok 3

Pojmy

Na účely tohto nariadenia sa uplatňujú tieto pojmy:

1. "Zmena podmienok v povolení na uvedenie na trh" znamená:

a) u humánných liekov: zmenu a doplnenie obsahov dokladov, ktoré sú uvedené v článkoch 8 až 12 smernice 2001/83/ES;

b) u veterinárnych liekov: zmenu a doplnenie obsahu dokladov, ktoré sú uvedené v článkoch 12 až 15 smernice 2001/82/ES.

2. "Menej významná zmena" typu IA alebo typu IB znamená zmenu uvedenú v prílohe I, ktorá spĺňa podmienky uvedené v tejto prílohe.

3. "Významná zmena" typu II znamená zmenu, ktorú nemožno považovať za menej významnú zmenu alebo rozšírenie povolenia na uvedenie na trh.

4. "Referenčný členský štát" znamená členský štát, ktorý vyhotovil pre daný liek hodnotiacu správu, ktorá slúžila ako základ pre postupy uvedené v článku 1, prípadne členský štát, ktorý si zvolil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na účely uplatnenia tohto nariadenia.

5. "Naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenie" znamená dočasnú zmenu v informáciách o výrobku v dôsledku zistenia nových údajov o bezpečnosti používania lieku, ktoré sa týkajú osobitne jedného alebo viacerých bodov uvedených v súhrne charakteristických vlastností výrobku: indikácie, dávkovanie, kontraindikácie, varovania, cieľové druhy a lehotu na stiahnutie.

Článok 4

Oznamovacie konanie pri menej významných zmenách typu IA

1. Pri menej významných zmenách typu IA držiteľ povolenia na uvedenie na trh (ďalej len "držiteľ") predloží oznámenie príslušným orgánom členských štátov, v ktorých bol liek povolený, a zároveň k nemu priloží:

a) všetky potrebné doklady vrátane zmenených alebo doplnených dokladov v dôsledku zmeny;

b) zoznam dotknutých členských štátov a označenie referenčného členského štátu pre predmetný liek;

c) príslušné poplatky ustanovené v platných vnútroštátnych pravidlách daných členských štátov.

2. Oznámenie sa týka len zmeny typu IA. Ak sa v podmienkach jedného povolenia na uvedenie na trh má vykonať niekoľko

zmien typu IA, na každú takúto žiadanú zmenu typu IA sa predloží osobitné oznámenie; každé takéto oznámenie obsahuje tiež odkaz na takéto ostatné oznámenia.

3. Odlišne od odseku 2, ak zmena typu IA v povolení na uvedenie na trh vyvolá ďalšie zmeny typu IA, jedno oznámenie môže zahŕňať všetky takéto zmeny. Toto jediné oznámenie obsahuje opis vzťahu medzi týmito vyvolanými zmenami typu IA.

4. Ak si zmena vyžaduje následnú revíziu súhrnu charakteristických vlastností výrobku, etikety a príbalového letáku/písomnej informácie priloženej k baleniu, táto revízia sa považuje za súčasť zmeny.

5. Ak oznámenie spĺňa požiadavky uvedené v ods. 1 až 4, príslušný orgán referenčného členského štátu potvrdí platnosť tohto oznámenia do 14 dní po doručení oznámenia a v zmysle toho informuje ostatné dotknuté príslušné orgány a držiteľa.

Každý dotknutý príslušný orgán upraví, ak je to potrebné, povolenie na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané v zmysle článku 6 smernice 2001/83/ES alebo článku 5 smernice 2001/82/ES.

Článok 5

Oznamovacie konanie pri menej významných zmenách typu IB

1. Pri menej významných zmenách typu IB držiteľ predloží oznámenie súčasne všetkým príslušným orgánom členských štátov, v ktorých bol liek povolený, a k nemu priloží:

a) všetky potrebné doklady vrátane tých zmenených a doplnených v dôsledku zmeny;

b) zoznam dotknutých členských štátov a označenie referenčného členského štátu pre predmetný liek;

c) príslušné poplatky ustanovené v platných vnútroštátnych právnych predpisoch daných členských štátov.

2. Oznámenie sa týka len jednej zmeny typu IB. Ak sa v podmienkach jedného povolenia na uvedenie na trh má vykonať niekoľko zmien typu IB, na každú takúto žiadanú zmenu typu IB sa predloží osobitné oznámenie; každé takéto oznámenie obsahuje tiež odkaz na ostatné oznámenia.

3. Odlišne od odseku 2, ak zmena typu IB v povolení na uvedenie na trh vyvolá ďalšie zmeny typu IA alebo typu IB, jedno oznámenie typu IB môže zahŕňať všetky takéto vyvolané zmeny. Toto jediné oznámenie obsahuje opis vzťahu medzi týmito vyvolanými zmenami typu I.

4. Ak si zmena vyžaduje následnú revíziu súhrnu charakteristických vlastností výrobku, etikety a príbalového letáku/písomnej informácie k priloženej k baleniu, táto revízia sa považuje za súčasť zmeny.

5. Ak spĺňa oznámenie požiadavky uvedené v ods. 1 až 4, príslušný orgán referenčného členského štátu potvrdí doručenie platného oznámenia a začne konanie uvedené v ods. 6 až 11.

6. Ak príslušný orgán referenčného členského štátu nezašle držiteľovi svoje stanovisko, ustanovené v ods. 8, do 30 dní odo dňa potvrdenia doručenia platného oznámenia, zmena sa považuje za prijatú príslušnými orgánmi dotknutých členských štátov.

Príslušný orgán referenčného členského štátu za týmto účelom informuje ostatné príslušné orgány dotknutých členských štátov.

7. Každý príslušný dotknutý orgán upraví, ak je to potrebné, povolenie na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané v zmysle článku 6 smernice 2001/83/ES alebo článku 5 smernice 2001/82/ES.

8. Ak príslušný orgán referenčného členského štátu zastáva názor, že oznámenie nemôže byť prijaté, v lehote stanovenej v ods. 6 to oznámi držiteľovi, ktorý oznámenie podal a uvedie dôvody, na ktorých sa stanovisko zakladá.

9. Do 30 dní odo dňa doručenia stanoviska uvedeného v ods. 8 držiteľ môže svoje oznámenie zmeniť alebo doplniť, aby tak náležite zohľadnil dôvody uvedené v tomto stanovisku. V tom prípade sa na zmenené alebo doplnené oznámenie vzťahujú ustanovenia ods. 6 a 7.

10. Ak držiteľ oznámenie nezmení a nedoplní, oznámenie sa považuje za zamietnuté. Príslušný orgán referenčného členského štátu v zmysle toho bezodkladne informuje držiteľa a ostatné dotknuté príslušné orgány.

11. Do 10 dní po poskytnutí informácií uvedených v ods. 10 sa príslušné orgány predmetných členských štátov alebo držiteľ môžu s touto záležitosťou obrátiť na agentúru s cieľom uplatnenia článku 35 ods. 2 smernice 2001/83/ES alebo článku 39 ods. 2 smernice 2001/82/ES.

Článok 6

Povoľovacie konanie v prípade významných zmien typu II

1. Pri významných zmenách typu II držiteľ predloží žiadosť súčasne všetkým príslušným orgánom členských štátov, v ktorých bol liek povolený, a k nej priloží:

a) príslušné náležitosti a podklady, ktoré sú uvedené v článkoch 8 až 12 smernice 2001/83/ES alebo v článkoch 12 až 15 smernice 2001/82/ES;

- b) podporné údaje, ktoré sa týkajú požadovanej zmeny;
- c) všetky zmenené alebo doplnené doklady v dôsledku žiadosti;
- d) dodatok alebo aktualizáciu existujúcich odborných správ/prehľadov/súhrnov na zohľadnenie požadovanej zmeny;
- e) zoznam členských štátov, ktorých sa žiadosť o významnú zmenu typu II dotýka a označenie referenčného členského štátu pre predmetný liek;
- f) príslušné poplatky ustanovené v platných vnútroštátnych právnych predpisoch dotknutých členských štátov.

