

NARIADENIE KOMISIE (ES) č. 1085/2003

z 3. júna 2003

o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie na trh humánných liekov a veterinárnych liekov, ktoré patria do predmetu úpravy nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93

(Text s významom pre EHP)

KOMISIA EURÓPSKÝCH
SPOLOČENSTIEV,

so zreteľom na Zmluvu o založení
Európskeho spoločenstva,

so zreteľom na nariadenie Rady (EHS) č.
2309/93 z 22. júla 1993, na základe
ktorého sa stanovujú postupy spoločenstva
v oblasti povoľovania a kontroly liekov pre
použitie v humánnej a veterinárnej
medicíne a zriaďuje sa Európska agentúra
na hodnotenie liekov[1], zmeneného a
doplneného nariadením Komisie (ES) č.
649/98[2], a najmä na jeho článok 15 ods.
4 a článok 37 ods. 4,

keďže:

(1) na základe skúseností z praxe je
vhodné, aby sa pri uplatňovaní nariadenia
Komisie (ES) č. 542/95 z 10. marca 1995 o
preskúmaní zmien podmienok v povolení
na uvedenie na trh, ktoré patria do
predmetu úpravy nariadenia Rady (EHS) č.
2309/93[3], v znení nariadenia (ES) č.
1069/98[4], konanie o zmene podmienok v
povolení na uvedenie na trh zjednodušil;

(2) vzhľadom na technické prispôsobenie
prílohy I k smernici 2001/83/ES
Európskeho parlamentu a Rady zo 6.
novembra 2001, ktorým sa ustanovuje
zákoník spoločenstva o humánných
liekoch[5] je vhodné, aby sa v tomto
nariadení upravili ustanovenia, ktoré sa
týkajú zmien v oblasti referenčných spisov
o plazme a referenčných spisov o
vakcínových antigénoch;

(3) niektoré konania ustanovené v
nariadení (ES) č. 542/95 sa preto upravia,
ale bez toho, aby sa odklonili od
všeobecných zásad, na ktorých sú tieto
konania založené;

(4) je vhodné, aby sa zabezpečilo
zjednodušené a rýchle oznamovacie
konanie, aby sa bez predchádzajúceho
posúdenia Európskou agentúrou na
hodnotenie liekov (ďalej len "agentúra")
umožnilo zavedenie určitých menej
významných zmien, ktoré nemajú vplyv na
schválenú kvalitu, bezpečnosť alebo
účinnosť lieku. Pri ostatných typoch menej
významných zmien by sa však naďalej
malo vyžadovať, aby predložená
dokumentáciu vyhodnotila agentúra;

(5) rôzne druhy menej významných zmien
sa musia zatriediť na určenie konania,
podľa ktorého sa má postupovať; najmä je
potrebné, aby sa presne zadefinoval typ
menej významnej zmeny, pre ktorú sa
nevyžadovať predchádzajúce posúdenie;

(6) je potrebné, aby sa upresnil 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;

(7) je vhodné agentúre umožniť, aby v
súrných prípadoch skrátila lehotu na
hodnotenie, alebo ju predĺžila v prípade

významnej zmeny vyúsťujúcej do dôležitých zmien;

(8) je potrebné, aby sa zjednodušilo správne konanie o menej významných zmenách s ohľadom na úpravu povolení na uvedenie na trh tým, že sa Komisii umožní, aby tieto obnovenia uviedla súhrnne každých šesť mesiacov v jednom rozhodnutí;

(9) objasní sa časový rámec konania, podľa ktorého sa má postupovať po tom, ako Komisia uloží naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia;

(10) zavedú sa ďalšie doplňujúce upresnenia, ktoré sa týkajú revízie označovania etiketami, príbalového letáku/písomnej informácie priloženej k baleniu alebo súhrnu charakteristických vlastností výrobku; avšak postupy ustanovené v tomto nariadení sa nevzťahujú na zmeny v označovaní etiketami alebo na príbalové letáky/písomné informácie priložené k baleniu, ktoré nenastali v dôsledku zmien v súhrne charakteristických vlastností výrobku;

(11) v záujme jasnosti je vhodné, aby sa nariadenie (ES) č. 542/95 nahradilo;

(12) 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

1. Toto nariadenie ustanovuje konanie o preskúmaní žiadostí o zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh vydaných v súlade s nariadením (EHS) č. 2309/93.

