

Uredba Komisije (ES) št. 1084/2003

z dne 3. junija 2003

o pregledu sprememb pogojev dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je izdal pristojni organ države članice

(Besedilo velja za EGP)

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI
JE -

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini [1], in zlasti člena 35(1) navedene Direktive,

ob upoštevanju Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v veterinarski medicini [2], in zlasti člena 39(1) navedene Direktive,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) V luči praktičnih izkušenj pri uporabi Uredbe Komisije (ES) št. 541/95 z dne 10. marca 1995 o pregledu sprememb pogojev odobritve za trženje, ki ga je izdal pristojni organ države članice [3], spremenjene z Uredbo (ES) št. 1146/98 [4], je primerno poenostaviti postopek za spreminjanje pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.

(2) Nekatere postopke iz Uredbe (ES) št. 541/95 bi bilo treba zato prilagoditi, vendar brez odstopanj od splošnih načel, ki so podlaga tem postopkom.

(3) Zaradi sprejetja Direktiv 2001/82/ES in 2001/83/ES, ki sta kodificirali zakonodajo Skupnosti na področju zdravil za uporabo v veterinarski medicini in zdravil za ljudi,

bi bilo treba ažurirati sklicevanja na določbe navedene zakonodaje.

(4) Ta uredba bi se morala še naprej uporabljati tudi za pregled vlog za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, izdanim na podlagi Direktive Sveta 87/22/EGS [5], razveljavljene z Direktivo 93/41/EGS [6].

(5) Ustrežno je zagotoviti poenostavljen in hiter postopek prigrasitev, ki omogoča uvedbo nekaterih manjših sprememb, ki ne vplivajo na odobreno kakovost, varnost ali učinkovitost izdelka, brez predhodnega vrednotenja s strani referenčne države članice. Za druge tipe manj pomembnih sprememb pa je od referenčne države članice treba še vedno zahtevati vrednotenje predložene dokumentacije.

(6) Kadar se postopek vrednotenja ohranja, naj referenčna država članica ovrednoti dokumentacijo v imenu vseh zadevnih držav članic, da bi se izognili podvajanju dela.

(7) Različne tipe manjših sprememb je treba razvrstiti glede na pogoje, ki jih je treba izpolniti za določitev postopka, po katerem se je treba ravnati; navesti je treba zlasti natančno opredelitev tipa manjše spremembe, za katero ni potrebno predhodno vrednotenje.

(8) Razjasniti je treba opredelitev "razširitve" dovoljenja za promet z zdravilom, čeprav naj bi bilo še vedno mogoče predložiti posebno, popolno vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z

zdravilom, ki je že odobreno, vendar pod drugim imenom in z drugačnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

(9) Ustrezno je, da se nacionalnim organom referenčne države članice dovoli skrajšanje roka za vrednotenje v nujnih primerih ali podaljšanje, če gre za večjo spremembo, ki ima za posledico pomembne spremembe.

(10) Razjasniti je treba časovni okvir za postopek, po katerem se je treba ravnati, kadar pristojni organ naloži nujne varnostne ukrepe.

(11) Uvesti je treba tudi dodatna pojasnila v zvezi s ponovnim pregledom povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo/vloženega lističa; vendar pa se postopki, določeni v tej uredbi, ne uporabljajo za spremembe označevanja ali navodila za uporabo/vloženega lističa, ki niso posledica sprememb povzetka glavnih značilnosti zdravila.

(12) Zaradi jasnosti je primerno nadomestiti Uredbo (ES) št. 541/95.

(13) Ukrepi, predvideni s to uredbo, so v skladu z mnenjem Stalnega odbora za zdravila za ljudi in Stalnega odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini
-

SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:

Člen 1

Vsebina

Ta uredba določa postopek za pregled prigrasitev in vlog za spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom, ki jih obravnava področje uporabe Direktive 87/22/EGS za promet z zdravili, za katera se uporabljajo postopki medsebojnega priznavanja iz členov 17, 18 in 28(4) Direktive 2001/83/ES ali členov 21, 22 in 32(4) Direktive 2001/82/ES, ter z zdravili,

za katera obstaja sklicevanje na postopke iz členov 32, 33 in 34 Direktive 2001/83/ES ali členov 36, 37 in 38 Direktive 2001/82/ES.

Člen 2

Področje uporabe

Ta uredba se ne uporablja za:

(a) razširitve dovoljenj za promet, ki izpolnjujejo pogoje iz Priloge II te uredbe;

(b) prenose dovoljenja za promet na novega imetnika;

(c) spremembe najvišjih dovoljenih mejnih vrednosti zaostankov, kakor so opredeljeni v členu 1(1)(b) Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 [7].

Razširitve iz točke (a) prvega odstavka se pregledajo v skladu s postopkom iz člena 17 Direktive 2001/83/ES in člena 21 Direktive 2001/82/ES.

Člen 3

Opredelitve pojmov

Za namene te uredbe se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

1. "Sprememba pogojev dovoljenja za promet" je:

(a) pri zdravilih za uporabo v humani medicini: sprememba vsebine dokumentov iz členov 8 do 12 Direktive 2001/83/ES;

(b) pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini: sprememba vsebine dokumentov iz členov 12 do 15 Direktive 2001/82/ES.

2. "Manjša sprememba" tipa IA ali tipa IB je sprememba iz seznama Priloge I, ki izpolnjuje pogoje, določene v tej Prilogi.

3. "Večja sprememba" tipa II je sprememba, ki je ni mogoče šteti za

manjšo spremembo ali za razširitev dovoljenja za promet.

4. "Referenčna država članica" je država članica, ki je za določeno zdravilo pripravila poročilo o oceni zdravila, ki je podlaga za postopke iz člena 1 ali, alternativno, država članica, ki jo je imetnik dovoljenja za promet glede tega izbral zato, da uporabi to uredbo.

5. "Nujni varnostni ukrep" je začasna sprememba podatkov o izdelku, zlasti glede ene ali več naslednjih postavk v povzetku glavnih značilnosti zdravila: indikacij, odmerjanja, kontraindikacij, opozoril, ciljnih vrst in karence zaradi novih podatkov, ki vplivajo na varno uporabo zdravila.

Člen 4

Postopek priglasitve manjših sprememb tipa IA

1. Za manjše spremembe tipa IA imetnik dovoljenja za promet (v nadaljnjem besedilu: imetnik) hkrati predloži pristojnim organom držav članic, kjer je zdravilo bilo odobreno, priglasitev, ki so ji priloženi:

(a) vsi potrebni dokumenti, vključno z dokumenti, ki so se spremenili kot posledica spremembe;

(b) seznam zadevnih držav članic in navedba referenčne države članice za obravnavano zdravilo;

(c) ustrezne pristojbine, določene v nacionalnih predpisih, ki se uporabljajo, v zadevnih državah članicah.

2. Priglasitev se nanaša samo na eno spremembo tipa IA. Kadar je pri posameznem dovoljenju za promet treba narediti več sprememb pogojev tipa IA, se predložijo ločene priglasitve za vsako posamezno zahtevano spremembo tipa IA;

vsaka taka priglasitev vključuje tudi sklic na druge priglasitve.

3. Z odstopanjem od odstavka 2, kadar ima sprememba dovoljenja za promet tipa IA za posledico posledične spremembe tipa IA, pa lahko skupna priglasitev zajema vse take spremembe. Skupna priglasitev vključuje opis povezave med temi posledičnimi spremembami tipa IA.

4. Kadar je zaradi spremembe posledično treba ponovno pregledati povzetek glavnih značilnosti izdelka, označevanje in navodilo za uporabo/vloženi listič, se to šteje kot del spremembe.