2. Žiadosť sa týka len jednej zmeny typu II. Ak sa v jednom povolení na uvedenie na trh má vykonať niekoľko zmien typu II, na každú takúto žiadanú zmenu sa predloží osobitná žiadosť; každá takáto žiadosť obsahuje tiež odkaz na ostatné žiadosti.

3. Odlišne od odseku 2, ak zmena typu II vyvolá ďalšie zmeny, jedna žiadosť, môže zahŕňať všetky takéto vyvolané zmeny. Táto jediná žiadosť obsahuje opis vzťahu medzi týmito vyvolanými zmenami.

4. Ak si zmena vyžaduje následnú revíziu súhrnu charakteristických vlastností výrobku, etikety a príbalového letáku/písomnej informácie priloženej k baleniu, táto revízia sa považuje za súčasť zmeny.

5. Ak spĺňa žiadosť požiadavky uvedené v ods. 1 až 4, príslušné orgány dotknutých členských štátov bezodkladne upovedomia príslušný orgán referenčných štátov o doručení platnej žiadosti.

6. Príslušný orgán referenčného členského štátu informuje ostatné príslušné orgány dotknutých členských štátov a držiteľa o dátume začatia konania uvedeného v ods. 7 až 13.

7. Do 60 dní odo dňa začatia konania príslušný orgán referenčného členského štátu pripraví hodnotiacu správu a návrh rozhodnutia, ktoré adresuje ostatným dotknutým príslušným orgánom.

Túto lehotu možno skrátiť vzhľadom na naliehavosť záležitosti, najmä z bezpečnostných dôvodov.

Túto lehotu možno predĺžiť na 90 dní pri zmenách súvisiacich so zmenami alebo doplnením terapeutických indikácií.

Táto lehota sa predĺži na 90 dní u zmien súvisiacich so zmenou alebo doplnením cieľových živočíšnych druhov, z ktorých sa nevyrábajú potraviny.

8. V rámci lehôt stanovených v ods. 7 môže príslušný orgán referenčného členského štátu požiadať držiteľa, aby mu dodal doplňujúce informácie v lehote, ktorú stanoví tento príslušný orgán. Konanie sa preruší až do poskytnutia týchto doplňujúcich informácií. V tomto prípade sa lehoty stanovené v ods. 7 môžu predĺžiť o ďalšiu lehotu, ktorú určí príslušný orgán referenčného členského štátu.

Príslušný orgán referenčného členského štátu informuje ostatné dotknuté príslušné orgány.

9. Do 30 dní odo dňa doručenia návrhu rozhodnutia a hodnotiacej správy ostatné príslušné orgány dotknutých členských štátov uznajú návrh rozhodnutia a v zmysle toho informujú príslušný orgán referenčného členského štátu.

Príslušný orgán referenčného členského štátu ukončí konanie a informuje o tom ostatné dotknuté príslušné orgány a držiteľa.

10. Každý príslušný dotknutý orgán v súlade s návrhom rozhodnutia uvedeného v ods. 9 zmení a doplní, ak je to potrebné, predmetné povolenie, ktoré bolo vydané v

zmysle článku 6 smernice 2001/83/ES alebo článku 5 smernice 2001/82/ES.

11. Rozhodnutia týkajúce sa zmien, ktoré sa vzťahujú na bezpečnosť, sa uplatnia v rámci časového rámca dohodnutého medzi príslušným orgánom referenčného členského štátu a držiteľom po dohode s ostatnými príslušnými orgánmi dotknutých členských štátov.

12. Ak v lehote stanovenej v ods. 9 nie je možné vzájomné uznávanie návrhu rozhodnutia príslušného orgánu referenčného členského štátu jedným alebo viacerými príslušnými orgánmi, uplatní sa postup uvedený v článku 35 ods. 2 smernice 2001/83/ES alebo článku 39 ods. 2 smernice 2001/82/ES.

13. Do 10 dní od ukončenia konania uvedeného v ods. 8 a v prípade, že príslušné orgány členských štátov, ktorých sa žiadosť dotýka, zastávajú názor, že zmenu nemôžu prijať, držiteľ sa môže s touto záležitosťou obrátiť na agentúru s cieľom uplatnenia článku 35 ods. 2 smernice 2001/83/ES alebo článku 39 ods. 2 smernice 2001/82/ES.

Článok 7

Humánne chrípkové vakcíny

1. Na zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh pre humánne chrípkové vakcíny sa vzťahuje konanie uvedené v ods. 2 až 5.

2. Do 30 dní odo dňa začatia konania príslušný orgán referenčného členského štátu pripraví hodnotiacu správu na základe kvality dokladov uvedených v module 3 prílohy I smernice 2001/83/ES a návrh rozhodnutia, ktoré adresuje ostatným dotknutým príslušným orgánom.

3. V rámci lehoty stanovenej v ods. 2 môže príslušný orgán referenčného členského štátu od držiteľa požadovať, aby mu poskytol doplňujúce informácie.

Informuje o tom ostatné príslušné orgány dotknutých členských štátov.

4. Do 12 dní odo dňa doručenia návrhu rozhodnutia a hodnotiacej správy ostatné príslušné orgány dotknutých členských štátov uznajú návrh rozhodnutia a v zmysle toho informujú príslušný orgán referenčného členského štátu.

5. Klinické údaje a, ak je to vhodné, údaje súvisiace so stálosťou lieku, adresuje držiteľ príslušnému orgánu referenčného členského štátu a ostatným príslušným orgánom dotknutých členských štátov a to najneskôr 12 dní po uplynutí lehoty stanovenej v ods. 4

Príslušný orgán referenčného členského štátu vyhodnotí tieto údaje a návrh konečného rozhodnutia do 7 dní odo dňa doručenia týchto údajov. Ostatné predmetné príslušné orgány uznajú konečný návrh rozhodnutia a do 7 dní po doručení návrhu konečného rozhodnutia prijmu rozhodnutie v súlade s konečným návrhom rozhodnutia.

6. Ak v priebehu konania ustanoveného v ods. 2 až 5 príslušný orgán nastolí otázku z oblasti verejného zdravia, o ktorej si myslí, že predstavuje prekážku vzájomného uznávania prijatých rozhodnutí, uplatní sa postup uvedený v článku 35 ods. 2 smernice 2001/83/ES.

Článok 8

Pandémia ľudských ochorení

V prípade pandémie vírusu humánnej chrípkovej infekcie, náležite uznanej Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo spoločenstvom v rámci rozhodnutia č. 2119/98/ES Európskeho parlamentu a Rady[8], môžu príslušné orgány výnimočne a dočasne považovať zmenu podmienok v povolení na uvedenie na trh pre humánne chrípkové vakcíny za prijatú po doručení žiadosti a pred ukončením konania, ktoré je ustanovené v článku 7.

Napriek tomu možno v priebehu tohto konania predložiť úplné klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti.

V prípade pandémie iných humánných ochorení vírusu humánnej chrípky možno prvý odsek a článok 7 uplatňovať mutatis mutandis.

Článok 9

Naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia

1. Ak v prípade rizika ohrozujúceho zdravie verejnosti alebo zvierat držiteľ prijme naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia, bezodkladne o tom informuje príslušné orgány. Ak do 24 hodín po doručení tejto informácie nemajú príslušné orgány žiadne námietky, naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia sa považujú za prijaté.

Naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia sa zavedú v časovom rámci podľa dohody s príslušnými orgánmi.

Na účely konania uvedeného v článku 6 sa zodpovedajúca žiadosť o zmenu, ktorá odráža naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia, príslušným orgánom predloží bezodkladne a v každom prípade najneskôr do 15 dní po zavedení naliehavých obmedzujúcich bezpečnostných opatrení.

2. Ak príslušné orgány uložia držiteľovi naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia, držiteľ je povinný predložiť žiadosť o zmenu, ktorá zohľadňuje obmedzujúce bezpečnostné opatrenia uložené príslušnými orgánmi.

Naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenie sa vykoná v časovom rámci podľa dohody s príslušnými orgánmi.

Na účely konania uvedeného v článku 6 sa zodpovedajúca žiadosť o zmenu, ktorá zohľadňuje naliehavé obmedzujúce

bezpečnostné opatrenia, vrátane zodpovedajúcich dokladov odôvodňujúcich zmeny, predloží dotknutým príslušným orgánom bezodkladne a v každom prípade najneskôr do 15 dní po zavedení naliehavého obmedzujúceho bezpečnostného opatrenia.

Tento odsek sa uplatňuje bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článku 36 smernice 2001/83/ES a článku 40 smernice 2001/82/ES.

Článok 10

Zrušenie

Nariadenie (ES) č. 541/95 sa zrušuje.

Odkazy na zrušené nariadenie sa považujú za odkazy na toto nariadenie.

Článok 11

Toto nariadenie nadobúda účinnosť dvadsiaty deň po jeho uverejnení v Úradnom vestníku Európskej únie.

Uplatňuje sa od 1. októbra 2003.

Toto nariadenie je záväzné vo svojej celistvosti a priamo uplatniteľné vo všetkých členských štátoch.

V Bruseli 3. júna 2003

Za Komisiu

Erkki LIIKANEN

člen Komisie

PRÍLOHA I

ZOZNAM A PODMIENKY PRE MENEJ VÝZNAMNÉ ZMENY (TYPY IA A IB) V POVOLENÍ NA UVEDENIE NA TRH UVEDENOM V ČLÁNKOCH 3 AŽ 5

Úvodné vyhlásenia

Názvy zmien sú očíslované a zatriedené do podkategórií označených písmenami a číslami v menšom type písma. Podmienky pre danú zmenu, podľa ktorých treba postupovať buď pri postupe typu IA alebo typu IB, sú načrtnuté pri každej podkategórií a vymenované pod každou zmenou.

Na zahrnutie akýchkoľvek ďalších zmien je potrebné predložiť v rovnaký čas žiadosť pre každú vyplývajúcu alebo paralelnú zmenu, ktorá sa môže so zmenou, o ktorú sa žiada, spájať, a jasne opísať vzťah medzi týmito zmenami.

Pri oznámeniach obsahujúcich osvedčenie o zhode s európskym liekopisom a ak sa zmena týka zložky spisu predloženej na osvedčenie, dokumentácia potrebná pre túto zmenu sa predloží Európskemu riaditeľstvu pre kvalitu liekov (EDQM). Ak sa po vyhodnotení tejto zmeny osvedčenie reviduje, akékoľvek dotknuté povolenie na uvedenie na trh sa musí upraviť. V mnohých prípadoch to možno vykonať pomocou oznámenia typu IA.

Biologický liek je výrobkom, ktorého účinná látka je biologickou látkou. Biologická látka je látka, ktorá je vyrobená alebo extrahovaná z biologického zdroja a u ktorej je pre jej charakteristiku a určenie kvality potrebné skombinovať fyzikálno-chemicko-biologické skúšanie a údaje o výrobnom postupe a jeho kontrole.

V dôsledku toho sa nasledovné výrobky považujú za biologické lieky: imunologické lieky a lieky odvodené z ľudskej krvi a ľudskej plazmy podľa článkov 1 ods. 4 a 1 ods.10 smernice 2001/83/ES v tomto poradí; imunologické veterinárne lieky podľa článku 1 ods. 7 smernice 2001/82/ES; lieky v pôsobnosti časti A prílohy k nariadeniu Rady (EHS) č. 2309/93[9]; lieky pokrokovej terapie, ktoré sú zadefinované v časti IV prílohy I k smernici 2001/83/ES.

Zmenu vo výrobnom procese nebielkovinových zložiek v dôsledku následného zavedenia biotechnologického prvku možno primerane k situácii vykonať v súlade s ustanoveniami zmien typu I č. 15 alebo č. 21. Táto špecifická zmena sa nedotýka ostatných zmien uvedených v tejto prílohe, ktoré možno uplatniť v osobitnom kontexte. Zavedenie do lieku bielkovinovej zložky získanej prostredníctvom biotechnologického prvku uvedeného v časti A prílohy k nariadeniu Rady (EHS) č. 2309/93 je v pôsobnosti uvedeného nariadenia. Dodržia sa právne predpisy spoločenstva, ktoré sa vzťahujú na osobitné skupiny výrobkov[10].

Príslušným orgánom netreba oznamovať aktualizovanú monografiu európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu v prípade, že sa súlad s aktualizovanou monografiou zavedie do 6 mesiacov od jej uverejnenia a v zložke povoleného lieku sa vykoná odkaz na "aktuálne vydanie".

Na účely tohto dokumentu má pojem "postup skúšania" rovnaký význam ako pojem "analytický postup" a pojem "limity" má ten istý význam ako pojem "kritéria prijateľnosti".

Komisia po porade s členskými štátmi, agentúrou a zainteresovanými stranami vypracuje a vydá podrobné usmernenie k predkladanej dokumentácii.

Názov zmeny/podmienky, ktoré musia byť dodržané Typ

1. Zmena názvu a/alebo adresy držiteľa povolenia na uvedenie na trh IA

Podmienky: Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zostane tou istou právnickou osobou.

2. Zmena v názve lieku IB

Podmienky: Nesmie sa zamieňať s názvami už existujúcich liekov alebo s medzinárodne nechránenými názvami (INN)

3. Zmena v názve účinnej látky IA

Podmienky: Účinná látka zostane nezmenená.

4. Zmena názvu a/alebo adresy výrobcu účinnej látky, pre ktorú nie je dostupné osvedčenie o zhode s Európskym liekopisom IA

Podmienky: Miesto výroby zostane nezmenené.

5. Zmena názvu a/alebo adresy výrobcu hotového výrobku

Podmienky: Miesto výroby zostane nezmenené.

6. Zmena v anatomicko-terapeuticko-chemickom kóde (ATC kód)

a) Lieky na humánne použitie IA

Podmienky: Zmena po vydaní alebo zmene ATC kódu Svetovou zdravotníckou organizáciou.

b) Veterinárne lieky IA

Podmienky: Zmena po vydaní alebo zmene ATC veterinárneho kódu.

7. Nahradenie alebo pridanie miesta výroby pre časť alebo celý výrobný postup hotového výrobku

a) Vonkajší obal pre všetky druhy liekovej formy Podmienky: 1, 2 (pozri nižšie) IA

b) Miesto balenia do vnútorného obalu

1. Tuhé liekové formy, napr. tablety a kapsule Podmienky: 1, 2, 3, 5 IA

2. Polotuhé alebo tekuté liekové formy Podmienky: 1, 2, 3, 5 IB

3. Tekuté liekové formy (suspenzie, emulzie) Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5 IB

c) Všetky ostatné výrobné operácie, okrem prepustenia šarží do obehu Podmienky: 1, 2, 4, 5 IB

Podmienky: Uspokojujúca kontrola za posledné tri roky inšpekčnou službou jedného členského štátu Európskeho hospodárskeho priestoru alebo krajiny, v ktorej sa uplatňuje dohoda o vzájomnom uznávaní inšpekcií správnej výrobnéj praxe (SVP) medzi danou krajinou a EÚ. Miesto výroby má povolenie (na výrobu liekovej formy alebo daného výrobku). Predmetný výrobok nie je sterilný. Existuje metóda validácie alebo validácia výroby na novom mieste výroby bola úspešne vykonaná podľa platného protokolu s tromi šaržami výrobnéj veľkosti. Predmetný výrobok nie je biologickým liekom.