2. Toto nariadenie sa uplatňuje tiež na preskúmanie zmien podmienok v referenčnom spise o plazme a referenčnom

spise o vakcínových antigénoch definovaných v prílohe I smernice 2001/83/ES.

Článok 2

Predmet úpravy

Toto nariadenie sa nevzťahuje na:

a) rozšírenia 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 vymedzené v článku 1 ods. 1 písm. b) nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90[6].

Rozšírenie uvedené v písmene a) prvého odseku, sa prehodnotí v súlade s postupmi, ktoré sú uvedené v článkoch 6 až 10 a v článkoch 28 až 32 nariadenia (EHS) č. 2309/93 pre humánne a veterinárne liečivá.

Článok 3

Pojmy

Na účely tohto nariadenia sa uplatňujú tieto pojmy:

1. "zmena podmienok v povolení na uvedenie na trh" znamená zmenu alebo doplnenie obsahu dokladov uvedených v článku 6 ods. 1 a 2 a článku 28 ods. 1 a 2 nariadenia (EHS) č. 2309/93 v tom stave, v akom boli v čase prijatia rozhodnutia o povolení na uvedenie na trh, v súlade s článkom 10 a článkom 32 nariadenia (EHS) č. 2309/93, alebo v akom sa nachádzali po schválení akýchkoľvek predchádzajúcich zmien;

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. "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 agentúre oznámenie a k nemu priloží

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

b) príslušný poplatok ustanovený v nariadení Rady (ES) č. 297/95[7].

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 splňa požiadavky uvedené v ods. 1 až 4, agentúra potvrdí platnosť tohto oznámenia do 14 dní po doručení oznámenia a v zmysle toho informuje držiteľa.

Agentúra, ak je to potrebné, rozmnoží a rozšíri zmenené alebo doplnené doklady, ktoré sú uvedené v článku 3 ods.1.

Ak je to potrebné a vychádzajúc z návrhu vyhotoveného agentúrou, každých šesť mesiacov Komisia upraví povolenie na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané v zmysle článku 10 alebo článku 32 nariadenia (EHS) č. 2309/93.

O aktualizácii povolenia na uvedenie na trh informuje držiteľa Komisia.

Register liekov spoločenstva, ktorý je ustanovený v článkoch 12 a 34 nariadenia (EHS) č. 2309/93 sa podľa potreby aktualizuje.

Článok 5

Oznamovacie konanie pri menej významných zmenách typu IB

1. Pri menej významných zmenách typu IB držiteľ predloží agentúre oznámenie, ku ktorému priloží:

a) všetky potrebné doklady preukazujúce, že podmienky ustanovené v prílohe I pre požadovanú zmenu sú splnené, vrátane všetkých dokladov zmenených alebo doplnených v dôsledku žiadosti;

b) príslušný poplatok ustanovený v nariadení Rady (ES) č. 297/95.

2. Oznámenie sa týka len jednej zmeny typu IB. Ak sa v jednom povolení na

uviedenie 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 oznámenie spĺňa požiadavky, ktoré sú uvedené v ods. 1 až 4, agentúra potvrdí doručenie platného oznámenia a začne konanie uvedené v ods. 6 až 11.

6. Ak agentúra nezašle držiteľovi svoje stanovisko, ktoré je ustanovené v ods. 8, do 30 dní odo dňa potvrdenia doručenia platného oznámenia, požadovaná zmena sa považuje za prijatú.

Agentúra v tomto zmysle upovedomí držiteľa.

Agentúra, ak je to vhodné, rozmnoží a rozšíri zmenené alebo doplnené doklady, ktoré sú uvedené v článku 3 ods. 1.

7. Ak je to potrebné a vychádzajúc z návrhu vyhotoveného agentúrou, každých šesť mesiacov Komisia upraví povolenie na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané podľa článku 10 alebo článku 32 nariadenia (EHS) č. 2309/93.

O aktualizovanom povolení na uvedenie na trh informuje držiteľa Komisia.

Register liekov spoločenstva, ktorý je ustanovený v článkoch 12 a 34 nariadenia

(EHS) č. 2309/93 sa podľa potreby aktualizuje.