5. Če priglasitev izpolnjuje zahteve iz odstavkov 1 do 4, pristojni organ referenčne države članice v 14 dneh po prejemu priglasitve potrdi formalno popolnost priglasitve in ustrezno obvesti druge zadevne pristojne organe in imetnika.

Vsi zadevni pristojni organi po potrebi ažurirajo dovoljenje za promet, ki je bilo izdano na podlagi člena 6 Direktive 2001/83/ES ali člena 5 Direktive 2001/82/ES.

Člen 5

Postopek priglasitve manjših sprememb tipa IB

1. V zvezi z manjšimi spremembami tipa IB imetnik hkrati predloži pristojnim organom držav članic, kjer je bilo zdravilo odobreno, priglasitev, ki so ji priloženi:

(a) vsi potrebni dokumenti, vključno s tistimi, ki so se spremenili kot posledica spremembe;

(b) seznam zadevnih držav članic in navedba referenčne države članice za obravnavano zdravilo;

(c) ustrezne pristojbine, določene v nacionalnih predpisih, ki se uporabljajo, v zadevnih državah članicah.

2. Priglasitev se nanaša samo na eno spremembo tipa IB. Kadar je pri posameznem dovoljenju za promet treba narediti več sprememb tipa IB, se predložijo ločene priglasitve za vsako posamezno zahtevano spremembo tipa IB; vsaka posamezna priglasitev vključuje tudi sklic na druge priglasitve.

3. Z odstopanjem od odstavka 2, kadar ima sprememba dovoljenja za promet tipa IB za posledico posledične spremembe tipa IA ali tipa IB, pa lahko skupna priglasitev tipa IB zajema vse take posledične spremembe. Skupna priglasitev vključuje opis povezave med navedenimi posledičnimi spremembami tipa I.

4. Kadar je zaradi spremembe posledično treba ponovno pregledati povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo/vloženi listič, se to šteje kot del spremembe.

5. Če priglasitev izpolnjuje zahteve, določene v odstavkih 1 do 4, pristojni organ referenčne države članice potrdi prejem formalno popolne priglasitve in začne postopek iz odstavkov 6 do 11.

6. Če pristojni organ referenčne države članice v 30 dneh od datuma potrditve prejema veljavne priglasitve imetniku ne pošlje svojega mnenja, predpisanega v odstavku 8, se šteje, da so spremembo, ki je predmet priglasitve, sprejeli vsi pristojni organi zadevnih držav članic.

Pristojni organ referenčne države članice v ta namen obvesti druge pristojne organe zadevnih držav članic.

7. Po potrebi vsak zadevni pristojni organi ažurira dovoljenja za promet, ki so bila izdana na podlagi člena 6 Direktive 2001/83/ES ali člena 5 Direktive 2001/82/ES.

8. Kadar pristojni organ referenčne države članice meni, da priglasitve ne more sprejeti, o tem v roku iz odstavka 6,

obvesti imetnika, ki je vložil priglasitev, in navede razloge za svoje mnenje.

9. V 30 dneh po prejemu mnenja iz odstavka 8 lahko imetnik dopolni priglasitev in tako upošteva razloge, navedene v mnenju. V tem primeru se za dopolnjeno priglasitev uporabljajo določbe odstavkov 6 in 7.

10. Če imetnik priglasitve ne dopolni, se šteje, da je priglasitev zavržena. Pristojni organ referenčne države članice o tem nemudoma ustrezno obvesti imetnika in druge zadevne pristojne organe.

11. V 10 dneh od posredovanja podatkov iz odstavka 10 lahko pristojni organi zadevnih držav članic ali imetnik zadevo naslovijo na Agencijo zaradi uporabe člena 35(2) Direktive 2001/83/ES ali člena 39(2) Direktive 2001/82/ES.

Člen 6

Postopek odobritve večjih sprememb tipa II

1. Za večje spremembe tipa II imetnik hkrati pristojnim organom držav članic, kjer je bilo zdravilo odobreno, vloži vlogo, ki so ji priloženi:

(a) ustrezni podrobni podatki in dokumentacija iz členov 8 do 12 Direktive 2001/83/ES ali členov 12 do 15 Direktive 2001/82/ES;

(b) podatki, ki upravičujejo zaprošeno spremembo;

(c) vsi dokumenti, ki se spremenijo kot posledica vloge;

(d) dodatek ali dopolnilo obstoječih strokovnih poročil/pregledov/povzetkov, ki upoštevajo zaprošeno spremembo;

(e) seznam zadevnih držav članic, ki jih zadeva vloga za večjo spremembo tipa II, in navedba referenčne države članice za obravnavano zdravilo;

(f) ustrezne pristojbine, določene v nacionalnih predpisih, ki se uporabljajo, v zadevnih državah članicah.

2. Vloga se nanaša samo na eno spremembo tipa II. Kadar je pri posameznem dovoljenju za promet potrebnih več sprememb tipa II, se vložijo ločene vloge za vsako posamezno zahtevano spremembo; vsaka posamezna vloga vključuje tudi sklic na druge vloge.

3. Z odstopanjem od odstavka 2, kadar ima sprememba tipa II za posledico druge posledične spremembe, pa lahko skupna vloga zajema vse take posledične spremembe. Skupna vloga vključuje opis povezave med navedenimi posledičnimi spremembami.

4. Kadar je zaradi spremembe posledično treba ponovno pregledati povzetek glavnih značilnosti izdelka, označevanje in navodilo za uporabo/vloženi listič, se to šteje za del spremembe.

5. Če vloga izpolnjuje zahteve iz odstavkov 1 do 4, pristojni organi zadevnih držav članic o prejemu veljavne vloge nemudoma obvestijo pristojni organ referenčnih držav članic.

6. Pristojni organ referenčne države članice obvesti druge pristojne organe zadevnih držav članic in imetnika o začetku postopka iz odstavkov 7 do 13.

7. Pristojni organ referenčne države članice v 60 dneh od začetka postopka pripravi poročilo o oceni in osnutek odločbe, ki ju naslovi na druge zadevne pristojne organe.

Ta rok se lahko skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj.

Ta rok se lahko podaljša na 90 dni za spremembe, ki zadevajo spremembe ali dodatke terapevtskih indikacij.

Ta rok se podaljša na 90 dni za spremembe v zvezi s spremembo ali dodatkom ciljnih vrst živali, ki niso namenjene prehrani ljudi.

8. V rokih, določenih v odstavku 7, pristojni organ referenčne države članice lahko zaprosi imetnika, da predloži dodatne podatke v časovnem roku, ki ga določi pristojni organ. Postopek se začasno ustavi do predložitve dodatnih podatkov. V tem primeru se roki iz odstavka 7 lahko podaljšajo za nadaljnje obdobje, ki ga določi pristojni organ referenčne države članice.

Pristojni organ referenčne države članice obvesti druge zadevne pristojne organe.

9. V 30 dneh po prejemu osnutka odločbe in poročila o oceni, drugi pristojni organi zadevnih držav članic priznajo osnutek odločbe in o tem obvestijo pristojni organ referenčne države članice.

Pristojni organ referenčne države članice zaključi postopek in o tem takoj ustrezno obvesti druge zadevne pristojne organe in imetnika.

10. Vsak pristojni organ v skladu z osnutkom odločbe iz odstavka 9, po potrebi ažurira dovoljenje za promet, ki je bilo izdano na podlagi člena 6 Direktive 2001/83/ES ali člena 5 Direktive 2001/82/ES.

11. Odločbe o spremembah v zvezi z varnostnimi vprašanji morajo biti izvedene v časovnem okviru, za katerega se dogovorita pristojni organ referenčne države članice in imetnik v posvetovanju z drugimi pristojnimi organi zadevnih držav članic.