8. Zmena opatrení pre prepúšťanie šarží do obehu a v kontrolných skúškach na kvalitu výsledného výrobku

a) Nahradenie alebo pridanie miesta, kde sa vykonáva kontrola /skúšanie šarží Podmienky: 2, 3, 4 (pozri nižšie) IA

b) Nahradenie alebo pridanie výrobcu zodpovedného za prepúšťanie šarže do obehu

1. Bez kontroly/skúšania šarže Podmienky: 1, 2 IA

2. Vrátane kontroly/skúšania šarže Podmienky: 1, 2, 3, 4 IA

Podmienky: Výrobca zodpovedný za prepúšťanie šarží do obehu sa musí nachádzať v Európskom hospodárskom priestore. Miesto má povolenie. Výrobok nie je biologickým liekom. Prevod metód z pôvodného miesta na nové miesto alebo nové skúšobné laboratórium bol úspešne vykonaný

9. Zrušenie miesta výroby (vrátane miesta výroby účinnej látky, medzi produktu alebo hotového výrobku, miesta balenia, miesta výrobcu zodpovedného za prepúšťanie šarží do obehu, miesta vykonávania kontroly šarží) IA

Podmienky: Žiadne

10. Menej významná zmena vo výrobnom postupe účinnej látky IB

Podmienky: V kvalitatívnom a kvantitatívnom profile nečistôt alebo vo fyzikálno-chemických vlastnostiach nenastanú žiadne zmeny. Účinná látka nie je biologickou látkou. Postup syntézy zostane rovnaký, t. j. použité medzi produkty zostanú nezmenené. V prípade rastlinných liekov zostanú nezmenené zemepisný pôvod, výroba rastlinnej látky a výrobný proces.

11. Zmena vo veľkosti šarže účinnej látky alebo medzi produktu

a) Do 10-násobku v porovnaní s pôvodnou veľkosťou šarže povolenej pri vydaní povolenia na uvedenie na trh Podmienky: 1, 2, 3, 4 (pozri nižšie) IA

b) Zmenšenie veľkosti šarže Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5 IA

c) Viac ako 10-násobok v porovnaní s pôvodnou veľkosťou šarže povolenej pri vydaní povolenia na uvedenie na trh Podmienky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmienky: Každá zmena vo výrobných metódach musí vyplývať jedine z prechodu na vyšší stupeň, napr. použitie zariadenia odlišnej veľkosti. Pre navrhovanú veľkosť šarží musia byť k dispozícii výsledky skúšok najmenej dvoch šarží, ktoré sú zhodné so špecifikáciami. Účinná látka nie je biologickou látkou. Zmena neovplyvňuje reprodukovateľnosť postupu. Zmena nesmie byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali

počas výroby alebo v dôsledku obáv o stálosť.

12. Zmena v špecifikácii účinnej látky alebo vstupnej suroviny / medzi produktu / činidla použitého vo výrobnom postupe účinnej látky.

a) Sprísnenie limitov špecifikácie Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

Podmienky: 1, 2 IB

b) Pridanie nového parametru skúšky k špecifikácii

1. Účinnej látky Podmienky: 2, 4, 5 IB

2. Vstupnej suroviny/medzi produktu/ činidla použitého vo výrobnom postupe účinnej látky Podmienky: 2, 4 IB

Podmienky: Zmena nie je výsledkom záväzku z predchádzajúcich hodnotení za účelom revízie limitov špecifikácie (napr. vykonanej počas postupu pre žiadosť o povolenie na uvedenie na trh alebo postupu zmeny typu II) Zmena by nemala nastať v dôsledku neočakávaných udalostí, ktoré vznikli počas výroby. Každá zmena bude v rozsahu platných povolených limitov. Akákoľvek nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom. Účinná látka nie je biologickou látkou.

13. Zmena postupu skúšania účinnej látky alebo východiskové materiálu, medzi produktu alebo činidla použitého vo výrobnom postupe účinnej látky

a) Menej významná zmena v schválenom postupe skúšania Podmienky: 1, 2, 3, 5 (pozri podmienky) IA

b) Ostatné zmeny v postupe skúšania, vrátane nahradenie alebo pridanie postupu skúšania Podmienky: 2, 3, 4, 5 IB

Podmienky: Spôsob analýzy zostane nezmenený (napr. zmena dĺžky stĺpca

alebo teploty, ale žiadny odlišný druh stĺpca alebo metóda); nesmú sa zistiť žiadne nové nečistoty. Vhodné štúdie validácie (opakovanej validácie) sa vykonajú v súlade s príslušnými smernicami. Výsledky metódy validácie dokážu, že nový postup skúšania je rovnocenný aspoň s pôvodným postupom. Nový spôsob skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky používanej nezvyčajným spôsobom. Účinná látka, vstupné suroviny, medziprodukt alebo činidlo nie sú biologickou látkou.

14. Zmena výrobcu účinnej látky alebo vstupných surovín / činidla / medziproduktu vo výrobnom postupe účinnej látky, ak nie je k dispozícii osvedčenie o zhode s Európskym liekopisom

a) Zmena miesta už povoleného výrobcu (nahradenie alebo pridanie) Podmienky: 1, 2, 4 (pozri nižšie) IB

b) Nový výrobca (nahradenie alebo pridanie) Podmienky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmienky: Špecifikácie (vrátane kontrol v priebehu výroby, metód analýzy všetkých látok), metóda prípravy (vrátane veľkosti šarže) a podrobný opis spôsobu syntézy sa zhodujú s tými schválenými. Ak sa v postupe používajú látky humánneho alebo živočíšneho pôvodu, výrobca nepoužije látky od nového dodávateľa, pri ktorých sa vyžaduje hodnotenie na vírusovú bezpečnosť alebo hodnotenie zhody podľa "Metodického pokynu na zníženie rizika prenosu agensov špongioformnej encefalopatie zvierat prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov". Súčasný a nový výrobca účinnej látky nepoužíva Stály spis účinnej látky (Drug Master File). Zmena sa netýka lieku obsahujúceho biologickú účinnú látku.

15. Predloženie nového alebo aktualizovaného osvedčenia zhody s

Európskym liekopisom pre účinnú látku alebo vstupné suroviny / činidlo / medziprodukt vo výrobnom postupe účinnej látky

a) Od súčasne povoleného výrobcu Podmienky: 1, 2, 4 (pozri nižšie) IA

b) Od nového výrobcu (nahradenie alebo pridanie)

1. Sterilná látka Podmienky: 1, 2, 3, 4 IB

2. Ostatné látky Podmienky: 1, 2, 3, 4 IA

c) Látka vstupujúca do veterinárneho lieku určeného na použitie pre živočíšne druhy náchylné na prenosnú špongioformnú encefalopatiu (TSE) Podmienky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmienky: Špecifikácie prepúšťania hotového výrobku do obehu a doby uskladnenia zostanú nezmenené. Prípadné dodatočné špecifikácie (k Európskemu liekopisu) pre nečistoty a špeciálne požiadavky na výrobok sa nezmenia (napr. veľkosť častíc, polymorfná forma), ak je to použiteľné. Účinná látka sa otestuje bezprostredne pred použitím, ak osvedčenie o zhode s Európskym liekopisom neobsahuje žiadne lehoty opakovaného skúšania, alebo ak údaje podporujúce lehoty opakovaného testovania nie sú predložené. Výrobný postup účinnej látky, vstupných surovín / činidla / medziproduktu nezahŕňa použitie látok humánneho alebo živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje vyhodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti.

16. Predloženie nového alebo aktualizovaného osvedčenia o zhode s Európskym liekopisom vzťahujúceho sa na BSE pre účinnú látku alebo vstupné suroviny / činidlo / medziprodukt vo výrobnom postupe účinnej látky pre súčasne povoleného výrobcu a súčasne povolený výrobný postup

a) Látka vstupujúca do veterinárneho lieku určeného na použitie pre živočíšne druhy náchylné na BSE Podmienky: Žiadne IB

b) Ostatné látky Podmienky: Žiadne IA

17. Zmena v:

a) lehote opakovaného skúšania účinnej látky Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IB

b) podmienkach skladovania účinnej látky Podmienky: 1, 2 IB

Podmienky: Štúdie stálosti boli vykonané podľa aktuálne schváleného protokolu. Štúdie musia preukázať, že príslušné požadované špecifikácie sú stále splnené. Zmena by nemala vyústiť z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby alebo v dôsledku obáv o stálosť. Účinná látka nie je biologickou látkou.