8. Ak agentúra zastáva názor, že oznámenie nemôže byť prijaté, v lehote stanovenej v ods. 6 to oznámi držiteľovi, ktorý oznámenie podal a uvedie dôvody, na ktorých je stanovisko založené.

9. Do 30 dní odo dňa doručenia stanoviska, ktoré je uvedené v ods. 8, môže držiteľ 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 alebo nedoplní, oznámenie sa považuje za zamietnuté. Agentúra v tomto zmysle informuje držiteľa.

Článok 6

Povoľovacie konanie v prípade významných zmien typu II

1. Pri významných zmenách typu II držiteľ predloží agentúre žiadosť, ku ktorej priloží:

a) príslušné náležitosti a podklady uvedené v článku 3 ods. 1;

b) podporné údaje, ktoré sa týkajú požadovanej zmeny;

c) všetky doklady, ktoré boli zmenené alebo doplnené v dôsledku žiadosti;

d) dodatok alebo aktualizáciu existujúcich odborných správ/prehľadov/súhrnov na zohľadnenie požadovanej zmeny;

e) príslušný poplatok ustanovený v nariadení (ES) č. 297/95.

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, ktoré sú uvedené v odsek. 1 až 4, agentúra potvrdí doručenie platnej žiadosti a začne konanie, ktorý je uvedený v odsek. 6 až 11.

6. Príslušný výbor agentúry vydá svoje stanovisko do 60 dní odo dňa začatia konania.

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.

7. V rámci lehôt stanovených v ods. 6 môže príslušný výbor zaslať držiteľovi žiadosť o doplňujúce informácie v lehote, ktorý stanoví tento výbor. Konanie sa preruší až do poskytnutia týchto doplňujúcich informácií. V tomto prípade sa lehoty stanovené v ods. 6 predĺžia o ďalšiu lehotu, ktorú určí tento výbor.

8. V prípade, že príslušný výbor doručí svoje stanovisko, agentúra o tom bezodkladne upovedomí držiteľa a Komisiu a Komisii zašle, ak je to vhodné,

zmeny a doplnenia podmienok, ktoré sa vykonávajú v povolení na uvedenie na trh, pričom priloží dokumenty, ktoré sú uvedené v článku 9 ods. 3 a 31 ods. 3 nariadenia (ES) č. 2309/93.

9. Na stanovisko prijaté príslušným výborom sa vzťahuje článok 9 ods. 1 a 2 alebo článok 31 ods. 1 a 2 nariadenia (EHS) č. 2309/93.

10. Vychádzajúc z návrhu vyhotoveného agentúrou Komisia zmení a doplní, ak je to potrebné, povolenie na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané v zmysle článku 10 alebo článku 32 nariadenia (EHS) č. 2309/93.

Rozhodnutia týkajúce sa zmien o bezpečnosti sa zavedú v časovom rámci dohodnutom medzi Komisiou a držiteľom.

O zmenenom alebo doplnenom povolení na uvedenie na trh informuje držiteľa Komisia.

11. Register liekov spoločenstva, ktorý je ustanovený v článkoch 12 a 34 nariadenia (EHS) č. 2309/93 sa podľa potreby aktualizuje.

Článok 7

Humánne chrípkové vakcíny

1. Na zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh pre humánne chrípkové vakcíny sa vzťahuje postup, ktorý je uvedený v odsek. 2 až 6.

2. Agentúra vydá do 45 dní odo dňa doručenia platnej žiadosti svoje stanovisko k dokladom uvedeným v module 3 prílohy I smernice 2001/83/ES, ktoré sa vzťahujú na kvalitu, pričom ho založí na hodnotiacej správe.

3. V rámci lehoty stanovenej v odseku 2 môže agentúra od držiteľa požadovať, aby jej poskytol doplňujúce informácie.

4. Agentúra svoje stanovisko bezodkladne adresuje Komisii.

Komisia prijme rozhodnutie, ktorým upraví povolenie na uvedenie na trh, ktoré bolo vydané podľa článku 10 nariadenia (EHS) č. 2309/93.

Toto rozhodnutie sa vykoná pod podmienkou, že konečné stanovisko agentúry je v zmysle odseku 5 pozitívne.

O aktualizovanom povolení na uvedenie na trh informuje držiteľ a Komisia.