12. Če v roku, predpisanem v odstavku 9, medsebojno priznavanje osnutka odločbe pristojnega organa referenčne države članice s strani enega ali več pristojnih organov ni mogoče, se uporabi postopek iz

člena 35(2) Direktive 2001/83/ES ali člena 39(2) Direktive 2001/82/ES.

13. V 10 dneh od zaključka postopka, navedenega v odstavku 8, in kadar pristojni organi zadevnih držav članic menijo, da spremembe ni mogoče sprejeti, imetnik zaradi uporabe člena 35(2) Direktive 2001/83/ES ali člena 39(2) Direktive 2001/82/ES zadevo lahko naslovi na Agencijo.

Člen 7

Cepiva proti človeški gripi

1. V zvezi s spremembami pogojev za pridobitev dovoljenja za promet s cepivi proti človeški gripi se uporablja postopek iz odstavkov 2 do 5.

2. V 30 dneh od začetka postopka pristojni organ referenčne države članice pripravi poročilo o oceni na podlagi dokumentov o kakovosti, navedenih v modulu 3 Priloge I k Direktivi 2001/83/ES, ter osnutek odločbe, ki se naslovi na druge zadevne pristojne organe.

3. V roku, določenem v odstavku 2, pristojni organ referenčne države članice od imetnika lahko zahteva, da predloži dodatne podatke. Obvesti tudi druge pristojne organe zadevnih držav članic.

4. V 12 dneh po prejemu osnutka odločbe in poročila o oceni, drugi pristojni organi zadevnih držav članic priznajo osnutek odločbe in o tem obvestijo pristojni organ referenčne države članice.

5. Najpozneje v 12 dneh po izteku časovnega roka iz odstavka 4, imetnik na pristojni organ referenčne države članice in druge pristojne organe zadevnih držav članic naslovi klinične podatke in, kadar je to primerno, podatke o stabilnosti zdravila.

Pristojni organ referenčne države članice oceni te podatke in pripravi osnutek končne odločbe v 7 dneh po prejemu

podatkov. Drugi zadevni pristojni organi priznajo končni osnutek odločbe in v 7 dneh po prejemu osnutka končne odločbe sprejmejo odločbo v skladu s končnim osnutkom odločbe.

6. Če med postopkom iz odstavkov 2 do 5 pristojni organ sproži vprašanje javnega zdravja, za katerega sodi, da predstavlja oviro pri medsebojnem priznavanju odločbe, ki bo sprejeta, se uporabi postopek iz člena 35(2) Direktive 2001/83/ES.

Člen 8

Pandemične razmere glede človeških bolezni

Pri pandemičnih razmerah glede virusa človeške gripe, ki jih uradno prizna Svetovna zdravstvena organizacija ali Skupnost v okviru Odločbe št. 2119/98/ES Evropskega parlamenta in Sveta[8], pristojni organi lahko izjemoma in začasno štejejo spremembo pogojev dovoljenja za promet s cepivi proti človeški gripi za odobreno po prejemu vloge in pred zaključkom postopka iz člena 7. Vendar se lahko med tem postopkom predložijo popolni podatki o klinični varnosti in učinkovitosti.

Pri pandemičnih razmerah glede človeških bolezni, razen glede virusa človeške gripe, se lahko smiselno uporabita prvi odstavek in člen 7.

Člen 9

Nujni varnostni ukrepi

1. Če imetnik v primeru tveganja za zdravje ljudi ali živali sprejme nujne varnostne ukrepe, o tem nemudoma obvesti pristojne organe. Če pristojni organi ne nasprotujejo v 24 urah po prejetju tega obvestila, se šteje, da so nujni varnostni ukrepi sprejeti.

Nujni varnostni ukrepi se izvajajo v časovnem okviru, dogovorjenem s pristojnimi organi.

Ustrezna vloga za spremembo, ki odraža nujne varnostne ukrepe, se pristojnim organom predloži takoj in vsekakor najpozneje v 15 dneh po uvedbi nujnih varnostnih ukrepov, zaradi uporabe postopkov iz člena 6.

2. Kadar pristojni organi uvedejo nujne varnostne ukrepe za imetnika, mora ta obvezno predložiti vlogo za spremembo ob upoštevanju varnostnih ukrepov, ki so jih uvedli pristojni organi.

Nujni varnostni ukrepi morajo biti izvedeni v časovnem okviru, dogovorjenem s pristojnimi organi.

Ustrezna vloga za spremembo, ki odraža nujne varnostne ukrepe, vključno z ustrezno dokumentacijo v podporo spremembi, se zadevnim pristojnim organom predloži takoj in vsekakor najpozneje v 15 dneh po uvedbi nujnih varnostnih ukrepov, zaradi uporabe postopkov iz člena 6.

Ta odstavek ne vpliva na člen 36 Direktive 2001/83/ES in člen 40 Direktive 2001/82/ES.

Člen 10

Razveljavitev

Uredba (ES) št. 541/95 se razveljavi.

Sklicevanja na razveljavljeno uredbo pomenijo sklicevanja na to uredbo.

Člen 11

Ta uredba začne veljati dvajseti dan po objavi v Uradnem listu Evropske unije.

Uporablja se od 1. oktobra 2003.

Ta uredba je v celoti zavezujoča in se neposredno uporablja v vseh državah članicah.

V Bruslju, 3. junija 2003

Za Komisijo

Erkki Liikanen

Član Komisije

PRILOGA 1

SEZNAM IN POGOJI ZA MANJŠE SPREMEMBE (TIPA IA IN IB) DOVOLJENJA ZA PROMET, KAKOR JE NAVEDENO V ČLENIH 3 DO 5

Uvodne izjave

Naslovi sprememb se številčijo, podkategorije pa opišejo s črkami in številkami manjše velikosti. Pogoji, potrebni za navedeno spremembo, da sledi postopku za tip IA ali IB, so opisani za vsako podkategorijo in naštetih pod vsako spremembo.

Da se zajamejo morebitne druge spremembe, je hkrati treba predložiti vloge za vse posledične ali vzporedne spremembe, ki so lahko povezane z zaproseno spremembo, ter jasno opisati povezavo med temi spremembami.

Pri priglasitvah, ki vključujejo certifikat ustreznosti Evropske farmakopeje, in če se sprememba nanaša na dokumentacijo, predloženo zaradi certifikata, se dokumentacija, ki se zahteva za to spremembo, predloži Evropski direkciji za kakovost zdravil (EDQM). Če se certifikat ponovno pregleduje zaradi vrednotenja te spremembe, je treba vsa zadevna dovoljenja za promet ažurirati. V številnih primerih je to mogoče storiti s priglasitvijo tipa IA.

Biološko zdravilo je zdravilo, čigar zdravilna učinkovina je biološka snov. Biološka snov je snov, ki se izdeluje ali

ekstrahira iz biološkega vira, za opis lastnosti in določitev kakovosti pa potrebuje kombinacijo fizikalno-kemijsko-biološkega preskušanja, skupaj s postopkom izdelave in njegovo kontrolo.

Kot posledica se za biološka zdravila štejejo: imunološka zdravila in zdravila, izdelana iz človeške krvi in človeške plazme, kakor je opredeljeno v členih 1(4) in 1(10) Direktive 2001/83/ES; imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je opredeljeno v členu 1(7) Direktive 2001/82/ES; zdravila, ki spadajo v področje dela A priloge k Uredbi Sveta (EGS) št. 2309/93 [9]; zdravila za napredno terapijo, kakor je opredeljeno v delu IV Priloge I k Direktivi 2001/83/ES.