18. Nahradenie pomocnej látky porovnateľnou pomocnou látkou IB

Podmienky: Rovnaké funkčné vlastnosti pomocnej látky Disolučný profil nového výrobku stanovený na základe najmenej dvoch šarží pilotnej veľkosti je porovnateľný s pôvodným profilom (žiadne významné rozdiely vzhľadom na porovnateľnosť, pozri Metodický pokyn o skúškach biologickej dostupnosti a bioekvivalencie, príloha II: princípy obsiahnuté v týchto metodických pokynoch týkajúce sa liekov na humánne použitie sa tiež zohľadnia pri veterinárnych liekoch, ak je to potrebné). Pri rastlinných liekoch, ak skúšky disolúcie nie sú možné, má byť čas rozpadu nového výrobku porovnateľný s pôvodným výrobkom. Nová pomocná látka nezahŕňa použitie látok humánneho alebo živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje vyhodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti. Pri pomocných látkach vstupujúcich do veterinárneho lieku určeného na použitie pre živočíšne druhy náchylné na BSE vykoná príslušný orgán

hodnotenie rizika.. Netýka sa lieku obsahujúceho biologickú účinnú látku. Štúdie stálosti vykonané v súlade s príslušnými metodickými pokynmi boli začaté najmenej s dvoma šaržami pilotnej veľkosti alebo šaržami výrobnnej veľkosti a žiadateľ má k dispozícii údaje o vyhovujúcej stálosti najmenej počas troch mesiacov a záruku, že tieto štúdie budú dokončené. Údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom, ak sa na konci povoleného času použiteľnosti nezhodujú so špecifikáciami alebo sa potenciálne nebudú zhodovať so špecifikáciami (predloží sa návrh ďalšieho postupu).

19. Zmena špecifikácie pomocnej látky

a) Sprísnenie limitov špecifikácie Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

Podmienky: 2, 3 IB

b) Pridanie nového parametru skúšky k špecifikácii Podmienky: 2, 4, 5 IB

Podmienky: Zmena nie je výsledkom záväzku z predchádzajúcich hodnotení (napr. vykonaných počas postupu pre žiadosť o povolenie na uvedenie na trh alebo postupu zmeny typu II). Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu aktuálne povolených limitov. Nová skúšobná metóda sa netýka nezvyčajnej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky používanej nezvyčajným spôsobom. Zmena sa netýka pomocnej látky pre vakcíny alebo biologických pomocných látok.

20. Zmena v postupe skúšania vehikula

a) Menej významná zmena v schválenom postupe skúšania Podmienky: 1, 2, 3, 5 (pozri nižšie) IA

b) Menej významná zmena v schválenom postupe skúšania biologického pomocnej látky Podmienky: 1, 2, 3 IB

c) Ostatné zmeny v postupe skúšania vrátane nahradenia schváleného postupu skúšania novým postupom skúšania Podmienky: 2, 3, 4, 5 IB

Podmienky: Spôsob analýzy zostane nezmenený (napr. zmena dĺžky stĺpca alebo teploty, ale žiadny odlišný druh stĺpca alebo metódy); nezistia sa žiadne nové nečistoty. Vhodné štúdie validácie (opakovanej validácie) sa vykonajú v súlade s príslušnými smernicami. Výsledky metódy validácie dokážu, že nový postup skúšania je rovnocenný aspoň s pôvodným postupom. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom. Účinná látka nie je biologickou látkou.

21. Predloženie nového alebo aktualizovaného osvedčenia o zhode s Európskym liekopisom pre pomocnú látku

a) Od súčasne povoleného výrobcu Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

b) Od nového výrobcu (nahradenie alebo pridanie)

1. Sterilná látka Podmienky: 1, 2, 3 IB

2. Ostatné látky Podmienky: 1, 2, 3 IA

c) Látka vstupujúca do veterinárneho lieku určeného na použitie pre živočíšne druhy náchylné na BSE Podmienky: 1, 2, 3 IB

Podmienky: Špecifikácie prepúšťania hotového výrobku do obehu a čas skladovania zostanú nezmenené. Nezmenené dodatočné (k Európskemu liekopisu) špecifikácie pre špeciálne požiadavky na výrobok (napr. veľkosť častíc, polymorfná forma), ak je to potrebné. Výrobný postup pomocnej látky nezahŕňa použitie látok humánneho alebo

živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje vyhodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti.

22. Predloženie nového alebo aktualizovaného osvedčenia o zhode s Európskym liekopisom pre pomocnú látku vzťahujúceho sa na TSE

a) Od súčasne povoleného výrobcu alebo od nového výrobcu (nahradenie alebo pridanie) Podmienky: Žiadne IA

b) Pomocná látka vstupujúca do veterinárneho lieku určeného na použitie pre živočíšne druhy náchylné na BSE Podmienky: Žiadne IB

23. Zmena zdroja pomocnej látky alebo činidla z materiálu rizikového na BSE na rastlinný alebo syntetický materiál

a) Pomocná látka alebo činidlo používané pri výrobe biologickej účinnej látky alebo výrobe hotového výrobku obsahujúceho biologickú účinnú látku Podmienky: (pozri nižšie) IB

b) Ostatné prípady Podmienky: (pozri nižšie) IA

Podmienky: Prepúšťanie pomocnej látky a hotového výrobku do obehu a špecifikácie času skladovania zostanú rovnaké.

24. Zmena v syntéze alebo regenerácii neliekopisej pomocnej látky (ak je opísaná v spise) IB

Podmienky: 1. Nedochádza k nepriaznivému ovplyvneniu špecifikácií; nedochádza k zmenám v kvalitatívnom a kvantitatívnom profile nečistôt alebo vo fyzikálnochemických vlastnostiach. 2. Pomocná látka nie je biologickou látkou.

25. Zmena v súlade s Európskym liekopisom alebo s národným liekopisom členského štátu

a) Zmena v špecifikácií(iách) pôvodnej látky neuvedenej v európskom liekopise na

účely dosiahnutia súladu s Európskym liekopisom alebo s národným liekopisom členského štátu

1. Účinná látka Podmienky: 1, 2 (pozri nižšie) IB

2. Pomocná látka Podmienky: 1, 2 IB

b) Zmena na účely dosiahnutia súladu s aktualizovanou príslušnou monografiou Európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu.

1. Účinná látka Podmienky: 1, 2 IA

2. Pomocná látka Podmienky: 1, 2 IA

Podmienky: Zmena sa vykoná výlučne na účely vytvorenia súladu s liekopisom. Prípadné špecifikácie (doplňujúce liekopisné) zostávajú nezmenené pre špecifické požiadavky na vlastnosti výrobku (napr. veľkosť častíc, polymorfna forma), ak je to potrebné.

26. Zmena špecifikácií vnútorného obalu hotového výrobku

a) Sprísnenie limitov špecifikácií
Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

Podmienky: 2, 3 IB

b) Pridanie nového parametra skúšky
Podmienky: 2, 4 IB

Podmienky: Zmena nie je výsledkom záväzku z predchádzajúcich hodnotení na účely revízie limitov špecifikácie (napr. vykonanej počas postupu pre žiadosť o povolenie na uvedenie na trh alebo postupu zmeny typu II). Zmena by nemala nastať v dôsledku neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby. Každá zmena bude v rozsahu aktuálnych a povolených limitov. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom.