5. Klinické údaje a ak je to potrebné, údaje súvisiace so stálosťou lieku, adresuje držiteľ agentúre najneskôr 12 dní po uplynutí lehoty, ktorá je stanovená v ods. 1.

Agentúra tieto údaje vyhodnotí a vydá svoje konečné stanovisko do 10 dní od doručenia údajov, ktoré sú uvedené v prvom pododseku. Agentúra svoje konečné stanovisko adresuje Komisii a držiteľovi povolenia na uvedenie na trh do troch nasledujúcich dní.

6. Register liekov spoločenstva, ktorý je ustanovený v článku 12 a 34 nariadenia (EHS) č. 2309/93, sa podľa potreby aktualizuje.

Článok 8

Pandémia s ohľadom na ľudské ochorenia

V prípade pandémie vírusu humánnej chrípky, náležite uznanej Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo spoločenstvom v rámci rozhodnutia 2119/98/ES Európskeho parlamentu a Rady[8], môže Komisia 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 humánnych ochorení vírusu humánnej chrípky možno prvý odsek a článok 7 uplatňovať mutatis mutandis.

Článok 9

Naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia

1. Ak v prípade rizika hroziaceho zdraviu verejnosti alebo zvierat držiteľ prijme naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia, bezodkladne o tom informuje agentúru. Ak do 24 hodín po doručení tejto informácie nemá agentúra žiadne námietky, naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia sa považujú za prijaté.

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

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

2. Ak Komisia uloží držiteľovi naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia, držiteľ je povinný predložiť žiadosť o zmenu, ktorá zohľadňuje naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia uložené Komisiou.

Naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia sa vykonávajú v časovom rámci podľa dohody s agentúrou.

Na účely konania uvedeného v článku 6 sa zodpovedajúca žiadosť o zmenu, ktorá zohľadňuje naliehavé obmedzujúce bezpečnostné opatrenia, vrátane zodpovedajúcich dokladov

odôvodňujúcich zmenu, predloží agentúre bezodkladne a v každom prípade najneskôr do 15 dní po zavedení naliehavých obmedzujúcich bezpečnostných opatrení.

Prvý a druhý pododsek sa uplatňujú bez toho, aby boli dotknuté ustanovenia článkov 18 a 40 nariadenia (EHS) č. 2309/93.

Článok 10

Zrušenie

Nariadenie (ES) č. 542/95 sa zrušuje.

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

Článok 11

Toto nariadenie nadobúda účinnosť 20. deň po jeho uverejnení v Úradnom vestníku Európskej únie.

Uplatňuje sa od 1. októbra 2003. V prípade preskúmania žiadostí o zmeny podmienok v referenčných spisoch o plazme a v referenčných spisoch vakcínových antigénov sa toto nariadenie uplatňuje odo dňa účinnosti smernice Komisie, ktorou sa mení a dopĺňa príloha I k smernici 2001/83/ES.

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, podľa ktorých treba postupovať buď pri postupe typu IA alebo typu IB, sú načrtnuté pri každej podkategórii a vymenované pod každou zmenou.

Na zahrnutie akýchkoľvek ďalších zmien je potrebné predložiť v rovnaký čas žiadosti 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 osvedčenia o zhode s európskym liekopisom a ak sa zmena týka zložky 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 článku 1 ods. 4 a ods. 10 smernice 2001/83/ES v uvedenom poradí;

imunologické veterinárne liečivá podľa článku 1 ods. 7 smernice 2001/82/ES; lieky v pôsobnosti časti A prílohy k nariadeniu (EHS) č. 2309/93; liečivá 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[9].

Príslušným orgánom netreba oznamovať aktualizovanú monografiu európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu v prípade, že sa súlad s aktualizovanou monografiou zavedie do šiestich mesiacov od jej uverejnenia a v zložke povoleného liečiva 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 liečiv alebo s medzinárodne nechránenými názvami (INN). Kontrola EMEA vzhľadom na prijateľnosť nového názvu členskými štátmi by sa mala dokončiť pred podaním žiadosti o zmenu. Zmena sa netýka pridania názvu.