Sprememba v postopku izdelave neproteinske sestavine zaradi poznejše uvedbe biotehnološkega koraka se lahko izvede v skladu z določbami sprememb tipa I št. 15 ali št. 21, kakor je primerno. Ta specifična sprememba ne vpliva na druge spremembe iz seznama v tej prilogi, ki jih je mogoče uporabljati v tej posebni zvezi. Uvedba proteinske sestavine, pridobljene z biotehnološkim postopkom iz seznama v delu A priloge k Uredbi Sveta (EGS) št. 2309/93, v zdravilo, sodi v področje navedene uredbe. Uskladi se zakonodaja Skupnosti, ki se uporablja za posebne skupine izdelkov [10].

Pristojnih organov ni treba obveščati o ažurirani monografiji Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice, če se uskladitev z ažurirano monografijo uvede v roku 6 mesecev po objavi, sklic v dokumentaciji odobrenega zdravila pa se nanaša na "veljavno izdajo".

V tem dokumentu ima "postopek preskušanja" enak pomen kot "analizni postopek", "mejne vrednosti" pa enak pomen kot "meje sprejemljivosti".

Komisija bo v posvetovanju z državami članicami, Agencijo in zainteresiranimi strankami pripravila in izdala podrobna

navodila o dokumentaciji, ki jo je treba predložiti.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

1. Sprememba imena in/ali naslova imetnika dovoljenja za promet IA

Pogoji: Imetnik dovoljenja za promet ostaja ista pravna oseba.

2. Sprememba imena zdravila IB

Pogoji: Ne sme povzročati nobene zamenjave z imeni obstoječih zdravil ali mednarodnim nelastniškim imenom (INN).

3. Sprememba imena zdravilne učinkovine IA

Pogoji: Zdravilna učinkovina ostaja ista.

4. Sprememba imena in/ali naslova izdelovalca zdravilne učinkovine, kadar ni na voljo certifikata ustreznosti Evropske farmakopeje IA

Pogoji: Proizvodna enota ostane ista.

5. Sprememba imena in/ali naslova izdelovalca končnega izdelka IA

Pogoji: Proizvodna enota ostane ista.

6. Sprememba oznake ATC

(a) pri zdravilih za ljudi IA

Pogoji: Sprememba, ki sledi dodelitvi ali spremembi oznake ATC s strani WHO.

(b) Zdravila za uporabo v veterinarski medicini IA

Pogoji: Sprememba, ki sledi dodelitvi ali spremembi veterinarske oznake ATC.

7. Zamenjava ali dodatek proizvodne enote za del postopka ali celotni postopek izdelave končnega izdelka

(a) Sekundarno pakiranje za vse vrste farmacevtskih oblik Pogoji: 1, 2 (glej spodaj) IA

(b) Mesto primarnega pakiranja

1. Trdne farmacevtske oblike, npr. tablete in kapsule Pogoji: 1, 2, 3, 5 IA

2. Poltrdne ali tekoče farmacevtske oblike Pogoji: 1, 2, 3, 5 IB

3. Tekoče farmacevtske oblike (suspenzije, emulzije) Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5 IB

(c) Vsi ostali postopki izdelave razen sproščanja serije Pogoji: 1, 2, 4, 5 IB

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

Pogoji: 1. Zadovoljiv inšpekcijski pregled v zadnjih treh letih s strani inšpekcijske službe ene od več držav članic EGP ali države, kjer med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju (MRA) dobre proizvodne prakse (GMP). 2. Proizvodna enota z ustreznim dovoljenjem (za izdelavo zadevne farmacevtske oblike ali zdravila). 3. Zadevni izdelek ni sterilni izdelek. 4. Na voljo je validacijski program ali uspešno izvedena validacija izdelave v novi proizvodni enoti v skladu z veljavnim protokolom na vsaj treh proizvodnih serijah. 5. Zadevni izdelek ni biološko zdravilo.

8. Sprememba dogovorov o sproščanju serije in kontrolnem preskušanju kakovosti končnega izdelka

(a) Zamenjava ali dodatek proizvodne enote, kjer se izvaja kontrola/preskušanje serij Pogoji: 2, 3, 4 (glej spodaj) IA

(b) Zamenjava ali dodatek izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

1. Ki ne vključuje kontrole/preskušanja serij Pogoji: 1, 2 IA

2. Ki vključuje kontrolo/preskušanje serij Pogoji: 1, 2, 3, 4 IA

Pogoji: 1. Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serij, mora biti v EGP. 2. Proizvodna enota ima ustrezno dovoljenje. 3. Izdelek ni biološko zdravilo. 4. Prenos metode iz stare v novo proizvodno enoto ali v nov preskusni laboratorij se je uspešno zaključil.

9. Opustitev katere koli proizvodne enote (vključno s proizvodno enoto za zdravilno učinkovino, intermediat ali končni izdelek, z mestom pakiranja, izdelovalcem, odgovornim za sproščanje serij, mestom, kjer se izvaja kontrola serij) IA

Pogoji: Jih ni.

10. Manjša sprememba v postopku izdelave zdravilne učinkovine IB

Pogoji: 1. Kakovostni ali količinski profil nečistot ali fizikalno-kemijske lastnosti se ne spremenijo. 2. Zdravilna učinkovina ni biološka snov. 3. Sintezna pot ostaja ista, t.j. intermedii ostajajo isti. Pri zdravilih rastlinskega izvora ostajajo izvor, proizvodnja rastlinske snovi in pot izdelave enaki.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

11. Sprememba velikosti serije zdravilne učinkovine ali intermediiata

(a) Do 10-krat v primerjavi z začetno velikostjo serije, odobreno pri izdaji dovoljenja za promet Pogoji: 1, 2, 3, 4 (glej spodaj) IA

(b) Zmanjšanje velikosti serije Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5 IA

(c) Več kot 10-kratno v primerjavi z začetno velikostjo serije, odobrene pri izdaji dovoljenja za promet Pogoji: 1,2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Katere koli spremembe postopkov izdelave so samo tiste spremembe, ki so potrebne zaradi povečanja serije, npr. uporaba opreme druge velikosti. 2. Za predlagano velikost serije morajo biti na voljo rezultati vsaj dveh serij v skladu s specifikacijami. 3. Zdravilna učinkovina ni biološka snov. 4. Sprememba ne vpliva na ponovljivost postopka. 5. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali neustrezne stabilnosti.

12. Sprememba specifikacije zdravilne učinkovine ali vhodne snovi/intermediata/reagenta, uporabljenega v postopku izdelave zdravilne učinkovine

(a) Poostritev specifikacijskih mej Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

Pogoji: 2, 3 IB

(b) Dodatek novega preskusnega parametra v specifikaciji

1. Zdravilne učinkovine Pogoji: 2, 4, 5 IB

2. Vhodne snovi/intermediata/reagenta, uporabljenega v postopku izdelave zdravilne učinkovine Pogoji: 2, 4 IB

Pogoji: 1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopka za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v mejah trenutno odobrenih mejnih vrednosti. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način. 5. Zdravilna učinkovina ni biološka snov.

13. Sprememba v postopku preskušanja zdravilne učinkovine ali vhodne snovi,

intermediata, ali reagenta, uporabljenega v postopku izdelave zdravilne učinkovine

(a) Manjša sprememba že odobrenega postopka preskušanja Pogoji: 1, 2, 3, 5 (glej spodaj) IA

(b) Druge spremembe postopka preskušanja, vključno z zamenjavo ali dodatkom postopka preskušanja Pogoji: 2, 3, 4, 5 IB

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

Pogoji: 1. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba v dolžini kolone ali temperaturi, ne pa druga vrsta kolone ali metode); novih nečistot ni zaznati. 2. Izvedene so bile ustrezne (re-)validacijske študije v skladu z ustreznimi smernicami. 3. Rezultati validacije metode kažejo, da je nov postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način. 5. Zdravilna učinkovina, vhodna snov, intermediat ali reagent ni biološka snov.