27. Zmena v postupe skúšania vnútorného obalu hotového výrobku

a) Menej významná zmena v schválenej metóde skúšania Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

b) Ostatné zmeny v metóde skúšania vrátane nahradenia alebo pridania metódy skúšania Podmienky: 2, 3, 4 IB

Podmienky: Metóda analýzy zostane nezmenená (napr. zmena dĺžky kolóny alebo teploty, ale žiadny odlišný druh kolóny alebo metódy). Vhodné štúdie validácie (opakovanej validácie) sa vykonajú v súlade s príslušnými metodickými pokynmi. Výsledky validácie metódy preukážu, že nová metóda skúšania je prinajmenšom rovnocenná s predchádzajúcou metódou. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom.

28. Zmena v akejkoľvek časti obalového materiálu (pre vnútorný obal), ktorý neprichádza do kontaktu so zložením hotového výrobku (ako je farba ľahko otvárateľných uzáverov prichytených k obalu, farebný krúžok kódu na ampulkách, zmena ochranného krytu ihly (použitie odlišného plastu) IA

Podmienky: Zmena sa netýka základnej časti obalového materiálu, ktorý ovplyvňuje prepravu, používanie, bezpečnosť a stálosť hotového produktu.

29. Zmena v kvalitatívnom a/alebo kvantitatívnom zložení obalového materiálu pre vnútorný obal

a) Polotuhé alebo tekuté liekové formy
Podmienky: 1, 2, 3, 4 (pozri nižšie) IB

b) Tekuté liekové formy (suspenzie, emulzie) Podmienky: 1, 2, 3, 4 IA

Podmienky: 1, 3, 4 IB

Podmienky: Predmetný výrobok nie je biologickým alebo sterilným výrobkom. Zmena sa týka len toho istého druhu obalu a materiálu (napr. prechod z blistrového balenia na iné blistrové balenie) Príslušné vlastnosti navrhovaného obalového materiálu musia byť prinajmenšom rovnocenné s vlastnosťami schváleného materiálu. Štúdie stálosti v súlade s príslušnými metodickými pokynmi boli začaté najmenej s dvoma šaržami pilotnej veľkosti alebo šaržami výrobnnej veľkosti a žiadateľ má k dispozícii údaje o vyhovujúcej stálosti najmenej počas troch mesiacov. Je daná záruka, že tieto štúdie budú dokončené a že sa údaje bezodkladne poskytnú príslušným orgánom, ak sa na konci povoleného času použiteľnosti nebudú zhodovať so špecifikáciami alebo potenciálne nebudú zhodné so špecifikáciami (predloží sa návrh ďalšieho postupu).

30. Zmena (nahradenie, pridanie alebo zrušenie) dodávateľa zložiek alebo zariadení balenia (ak sú uvedené v spise), s výnimkou inhalačnej komory aerosóly s dávkovačom

a) Zrušenie dodávateľa Podmienky: 1 (pozri nižšie) IA

b) Nahradenie alebo pridanie dodávateľa Podmienky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmienky: Nedôjde k žiadnemu vypusteniu obalovej zložky alebo zariadenia. Kvalitatívne alebo kvantitatívne zloženie obalových zložiek/zariadení zostane nezmenené. Špecifikácie a metóda kontroly kvality zostanú najmenej na tej istej úrovni. Metóda a podmienky sterilizácie zostanú nezmenené, ak je to potrebné.

31. Zmena kontrol v priebehu výroby alebo limitov uplatnených počas výroby výrobku

a) Sprísnenie limitov uplatnených počas výroby Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

Podmienky: 2, 3 IB

b) Pridanie nových kontrol (skúšok) alebo nových limitov Podmienky: 2, 4 IB

Podmienky: Zmena nie je výsledkom záväzku z predchádzajúcich hodnotení za účelom revízie limitov špecifikácií (napr. vykonanej počas postupu pre žiadosť o povolenie na uvedenie na trh alebo postupu zmeny typu II). Zmena by nemala nastať v dôsledku neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby. Každá zmena bude v rozsahu aktuálnych a povolených limitov. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom.

32. Zmena veľkosti šarže hotového výrobku

a) Do 10-násobku v porovnaní s pôvodnou veľkosťou šarže povolenej pri vydaní povolenia na uvedenie na trh Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5 (pozri nižšie) IA

b) Zmenšenie veľkosti až na 10-násobok Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5, 6 IA

c) Ostatné situácie Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Podmienky: Zmena neovplyvní reprodukovateľnosť a/alebo konzistenciu výrobku. Zmena sa týka len štandardných orálnych liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním a nesterilných tekutých foriem. Akékoľvek zmeny vo výrobnej metóde a/alebo prebiehajúcej kontrole predstavujú len tie zmeny, ktoré si vyžiadala zmena veľkosti šarže, napr. použitie zariadenia odlišnej veľkosti. Existuje metóda validácie, alebo validácia výroby bola úspešne prevedená podľa platného protokolu najmenej s tromi šaržami pri navrhovanej novej veľkosti šarže v súlade s príslušnými metodickými pokynmi. Nedotýka sa lieku obsahujúceho biologickú účinnú látku. Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí,

ktoré nastali počas výroby alebo v dôsledku obáv o stálosť. Štúdie stálosti v súlade s príslušnými metodickými pokynmi boli začaté najmenej s jednou šaržou pilotnej veľkosti alebo šaržou výrobnnej veľkosti a žiadateľ má k dispozícii údaje o vyhovujúcej stálosti najmenej počas troch mesiacov a zaručí sa, že tieto štúdie budú dokončené a že údaje bezodkladne poskytne príslušným orgánom, ak sa na konci povoleného času použiteľnosti nebudú zhodovať so špecifikáciami alebo potenciálne sa nebudú zhodovať so špecifikáciami (predloží sa návrh ďalšieho postupu).

33. Menej významná zmena vo výrobe hotového výrobku IB

Podmienky: Princíp celkovej výroby zostane rovnaký. Nový postup musí viesť k rovnakému výrobku s prihliadnutím na všetky aspekty kvality, bezpečnosti a účinnosti. Liek neobsahuje biologickú účinnú látku. V prípade zmeny v postupe sterilizácie, zmena sa bude týkať výlučne štandardného cyklu uvedeného v liekopise. Štúdie stálosti v súlade s príslušnými metodickými pokynmi boli začaté najmenej s jednou šaržou pilotnej veľkosti alebo šaržou výrobnnej veľkosti a žiadateľ má k dispozícii údaje o vyhovujúcej stálosti najmenej počas troch mesiacov a zaručí sa, že tieto štúdie budú dokončené a že údaje bezodkladne poskytne príslušným orgánom, ak sa na konci povoleného času použiteľnosti nebudú zhodovať so špecifikáciami alebo potenciálne sa nebudú zhodovať so špecifikáciami (predloží sa návrh ďalšieho postupu).

34. Zmena systému farbenia alebo systému ochucovania hotového výrobku používaného v súčasnosti u

a) zníženie alebo vynechanie jednej alebo viacerých zložiek Podmienky: 1, 2, 3, 4, 7 (pozri nižšie)

1. Systému farbenia Podmienky: 1, 2, 3, 4, 7 IA

2. Systému ochucovania IA

b) Zvýšenie, prídanie alebo nahradenie jednej alebo viacerých zložiek

1. Systému farbenia Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

2. Systému ochucovania Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Podmienky: Vo funkčných vlastnostiach liekovej formy, napr. čase rozpadu, profile disolúcie, nenastanú žiadne zmeny. Akékoľvek menej významné úpravy prípravku na zachovanie celkovej hmotnosti sa musia vykonať pomocnou látkou, ktorá aktuálne tvorí hlavnú súčasť zloženia hotového výrobku. Špecifikácie hotového výrobku sa aktualizujú výlučne len vo vzťahu k vzhľadu/pachu/chuti a ak je to potrebné, k vynechaniu alebo prídaniu identifikačného testu. Štúdie stálosti (dlhodobé a zrýchlené) v súlade s príslušnými metodickými pokynmi boli začaté najmenej s dvoma šaržami pilotnej veľkosti alebo šaržami výrobnnej veľkosti a žiadateľ má k dispozícii údaje o vyhovujúcej stálosti najmenej počas troch mesiacov a zaručí sa, že tieto štúdie budú dokončené. Údaje bezodkladne poskytne príslušným orgánom, ak sa na konci povoleného času použiteľnosť nebudú zhodovať so špecifikáciami alebo potenciálne nebudú zhodovať so špecifikáciami (predloží sa návrh ďalšieho postupu). Okrem toho sa vykoná skúška na svetelnú stálosť, ak je to potrebné. Všetky nové zložky musia byť v zhode s príslušnými smernicami (napr. smernicou Rady 78/25EHS (Ú. v. ES L 229, 15.8.1978, s. 63), v znení neskorších predpisov, pre farbivá a smernicou 88/388/EHS pre príchuť). Nová zložka nesmie obsahovať látky humánneho alebo živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje vyhodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti alebo zhody s Metodickými pokynmi na zníženie rizika prenosu agensov špongiformnej encefalopatie zvierat prostredníctvom humánnych a

veterinárnych liekov. Vylučujú sa biologické veterinárne lieky na orálne použitie, v ktorých je farbivo alebo príchut' dôležitá pre podanie cieľovým živočíšnym druhom.