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) Humánne liečivá IA

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

b) Veterinárne liečivá IA

Podmienky: Zmena po vydaní alebo zmene a doplnení 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 výrobných praxe (SVP) medzi príslušnou krajinou a EÚ. Miesto výroby má povolenie (na výrobu liekovej formy alebo príslušného výrobku). Príslušný výrobok nie je sterilný. Existuje metóda validácie alebo validácia výroby na novom mieste výroby bola úspešne vykonaná podľa platného protokolu s tromi šaržami výrobných veľkosti. 5. Príslušný 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 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 liečiv 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 špecifikácií 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: 2, 3 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 nižšie) IA

b) Ostatné zmeny v postupe skúšania, vrátane nahradenia alebo pridania 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 vykonávajú 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

spongiformnej encefalopatie zvierat prostredníctvom humánnych a veterinárnych liečiv". Súčasný a nový výrobca účinnej látky nepoužíva Stály spis účinnej látky (Drug Master File). Zmena sa netýka liečiva 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 spongiformnú 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, polymorfna 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 TSE 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 liečiva určeného na použitie pre živočíšne druhy náchylné na TSE 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 vyúsťovať 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 TSE 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 pomocnej látky

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

b) Menej významná zmena v schválenom postupe skúšania biologickej 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 TSE 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 TSE Podmienky: Žiadne IB

23. Zmena zdroja pomocnej látky alebo činidla z materiálu rizikového na TSE 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 vykonávajú 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) Všetky ostatné liekové formy
Podmienky: 1, 2, 3, 4 IA

Podmienky: 1, 3, 4 IB

Podmienky: Príslušný 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 vhodné.

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 výrobnnej metóde a/alebo prebiehajúcej kontrole predstavujú len tie zmeny, ktoré si vyžiadala zmena veľkosti šarže, napr.

použitie zariadenia odlišnej veľkosti. Metóda validácie je dostupná, alebo validácia výroby bola úspešne prevedená podľa platného protokolu najmenej s tromi šaržami pri navrhovanej novej veľkosti šarže v súlade s príslušnými metodickými pokynmi. Netýka 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

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 použiteľnosti nebudú zhodovať so špecifikáciami alebo sa 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 78/25/EHS (Ú. v. ES L 229, 15.8.1978, s. 63), v znení neskorších predpisov pre farbivá a smernicou 88/388/EHS pre príchute). 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 spongiformnej encefalopatie zvierat prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov. Vylučujú sa biologické veterinárne lieky na orálne použitie, v ktorých je farbivo alebo príchuť 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 gastrorezistantné, 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 tabliet) 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 tabliet, 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. tabliet, 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 dodáť 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 špecifikácií 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 vykonávajú v súlade s príslušnými metodickými

pokynmi. Výsledky validácie metódy preukáza, 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, označovaní etiketami a v príbalovom letáku (písomnej informácie priloženej k baleniu) vyplývajúca z konečného stanoviska vydaného v rámci postupu odvolania sa v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES alebo s článkami 35 a 36 smernice 2001/82/ES IB

Podmienky: Zmena sa týka len zavedenia zmien v súhrne charakteristických vlastností výrobku, označovania etiketami a príbalového letáku (písomnej informácie priloženej k baleniu) na účely zohľadnenia vedeckého stanoviska vydaného v rámci odvolania sa v súlade s článkami 31 a 32 smernice 2001/83/ES alebo s článkami 35 a 36 smernice 2001/82/ES.

47. Vymazanie:

a) liekovej formy IA

b) sily IA

c) veľkosti(i) balenia IA

Podmienky: Prezentácia lieku po zmene musí byť prispôbena pokynom o dávkovaní a o dĺžke liečby uvedeným v súhrne charakteristických vlastností výrobku.

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 musí udeliť spoločenstvo.

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,

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[10].

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 214, 24.8.1993, s. 1.

[2] Ú. v. ES L 88, 24.3.1998, s. 7.

[3] Ú. v. ES L 55, 11.3.1995, s. 15.

[4] Ú. v. ES L 153, 27.5.1998, s. 11.

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

[6] Ú. v. ES L 224, 18.8.1990, s. 1

[7] Ú. v. ES L 35, 15.2.1995, s. 1.

[8] Ú. v. ES L 268, 3.10.1998, s. 1.

[9] 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/EHS (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 prvku, ktorý bol do spracovania/výroby zavedený, sa nemusia oznamovať ako zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh.

[10] Pri parenterálnom podaní 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) podania.