14. Sprememba izdelovalca zdravilne učinkovine ali vhodne snovi/reagenta/intermediata v postopku izdelave zdravilne učinkovine, kadar certifikat ustreznosti Evropske farmakopeje ni na voljo.

(a) Sprememba proizvodne enote že odobrenega izdelovalca (zamenjava ali dodatek) Pogoji: 1, 2, 4 (glej spodaj) IB

(b) Nov izdelovalec (zamenjava ali dodatek) Pogoji: 1, 2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Specifikacije (vključno z medprocesnimi kontrolami, analiznimi metodami za vse snovi), metode priprave (vključno z velikostjo serije) in podrobna sintezna pot so enake že odobrenim. 2. Kadar se v postopku uporabljajo snovi

človeškega ali živalskega izvora, izdelovalec pa ne uporablja nobenega novega dobavitelja, za katerega se zahteva ocena virusne varnosti ali skladnosti z veljavnimi "Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za ljudi in uporabo v veterinarski medicini na najmanjšo možno mero". 3. Obstoječi ali nov izdelovalec zdravilne učinkovine ne uporablja glavne dokumentacije učinkovine. 4. Sprememba se ne nanaša na zdravilo, ki vsebuje biološko zdravilno učinkovino.

15. Predložitev novega ali dopolnjenega certifikata ustreznosti Evropske farmakopeje za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/reagent/intermediat v postopku izdelave zdravilne učinkovine

(a) Ki ga predloži trenutno odobreni izdelovalec Pogoji: 1, 2, 4 (glej spodaj) IA

(b) Ki ga predloži nov izdelovalec (zamenjava ali dodatek)

1. Sterilne snovi Pogoji: 1, 2, 3, 4 IB

2. Druge snovi Pogoji: 1, 2, 3, 4 IA

(c) Snov za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini na živalskih vrstah, dovzetnih za TSE Pogoji: 1, 2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije do izteka roka uporabnosti ostajajo enake. 2. Nespremenjene dodatne specifikacije (k Evropski farmakopeji) za nečistote in posebne zahteve za izdelek (npr. profili velikosti delcev, polimorfna oblika), če je to primerno. 3. Zdravilna učinkovina se preskuša neposredno pred uporabo, če v certifikatu ustreznosti Evropske farmakopeje ni vključeno obdobje za ponovno preskušanje, ali če podatki za obdobje do ponovnega preskušanja niso navedeni. 4. Postopek izdelave zdravilne učinkovine, vhodne snovi/reagenta/intermediata ne vključuje

uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere se zahtevajo podatki o oceni virusne varnosti.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

16. Predložitev novega ali dopolnjenega TSE certifikata ustreznosti Evropske farmakopeje za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/reagent/intermediat v postopku izdelave zdravilne učinkovine za trenutno odobrenega izdelovalca ali trenutno odobreni postopek izdelave

(a) Snov za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za uporabo na živalskih vrstah, dovzetnih za TSE Pogoji: Jih ni. IB

(b) Druge snovi Pogoji: Jih ni. IA

17. Sprememba:

(a) časa do ponovnega preskušanja zdravilne učinkovine Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IB

(b) Pogojev shranjevanja zdravilne učinkovine Pogoji: 1, 2 IB

Pogoji: 1. Opravljene so bile stabilnostne študije stabilnosti v skladu s trenutno odobrenim protokolom. Študije morajo pokazati, da izdelek še vedno ustreza odobrenim specifikacijam. 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali neustrezne stabilnosti. 3. Zdravilna učinkovina ni biološka snov.

18. Zamenjava pomožne snovi s primerljivo pomožno snovjo IB

Pogoji: 1. Enake funkcionalne lastnosti pomožne snovi. 2. Profil raztapljanja novega izdelka, ki se določi na najmanj dveh pilotnih serijah, je primerljiv s starim (ni pomembnih razlik glede primerljivosti, glej Prilogo II Navodil o biološki uporabnosti in bioekvivalenci; načela, vključena v to navodilo za zdravila za

ljudi, je še vedno treba upoštevati za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, če je ustrezno). Pri zdravilih rastlinskega izvora, kjer preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, je čas razpadnosti novega izdelka primerljiv s starim. 3. Katera koli nova pomožna snov ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katero se zahtevajo podatki o oceni virusne varnosti. Pri pomožnih snoveh za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporabljajo na živalskih vrstah, dovzetnih za TSE, je oceno tveganja opravil pristojni organ. 4. Sprememba se ne nanaša na zdravilo, ki vsebuje biološko zdravilno učinkovino. 5. Začele so se stabilnostne študije v skladu z ustreznimi smernicami na vsaj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelj pa ima na voljo zadovoljive podatke o vsaj trimesečni stabilnosti ter zagotovilo, da se bodo študije tudi dokončale. Če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti izven specifikacij ali potencialno izven specifikacij, bo o tem takoj obveščen pristojni organ (skupaj s predlaganimi ukrepi).

19. Sprememba specifikacije pomožne snovi

(a) Poostritev specifikacijskih mej Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

Pogoji: 2, 3 IB

(b) Dodatek novega preskusnega parametra v specifikaciji Pogoji: 2, 4, 5 IB

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

Pogoji: 1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopka za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3.

Katera koli sprememba mora biti v mejah trenutno odobrenih mejnih vrednosti. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način. 5. Sprememba se ne nanaša na adjuvans za cepiva ali biološko pomožno snov.

20. Sprememba postopka preskušanja pomožne snovi.

(a) Manjša sprememba že odobrenega postopka preskušanja Pogoji: 1, 2, 3, 5 (glej spodaj) IA

(b) Manjša sprememba že odobrenega postopka preskušanja biološke pomožne snovi Pogoji: 1, 2, 3 IB

(c) Druge spremembe postopka preskušanja, vključno z zamenjavo že odobrenega postopka preskušanja z novim postopkom preskušanja Pogoji: 2, 3, 4, 5 IB

Pogoji: 1. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba v dolžini kolone ali temperaturi, ne pa druga vrsta kolone ali metode); novih nečistot ni zaznati. 2. Izvedene so bile ustrezne (re-)validacijske študije v skladu z ustreznimi smernicami. 3. Rezultati validacije metode kažejo, da je nov postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način. 5. Snov ni biološka pomožna snov.

21. Predložitev novega ali dopolnjenega certifikata ustreznosti Evropski farmakopeji za pomožno snov

(a) ki ga predloži trenutno odobreni izdelovalec Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

(b) ki ga predloži novi izdelovalec (zamenjava ali dodatek)

1. Sterilne snovi Pogoji: 1, 2, 3 IB

2. Druge snovi Pogoji: 1, 2, 3 IA

(c) Snov za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za uporabo na živalskih vrstah, dovzetnih za TSE Pogoji: 1, 2, 3 IB

Pogoji: 1. Specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije do izteka roka uporabnosti ostajajo enake. 2. Nespremenjene dodatne specifikacije (k Evropski farmakopeji) za posebne zahteve za izdelek (npr. profili velikosti delcev, polimorfna oblika), če je to primerno. 3. Postopek izdelave pomožne snovi ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere se zahtevajo podatki o oceni virusne varnosti.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

22. Predložitev novega ali dopoljenega TSE certifikata ustreznosti Evropski farmakopeji za pomožno snov

(a) ki ga predloži trenutno odobreni izdelovalec ali novi izdelovalec (zamenjava ali dodatek) Pogoji: Jih ni. IA

(b) Snov za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini za uporabo na živalskih vrstah, dovzetnih za TSE Pogoji: Jih ni. IB

23. Sprememba izvora pomožne snovi ali reagenta iz tveganega glede TSE na rastlinsko ali sintetično snov

(a) Pomožna snov ali reagent, ki se uporablja pri izdelavi biološke zdravilne učinkovine ali izdelavi končnega izdelka, ki vsebuje biološko zdravilno učinkovino Pogoji: (glej spodaj) IB

(b) Drugi primeri Pogoji: (glej spodaj) IA

Pogoji: Specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije do izteka roka uporabnosti ostajajo enake.