35. Zmena hmotnosti obalu tabliet alebo zmena hmotnosti obalu prázdnych kapsúl

a) Orálne liekové formy s okamžitým uvoľňovaním Podmienky: 1, 3, 4 (pozri nižšie) IA

b) Liekové formy, ktoré sú gastrorezistentné, s modifikovaným alebo predĺženým uvoľňovaním Podmienky: 1, 2, 3, 4 IB

Podmienky: Disolučný profil nového výrobku stanovený na základe aspoň dvoch šarží pilotnej veľkosti je porovnateľný s pôvodným profilom. Pri rastlinných liekoch, pri ktorých skúšky disolúcie nie sú možné, je čas rozpadu nového výrobku porovnateľný s pôvodným výrobkom. Obal tabliet nie je kritickým faktorom pre mechanizmus uvoľňovania. Špecifikácia hotového výrobku sa aktualizuje len o hmotnosť a rozmery, ak je to potrebné. Štúdie stálosti v súlade s príslušnými metodickými pokynmi boli začaté najmenej s dvoma šaržami pilotnej veľkosti alebo šaržami výrobnnej veľkosti a žiadateľ má k dispozícii údaje o vyhovujúcej stálosti najmenej troch mesiacov a zaručí sa, že tieto štúdie budú dokončené. Údaje bezodkladne poskytnú príslušným orgánom, ak sa na konci povoleného času použiteľnosti nebudú zhodovať so špecifikáciami alebo potenciálne nebudú v zhode so špecifikáciami (predloží sa návrh ďalšieho postupu).

36. Zmena tvaru alebo rozmerov obalu alebo uzáveru

a) Sterilné liekové formy a biologické lieky Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IB

b) Ostatné liekové formy Podmienky: 1, 2, 3 IA

Podmienky: V kvalitatívnom alebo kvantitatívnom zložení obalu nenastane žiadna zmena. Zmena sa netýka základnej časti obalového materiálu, ktorý ovplyvňuje prepravu, používanie, bezpečnosť alebo stálosť hotového výrobku. V prípade zmeny vo voľnom priestore (horný priestor) alebo zmeny v pomere povrch/objem, štúdie stálosti v súlade s príslušnými metodickými pokynmi boli začaté aspoň s dvoma šaržami pilotnej veľkosti alebo šaržami výrobnnej veľkosti (troma pri biologických liekoch) a žiadateľ má k dispozícii údaje o vyhovujúcej stálosti najmenej počas troch mesiacov (šesť mesiacov pri biologických liekoch). Zabezpečí sa záruka, že tieto štúdie budú dokončené a že údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom, ak sa na konci povoleného času použiteľnosti nebudú zhodovať so špecifikáciami alebo potenciálne nebudú v zhode so špecifikáciami (predloží sa návrh ďalšieho postupu).

37. Zmena špecifikácie hotového výrobku

a) Sprísnenie limitov špecifikácie Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

Podmienky: 2, 3 IB

b) Pridanie nového parametra skúšky Podmienky: 2, 4, 5 IB

Podmienky: Zmena nie je výsledkom záväzku z predchádzajúcich hodnotení za účelom revízie limitov špecifikácie (napr. vykonanej počas postupu pre žiadosť o povolenie na uvedenie na trh alebo postupu zmeny typu II). Zmena by nemala nastať v dôsledku neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby. Každá zmena bude v rozsahu aktuálnych a povolených limitov. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom. Postup skúšania sa nevzťahuje

na biologickú účinnú látku alebo biologickú pomocnú látku obsiahnutú v lieku.

38. Zmena postupu skúšania hotového výrobku

a) Menej významná zmena v schválenom postupe skúšania Podmienky: 1, 2, 3, 4, 5 (pozri nižšie) IA

b) Menej významná zmena v schválenom postupe skúšania pre biologickú účinnú látku alebo biologickú pomocnú látku Podmienky: 1, 2, 3, 4 IB

c) Ostatné zmeny v postupe skúšania vrátane nahradenia alebo pridania postupu skúšania Podmienky: 2, 3, 4, 5 IB

Podmienky: Metóda analýzy zostane nezmenená (napr. zmena dĺžky kolóny alebo teploty, ale nie odlišný druh kolóny alebo metódy). Vhodné štúdie validácie (opakovanej validácie) sa vykonajú v súlade s príslušnými metodickými pokynmi. Výsledky validácie metódy preukážu, že nový postup skúšania je prinajmenšom rovnocenný s pôvodným postupom. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom. Postup skúšania sa nevzťahuje na biologickú účinnú látku alebo biologickú pomocnú látku obsiahnutú v lieku.

39. Zmena v ryhovaní, reliéfoch a iných značkách (s výnimkou deliacej čiary na delenie deliteľných tablet) na tabletách alebo v nápisoch na kapsulách vrátane pridania alebo zmeny potlačovej farby použitej na označovanie liekov. IA

Podmienky: Špecifikácia prepúšťania hotového výrobku do obehu a času skladovania sa nezmenia (okrem špecifikácií vzhľadu). Každá nová potlačová farba musí spĺňať platnú príslušnú farmaceutické právne predpisy.

40. Zmena rozmerov tablet, kapsúl, čapíkov alebo vaginálnych globúl bez zmeny v kvantitatívnom zložení a v priemernej hmotnosti.

a) Liekové formy, ktoré sú gastrorezistantné, s modifikovaným alebo predĺženým uvoľňovaním a sú ryhované Podmienky: 1, 2 (pozri nižšie) IB

b) Všetky ostatné tablety, kapsule, čapíky a vaginálne globule Podmienky: 1, 2 IA

Podmienky: Profil disolúcie výrobku v novom tvare je porovnateľný s profilom pôvodného výrobku. Pri rastlinných liekoch, pri ktorých skúšanie disolúcie nie je možné, je čas rozpadu nového výrobku porovnateľný s pôvodnou hodnotou. Špecifikácie pre prepúšťanie do obehu a čas skladovania výrobku sa nezmenia (okrem rozmerov).

41. Zmena veľkosti balenia hotového výrobku

a) Zmena počtu jednotiek (napr. tablet, ampuliek, atď.) v balení

1. Zmena v rámci rozsahu aktuálne povolených veľkostí balení Podmienky: 1, 2 (pozri nižšie) IA

2. Zmena mimo rámec aktuálne povolených veľkostí balení Podmienky: 1, 2 IB

b) Zmena hmotnosti obsahu/objemu neparenterálnych viacdávkových liekov Podmienky: 1, 2 IB

Podmienky: Nová veľkosť balenia by sa mala zhodovať s dávkovaním a trvaním liečby, ktorá je povolená v súhrne charakteristických vlastností výrobku. Materiál pre vnútorný obal zostane nezmenený.