24. Sprememba sinteze ali izkoristka sinteze nefarmakopejske pomožne snovi (če je opisana v dokumentaciji) IB

Pogoji: 1. Ni negativnega učinka na specifikacije; kakovostni ali količinski profil nečistot ali fizikalno-kemijske lastnosti se ne spremenijo. 2. Pomožna snov ni biološka snov.

25. Sprememba zaradi uskladitve z Evropsko farmakopejo ali nacionalno farmakopejo države članice

(a) Sprememba specifikacij(-e) predhodne snovi, ki je ni bilo v Evropski farmakopeji, zaradi uskladitve z Evropsko farmakopejo ali nacionalno farmakopejo države članice

1. Zdravilne učinkovine Pogoji: 1, 2 (glej spodaj) IB

2. Pomožne snovi Pogoji: 1, 2 IB

(b) Sprememba zaradi uskladitve z dopolnjeno ustrezno monografijo Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice

1. Zdravilne učinkovine Pogoji: 1, 2 IA

2. Pomožne snovi Pogoji: 1, 2 IA

Pogoji: 1. Sprememba je narejena izključno zaradi uskladitve s farmakopejo. 2. Specifikacije (dodatne k farmakopejskim) za posebne lastnosti zdravila (npr. profili velikosti delcev, polimorfna oblika) ostanejo nespremenjene, če je to primerno.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

26. Sprememba specifikacij stične ovojnine končnega izdelka

(a) Poostritev specifikacijskih mej Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

Pogoji: 2, 3 IB

(b) Dodatek novega preskusnega parametra
Pogoji: 2, 4 IB

Pogoji: 1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijski mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopka za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v mejah trenutno odobrenih mejnih vrednosti. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način.

27. Sprememba postopka preskušanja stične ovojnine končnega izdelka

(a) Manjša sprememba že odobrenega postopka preskušanja Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

(b) Druge spremembe postopka preskušanja, vključno z zamenjavo ali dodatkom postopka preskušanja Pogoji: 2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba v dolžini kolone ali temperaturi, ne pa druga vrsta kolone ali metode); 2. Izvedene so bile ustrezne (re-)validacijske študije v skladu z ustreznimi smernicami. 3. Rezultati validacije metode kažejo, da je nov postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način.

28. Sprememba materiala katerega koli dela (primarne) ovojnine, ki ni v stiku s formulacijo končnega izdelka (kot je barva dviznih zapork, barvni označevalni obročki na ampulah, sprememba ščitnika na igli (uporabljena druga plastika)) IA

Pogoji: Sprememba se ne nanaša na temeljno sestavino materiala ovojnine, kar vpliva na transport, uporabo, varnost ali stabilnost končnega izdelka.

29. Sprememba kakovostne in/ali količinske sestave materiala stične ovojnine

Poltrdne ali tekoče farmacevtske oblike
Pogoji: 1, 2, 3, 4 (glej spodaj) IB

(b) Vse ostale farmacevtske oblike Pogoji: 1, 2, 3, 4 IA

Pogoji: 1, 3, 4 IB

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

Pogoji: 1. Zadevni izdelek ni biološki ali sterilni izdelek. 2. Sprememba zadeva samo iste vrste ovojnine in materiala (npr. sprememba iz pretisnih omotov v pretisne omote). 3. Predlagani material za ovojnino mora biti glede svojih pomembnih lastnosti vsaj enakovreden že odobrenemu materialu. 4. Začele so se ustrezne stabilnostne študije v skladu z ustreznimi smernicami na vsaj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelj pa ima na voljo zadovoljive podatke o vsaj trimesečni stabilnosti. Dano je zagotovilo, da bodo študije končane in da bo v primeru podatkov ob koncu izteka odobrenega roka uporabnosti izven specifikacij ali potencialno izven specifikacij, o tem takoj obveščen pristojni organ (skupaj s predlaganimi ukrepi).

30. Sprememba (zamenjava, dodatek ali opustitev) dobavitelja sestavin ovojnine ali pripomočkov (če je naveden v dokumentaciji), pripomočki za razmik za odmerne inhalatorje niso vključeni.

(a) Opustitev dobavitelja Pogoji: 1 (glej spodaj) IA

(b) Zamenjava ali dodatek dobavitelja Pogoji: 1, 2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Ni opustitve sestavine ovojnine ali pripomočka. 2. Kakovostna ali količinska sestava sestavin ovojnine/pripomočka ostaja enaka. 3. Specifikacije in metode kontrole kakovosti so vsaj enakovredne. 4. Metoda in pogoji sterilizacije ostajajo enaki, če je to primerno.

31. Sprememba medprocesnih preskušanj ali meja sprejemljivosti, ki se uporabljajo med izdelavo izdelka

(a) Poostritev medprocesnih meja sprejemljivosti Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

Pogoji: 2, 3 IB

(b) Dodatek novih preskusov in meja sprejemljivosti Pogoji: 2, 4 IB

Pogoji: 1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopka za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali neustrezne stabilnosti. 3. Katera koli sprememba mora biti v mejah trenutno odobrenih meja sprejemljivosti. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način.

32. Sprememba velikosti serije končnega izdelka

(a) Do 10-krat v primerjavi z začetno velikostjo serije, odobreno pri izdaji dovoljenja Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5 (glej spodaj) IA

(b) Do 10-kratno zmanjšanje Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5, 6 IA

(c) Druge razmere Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

Pogoji: 1. Sprememba ne vpliva na ponovljivost in/ali konsistentnost izdelka. 2. Sprememba se nanaša samo na standardne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem in nesterilne tekoče oblike. 3. Katere koli spremembe proizvodnega postopka in/ali medprocesnih kontrol so samo spremembe, potrebne zaradi spremembe velikosti serije, npr. uporaba opreme druge velikosti. 4. Na voljo je program validacije ali validacija izdelave po obstoječem protokolu je bila uspešno izvedena na vsaj treh serijah predlagane nove velikosti serije v skladu z ustreznimi smernicami. 5. Sprememba se ne nanaša na zdravilo, ki vsebuje biološko zdravilno učinkovino. 6. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali neustrezne stabilnosti. 7. Začele so se ustrezne stabilnostne študije v skladu z ustreznimi smernicami, na vsaj eni pilotni ali industrijski seriji, predlagatelj pa ima na voljo zadovoljive podatke o vsaj trimesečni stabilnosti. Dano je zagotovilo, da bodo študije končane in da bo v primeru podatkov ob koncu izteka odobrenega roka uporabnosti izven specifikacij ali potencialno izven specifikacij, o tem takoj obveščen pristojni organ (skupaj s predlaganimi ukrepi).

33. Manjša sprememba v izdelavi končnega izdelka IB

Pogoji: 1. Celotni princip izdelave ostane enak. 2. Posledica novega postopka mora biti enak izdelek glede vseh vidikov kakovosti, varnosti in učinkovitosti. 3. Zdravilo ne vsebuje biološke zdravilne učinkovine. 4. Pri spremembi postopka sterilizacije gre samo za spremembo v standardni farmakopejski cikel. 5. Začele so se ustrezne stabilnostne študije v skladu z ustreznimi smernicami, na vsaj eni pilotni ali industrijski seriji, predlagatelj pa ima na voljo zadovoljive podatke o vsaj trimesečni stabilnosti. Dano je zagotovilo,

da bodo študije končane in da bo v primeru podatkov ob koncu izteka odobrenega roka uporabnosti izven specifikacij ali potencialno izven specifikacij, o tem takoj obveščen pristojni organ (skupaj s predlaganimi ukrepi).

34. Sprememba sistema barvanja ali sistema tvorbe okusa, uporabljenega v obstoječem končnem izdelku

(a) Zmanjšanje ali opustitev ene ali več sestavin

1. sistema barvanja Pogoji: 1, 2, 3, 4, 7 (glej spodaj) IA

2. sistema tvorbe okusa Pogoji: 1, 2, 3, 4, 7 IA

(b) Povečanje, dodatek ali zamenjava ene ali več sestavin

1. sistema barvanja Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

2. sistema tvorbe okusa Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Pogoji: 1. Ni spremembe v funkcionalnih lastnostih farmacevtske oblike, npr. času razpadnosti, profilu raztapljanja. 2. Kakršna koli manjša prilagoditev formulaciji zaradi ohranjanja skupne mase naj se izvede s pomožno snovjo, ki pri obstoječem končnem izdelku predstavlja največji del formulacije. 3. Specifikacija končnega izdelka se je samo dopolnila glede videza/vonja/barve/okusa in, če je primerno, se je opustil ali dodal preskus istovetnosti.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

4. Začele so se stabilnostne študije (tekoče in pospešene) v skladu z ustreznimi smernicami na vsaj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelj pa ima na voljo zadovoljive podatke o vsaj trimesečni stabilnosti ter zagotovilo, da bodo študije tudi dokončane. Če bodo podatki ob izteku

odobrenega roka uporabnosti izven specifikacij ali potencialno izven specifikacij, bo o tem takoj obveščen pristojni organ (skupaj s predlaganimi ukrepi). Po potrebi je treba opraviti tudi preskušanje fotostabilnosti. 5. Katere koli nove sestavine morajo biti v skladu z ustreznimi direktivami (npr. Direktivo Sveta 78/25/EGS (UL L 229, 15.8.1978, str. 63), kakor je bila spremenjena za barvila in Direktivo 88/388/EGS za snovi za izboljšanje okusa). 6. Katera koli nova sestavina ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere se zahteva presoja zaradi virusne varnosti ali skladnosti z obstoječimi Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za ljudi in uporabo v veterinarski medicini na najmanjšo možno mero. 7. Izključena so biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini za peroralno uporabo, za katera sta barvilo ali snov za izboljšanje okusa pomembna, ker jih ciljna živalska vrsta zaužije.

35. Sprememba mase obloge tablet ali praznih kapsul

(a) Peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem Pogoji: 1, 3, 4 (glej spodaj) IA

(b) Gastrorezistentne farmacevtske oblike s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem Pogoji: 1, 2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Profil raztapljanja novega izdelka, določen na najmanj dveh pilotnih serijah je primerljiv s starim. Pri zdravilih rastlinskega izvora, kjer preskušanje raztapljanja morda ni izvedljivo, pa je čas razpadnosti novega zdravila primerljiv s starim. 2. Obloga ni pomemben dejavnik za mehanizem sproščanja. 3. Specifikacija končnega izdelka je samo dopolnjena glede mase in dimenzij, če je to primerno. 4. Začele so se stabilnostne študije v skladu z ustreznimi smernicami na vsaj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelj pa ima na voljo zadovoljive

podatke o vsaj trimesečni stabilnosti ter zagotovilo, da bodo študije dokončane. Če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti izven specifikacij ali potencialno izven specifikacij, bo o tem takoj obveščen pristojni organ (skupaj s predlaganimi ukrepi).

36. Sprememba oblike ali dimenzij vsebnika ali sistema zapiranja

(a) Sterilne farmacevtske oblike in biološka zdravila Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IB

(b) Druge farmacevtske oblike Pogoji: 1, 2, 3 IA

Pogoji: 1. Ni spremembe v kakovostni ali količinski sestavi vsebnika. 2. Sprememba se ne nanaša na temeljno sestavino materiala ovojnine, kar vpliva na transport, uporabo, varnost ali stabilnost končnega izdelka. 3. Pri spremembi nadprostora ali spremembi razmerja površina/prostornina so se začele stabilnostne študije v skladu z ustreznimi smernicami na vsaj dveh pilotnih (treh za biološka zdravila) ali industrijskih serijah, predlagatelj pa ima na voljo zadovoljive podatke o vsaj trimesečni stabilnosti. Dano je zagotovilo, da bodo študije končane in da bo v primeru podatkov ob koncu izteka odobrenega roka uporabnosti izven specifikacij ali potencialno izven specifikacij, o tem takoj obveščen pristojni organ (skupaj s predlaganimi ukrepi).

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

37. Sprememba specifikacije končnega izdelka

(a) Poostritev specifikacijskih mej Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

Pogoji: 2, 3 IB

(b) Dodatek novega preskusnega parametra Pogoji: 2, 4, 5 IB

Pogoji: 1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopka za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v mejah trenutno odobrenih mejnih vrednosti. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način. 5. Postopek preskušanja se ne uporablja za biološko zdravilno učinkovino ali biološko pomožno snov v zdravilu.

38. Sprememba v postopku preskušanja končnega izdelka

(a) Manjša sprememba že odobrenega postopka preskušanja Pogoji: 1, 2, 3, 4, 5 (glej spodaj) IA

(b) Manjša sprememba že odobrenega postopka preskušanja biološke zdravilne učinkovine ali biološke pomožne snovi Pogoji: 1, 2, 3, 4 IB

(c) Druge spremembe postopka preskušanja, vključno z zamenjavo ali dodatkom postopka preskušanja Pogoji: 2, 3, 4, 5 IB

Pogoji: 1. Analizna metoda mora ostati enaka (npr. sprememba v dolžini kolone ali temperaturi, ne pa druga vrsta kolone ali metode); 2. Izvedene so bile ustrezne (re-)validacijske študije v skladu z ustreznimi smernicami. 3. Rezultati validacije metode kažejo, da je nov postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način. 5. Postopek preskušanja se ne uporablja za biološko zdravilno učinkovino ali biološko pomožno snov v zdravilu.

39. Sprememba ali dodatek natisov, izboklin ali drugih oznak (razen razdelilnih

zarezi) na tabletah ali tiska na kapsulah, vključno z zamenjavo, ali dodatkom črnih, ki se uporabljajo za označevanje izdelka
IA

Pogoji: 1. Specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije do izteka roka uporabnosti se (razen izgleda) niso spremenile. 2. Katero koli novo črnilo mora biti v skladu z ustrežno farmacevtsko zakonodajo.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

40. Sprememba dimenzij tablet, kapsul, svečk ali globul brez spremembe kakovostne ali količinske sestave ter povprečne mase

(a) Gastrorezistentne farmacevtske oblike s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem in tablete z zarezo Pogoji: 1, 2 (glej spodaj) IB

(b) Vse druge tablete, kapsule, svečke in globule Pogoji: 1, 2 IA

Pogoji: 1. Profil raztapljanja ponovno oblikovanega izdelka je primerljiv s starim. Pri zdravilih rastlinskega izvora, kjer preskušanje raztapljanja morda ni izvedljivo, pa je čas razpadnosti novega izdelka primerljiv s starim. 2. Specifikacije končnega izdelka za sproščanje serij in specifikacije do izteka roka uporabnosti se (razen dimenzij) niso spremenile.