42. Zmena v:

a) skladovateľnosti hotového výrobku

1. Zabaleného na predaj Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IB

2. Po prvom otvorení Podmienky: 1, 2 IB

3. Po rozriedení výrobku alebo rekonštitúcii Podmienky: 1, 2 IB

b) podmienky skladovanie hotového výrobku alebo rozriedeného výrobku/rekonštituovaného výrobku Podmienky: 1, 2, 4 IB

Podmienky: Štúdie stálosti sa vykonali v súlade s aktuálne schváleným protokolom. Štúdie musia preukázať, že dohodnuté príslušné špecifikácie sú stále splnené. Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby alebo v dôsledku obáv o stálosť. Skladovateľnosť nepresiahne čas piatich rokov. Výrobok nie je biologickým liekom.

43. Pridanie, nahradenie alebo vynechanie odmerky alebo zariadenia na podanie lieku, ktoré nie je neoddeliteľnou súčasťou vnútorného obalu (s výnimkou inhalačnej komory pre aerosólové dávkovače)

a) Lieky na humánne použitie

1. Pridanie alebo nahradenie Podmienky: 1, 2 (pozri nižšie) IA

2. Vynechanie Podmienky: 3 IB

b) Veterinárne lieky Podmienky: 1, 2 IB

Podmienky: Navrhované odmerky musia presne dodať požadovanú dávku pre predmetný výrobok v súlade so schváleným dávkovaním a výsledky štúdií v tejto oblasti by mali byť k dispozícii. Nové zariadenie je kompatibilné s liekom. Liek možno stále presne dodať.

44. Zmena v špecifikácii odmerky alebo zariadenia na podávanie pre veterinárne lieky

a) Sprísnenie limitov špecifikácie Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

Podmienky: 2, 3 IB

b) Pridanie nového parametra skúšania Podmienky: 2, 4 IB

Podmienky: Zmena nie je výsledkom záväzku z predchádzajúcich hodnotení za účelom revízie limitov špecifikácie (napr. vykonanej počas postupu pre žiadosť o povolenie na uvedenie na trh alebo postupu zmeny typu II). Zmena by nemala nastať v dôsledku neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby. Každá zmena bude v rozsahu aktuálnych a povolených limitov. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom.

45. Zmena v postupe skúšania odmeriek a zariadenia na podávanie pre veterinárne lieky

a) Menej významná zmena v schválenom postupe skúšania Podmienky: 1, 2, 3 (pozri nižšie) IA

b) Ostatné zmeny v postupe skúšania vrátane nahradenia postupu skúšania novým postupom skúšania Podmienky: 2, 3, 4 IB

Podmienky: Dokáže sa, že nový alebo aktualizovaný postup je prinajmenšom rovnocenný s pôvodným postupom skúšania. Vhodné štúdie validácie (opakovanej validácie) sa vykonajú v súlade s príslušnými metodickými pokynmi. Výsledky validácie metódy preukážu, že nový postup skúšania je prinajmenšom rovnocenný s pôvodným postupom. Nová metóda skúšania sa nebude týkať neobvyklej neštandardnej techniky alebo štandardnej techniky použitej nezvyčajným spôsobom

46. Zmena v súhrne charakteristických vlastností výrobku podstatou podobného

lieku po rozhodnutí Komisie s odvolaním sa na pôvodný liek v súlade s článkom 30 smernice 2001/83/ES alebo článkom 34 smernice 2001/82/ES. IB

Podmienky: Navrhovaný súhrn charakteristických vlastností výrobku sa v daných oddieloch zhoduje so súhrnom priloženým k rozhodnutiu Komisie s odvolaním sa na pôvodný výrobok. Žiadosť sa predloží do 90 dní po uverejnení rozhodnutia Komisie.

PRÍLOHA II

ZMENY V POVOLENÍ NA UVEDENIE NA TRH VYŽADUJÚCE PODANIE ŽIADOSTI O ROZŠÍRENIE V SÚLADE S ČLÁNKOM 2

Tieto zmeny, vymenované ďalej v texte, sa považujú za žiadosť o "rozšírenie", na ktorú sa vzťahuje článok 2.

Rozšírenie alebo upravenie existujúceho povolenia na uvedenie na trh musia udeliť príslušné orgány.

Názov lieku pre "rozšírenie" je ten istý, ako sa uvádza v aktuálnom povolení na uvedenie lieku na trh.

Komisia po porade s členskými štátmi, agentúrou a zainteresovanými stranami vypracuje a vydá podrobné usmernenie k predkladanej dokumentácii.

Zmeny vyžadujúce si žiadosť o rozšírenie

1. Zmeny účinnej(ých) látky(ok):

i) nahradenie účinnej(ých) látky(ok) soľou, esterovým komplexom alebo iným derivátom (s rovnakou terapeutickou frakciou), ak sa charakteristiky účinnosti/bezpečnosti významne nelíšia;

ii) nahradenie účinnej látky iným izomérom, zmesou iných izomérov alebo nahradenie zmesi izolovaným izomérom

(napríklad racemickej zmesi jedným enantiomérom), ak sa charakteristiky účinnosti/bezpečnosti významne nelíšia;

iii) nahradenie biologickej látky alebo výrobku získaného prostredníctvom biotechnológie inou látkou alebo výrobkom s rozdielnou molekulárnou štruktúrou; modifikácia vektora použitého na produkciu antigénu alebo východiskového materiálu vrátane banky materských buniek pochádzajúcich z iného zdroja, ak sa vlastnosti účinnosti/bezpečnosti významne nelíšia;

iv) nový ligand alebo mechanizmus väzby v prípade rádioaktívnych liekov;

v) zmena extrakčného rozpúšťadla alebo zmena podielu rastlinnej látky k rastlinnému prípravku, ak sa vlastnosti účinnosti/bezpečnosti významne nelíšia.

2. Zmeny v dávkovaní (v sile), liekovej forme a ceste podania:

i) zmena v biologickej dostupnosti;

ii) zmena farmakokinetiky, napr. zmena rýchlosti uvoľňovania;

iii) zmena alebo prídanie nového dávkovania/účinnosti (aktivity);

iv) zmena alebo prídanie novej liekovej formy;

v) zmena alebo prídanie nového spôsobu podania[11].

3. Ostatné zmeny špecifické pre veterinárne lieky, ktoré sa podávajú zvieratám, z ktorých sa produkujú potraviny:

Zmena alebo prídanie cieľového živočíšneho druhu.

[1] Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

[2] Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 1.

[3] Ú. v. ES L 55, 11.3.1995, s. 7.

[4] Ú. v. ES L 159, 3.6.1998, s. 31.

[5] Ú. v. ES L 15, 17.1.1987, s. 38.

[6] Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 40.

[7] Ú. v. ES L 224, 18.8.1990, s. 1.

[8] Ú. v. ES L 268, 3.10.1998, s. 1.

[9] Ú. v. ES L 214, 24.8.1993, s. 1.

[10] Potraviny a zloženie potravín v súlade s nariadením (ES) č. 258/97 Európskeho parlamentu a Rady (Ú. v. ES L 43, 14.2.1997, s. 1), farbivá na použitie v potravinách v rámci pôsobnosti smernice Rady 94/36/ES (Ú. v. ES L 237, 10.9.1994, s. 13), potravinárske prídavné látky v rámci pôsobnosti smernice Rady 88/388/EHS (Ú. v. ES L 184, 15.7.1988, s. 61), extrakčné rozpúšťadlá v zmysle smernice Rady 88/344/EHS (Ú. v. ES L 157, 24.6.1988, s. 28), v znení smernice 92/115/EHS (Ú. v. ES L 409, 31.12.1992, s. 31) a potraviny a prísady do potravín odvodené od biotechnologického pokroku, ktorý bol do spracovania/výroby zavedený, sa nemusia oznamovať ako zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh.

[11] U parenterálneho podania je potrebné, aby sa rozlišovalo medzi intraarteriálnym, intravenóznym, intramuskulárnym, subkutánnym a inými spôsobmi podania. Pri očkovaní hydiny sa za rovnocenné spôsoby podania považujú respiračné, orálne a okulárne (nebulizácia) podanie.