41. Sprememba velikosti pakiranja končnega izdelka

(a) Sprememba števila enot (npr. tablet, ampul, itd.) v pakiranju

1. Sprememba v mejah trenutno odobrenih velikosti pakiranja Pogoji: 1, 2 (glej spodaj) IA

2. Sprememba izven mejah trenutno odobrenih velikosti pakiranja Pogoji: 1, 2 IB

(b) Sprememba v razmerju masa polnjenja/prostornina polnjenja neparenteralnih večodmernih izdelkov Pogoji: 1, 2 IB

Pogoji: 1. Nova velikost pakiranja mora biti skladna z odmerjanjem in trajanjem zdravljenja, kot je odobreno v povzetku glavnih značilnosti zdravila. 2. Material primarne ovojnine ostane enak.

42. Sprememba:

(a) roka uporabnosti končnega izdelka

1. pakiranega za prodajo Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IB

2. Po prvem odprtju Pogoji: 1, 2 IB

3. Po redčenju ali rekonstituciji Pogoji: 1, 2 IB

(b) pogoji shranjevanja končnega izdelka ali razredčenega/rekonstituiranega izdelka Pogoji: 1, 2, 4 IB

Pogoji: 1. So bile stabilnostne študije v skladu s trenutno odobrenim protokolom. Študije morajo pokazati, da so dogovorjene ustrezne specifikacije še vedno izpolnjene. 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali neustrezne stabilnosti. 3. Rok uporabnosti ni daljši od pet let. 4. Izdelek ni biološko zdravilo.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

43. Dodatek, zamenjava ali opustitev odmernega pripomočka ali pripomočka za aplikacijo, ki ni sestavni del primarne ovojnine (pripomočki za razmik za odmerne inhalatorje niso vključeni)

(a) Zdravila za ljudi

1. Dodatek ali zamenjava Pogoji: 1, 2 (glej spodaj) IA

2. Opustitev Pogoji: 3 IB

(b) Zdravila za uporabo v veterinarski medicini Pogoji: 1, 2 IB

Pogoji: 1. Predlagani odmerni pripomoček mora natančno odmerjati zahtevani odmerek zadevnega zdravila skladno z odobrenim odmerjanjem, rezultati teh študij pa morajo biti na voljo. 2. Novi pripomoček je kompatibilen z zdravilom. 3. Zdravilo je še vedno mogoče natančno odmerjati.

44. Sprememba specifikacije odmernega pripomočka ali pripomočka za aplikacijo zdravila za uporabo v veterinarski medicini

(a) Poostritev specifikacijskih mej Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

Pogoji: 2, 3 IB

(b) Dodatek novega preskusnega parametra Pogoji: 2, 4 IB

Pogoji: 1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopka za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v mejah trenutno odobrenih meja sprejemljivosti. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način.

45. Sprememba postopka preskušanja odmernega pripomočka ali pripomočka za aplikacijo zdravil za uporabo v veterinarski medicini

(a) Manjša sprememba že odobrenega postopka preskušanja Pogoji: 1, 2, 3 (glej spodaj) IA

(c) Druge spremembe postopka preskušanja, vključno z zamenjavo že

odobrenega postopka preskušanja z novim postopkom preskušanja Pogoji: 2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Pokaže se, da je novi ali dopolnjeni postopek vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja. 2. Izvedene so bile ustrezne (re-)validacijske študije v skladu z ustreznimi smernicami. 3. Rezultati validacije metode kažejo, da je novi postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

46. Sprememba povzetka glavnih značilnosti zdravila bistveno podobnega zdravila ob upoštevanju Odločbe Komisije glede sklicevanja za originalno zdravilo v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES ali členom 34 Direktive 2001/82/ES IB

Pogoji: 1. Predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila je v zadevnih delih enak povzetku v prilogi Odločbe Komisije o postopku sklicevanja na originalno zdravilo. 2. Vloga se predloži v 90 dneh po objavi odločbe Komisije.

PRILOGA II

SPREMEMBE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM, KI ZAHTEVAJO NOVO VLOGO, KAKOR JE NAVEDENO V ČLENU 2

Spodaj navedene spremembe se štejejo kot "razširitev" vloge, kakor je navedeno v členu 2.

Razširitev ali spremembo obstoječega dovoljenja za promet z zdravilom odobrijo pristojni organi.

Ime zdravila pri "razširitvi" je enako kot je pri obstoječem dovoljenju za promet z zdravilom.

Komisija bo v posvetovanju z državami članicami, Agencijo in zainteresiranimi strankami pripravila in izdala podrobna navodila o dokumentaciji, ki jo je treba predložiti.

Spremembe, ki zahtevajo novo vlogo za razširitev

1. Spremembe zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin

(i) zamenjava zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin z drugo(-imi) soli/estra kompleksa/derivata (z istim terapevtskim delom zdravilne učinkovine), pri čemer se lastnosti glede učinkovitosti/varnosti znatno ne razlikujejo;

(ii) zamenjava z drugo izomero, drugo zmesjo izomer, zamenjava zmesi z izolirano izomero (npr. racemata z eno samo enantiomero), kjer se lastnosti glede učinkovitosti/varnosti znatno ne razlikujejo;

(iii) zamenjava biološke snovi ali biotehnološkega produkta s snovjo/produktom z nekoliko drugačno molekulsko strukturo. Sprememba vektorja, ki se uporablja za pridobivanje antigena/izvornega materiala, vključno s spremembo izvora celične banke, kadar se lastnosti glede učinkovitosti/varnosti znatno ne razlikujejo;

(iv) novi ligand ali mehanizem vezave za radiofarmaceutski izdelek;

(v) sprememba ekstrakcijskega topila ali razmerja med rastlinsko drogo in pripravkom iz rastlinske droge, kadar se lastnosti glede učinkovitosti/varnosti znatno ne razlikujejo.

2. Spremembe jakosti, farmacevtske oblike in poti uporabe:

(i) sprememba biološke uporabnosti;

(ii) sprememba farmakokinetike, npr. sprememba hitrosti sproščanja;

(iii) sprememba ali dodatek nove jakosti/potence;

(iv) sprememba ali dodatek nove farmacevtske oblike;

(v) sprememba ali dodatek nove poti uporabe [11],

3. Druge spremembe, ki so specifične za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki se dajejo živalim, namenjenim prehrani ljudi:

sprememba ali dodatek ciljnih vrst.

[1] UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

[2] UL L 311, 28.11.2001, str. 1.

[3] UL L 55, 11.3.1995, str. 7.

[4] UL L 159, 3.6.1998, str. 31.

[5] UL L 15, 17.1.1987, str. 38.

[6] UL L 214, 24.8.1993, str. 40.

[7] UL L 224, 18.8.1990, str. 1.

[8] UL L 268, 3.10.1998, str. 1.

[9] UL L 214, 24.8.1993, str. 1.

[10] Za živila in sestavine živil skladne z Uredbo (ES) št. 258/97 Evropskega parlamenta in Sveta (UL L 43, 14.2.1997, str. 1), barvila za uporabo v živilih s področja Direktive Sveta 94/36/ES (UL L 237, 10.9.1994, str. 13), živilske aditive s področja Direktive Sveta 88/388/EGS (UL L 184, 15.7.1988, str. 61), ekstrakcijska topila v smislu Direktive Sveta 88/344/EGS (UL L 157, 24.6.1988, str.

28), kakor je bila nazadnje spremenjena z Direktivo 92/115/EGS (UL L 409, 31.12.1992, str. 31) in živila ali živilske sestavine, pridobljena s pomočjo biotehnološkega koraka, uvedene v izdelavo/proizvodnjo, se priglasitev v obliki spremembe dovoljenja za promet ne zahteva.

[11] Pri parenteralni uporabi je treba razlikovati med intraarterijskimi, intravenskimi, intramuskularnimi, subkutanimi in drugimi potmi. Za uporabo pri perutnini se šteje, da so respiratorna, peroralna in očesne (nebulizacija) poti cepljenja enakovredne poti uporabe.