

## UREDBA KOMISIJE (ES) št. 1085/2003

z dne 3. junija 2003

**o pregledu sprememb dovoljenja za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, ki spadajo v področje Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93**

**(besedilo velja za EGP)**

KOMISIJA EVROPSKIH SKUPNOSTI  
JE -

ob upoštevanju Pogodbe o ustanovitvi Evropske skupnosti,

ob upoštevanju Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93 z dne 22. julija 1993, ki določa postopke Skupnosti za pridobitev dovoljenja za promet in nadzor zdravil za uporabo v humani medicini in veterini ter ustanovlja Evropsko agencijo za vrednotenje zdravil[1], kakor je bila spremenjena z Uredbo Komisije (ES) št. 649/98[2], in zlasti členov 15(4) in 37(4) Uredbe,

ob upoštevanju naslednjega:

(1) Ob upoštevanju praktičnih izkušenj pri uporabi Uredbe Komisije (ES) št. 542/95 z dne 10. marca 1995 o pregledu sprememb pogojev dovoljenja za promet, ki sodijo v okvir Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93[3], kakor je bila spremenjena z Uredbo (ES) št. 1069/98[4], je primerno poenostaviti postopek za spreminjanje dovoljenja za promet z zdravilom.

(2) Zaradi tehnične prilagoditve Priloge I k Direktivi 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. novembra 2001 o zakoniku Skupnosti o zdravilih za uporabo v humani medicini[5] je primerno v to uredbo uvesti določbe o spremembah v zvezi z glavnimi dosjeji plazme in glavnimi dosjeji virusnih antigenov.

(3) Nekatere postopke iz Uredbe (ES) št. 542/95 bi bilo treba prilagoditi, vendar

brez spreminjanja splošnih načel, ki so temelj teh postopkov.

(4) Primerno je zagotoviti poenostavljen in hiter postopek priglasitev, ki bo omogočal uvedbo nekaterih manjših sprememb, ki ne vplivajo na odobreno kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, brez predhodnega vrednotenja s strani Evropske agencije za vrednotenje zdravil (v nadaljnjem besedilu "Agencija"). Za druge tipe manjših sprememb pa se še vedno zahteva, da Agencija ovrednoti predloženo dokumentacijo.

(5) Različne tipe manjših sprememb je treba razvrstiti, da se določi postopek, po katerem se je treba ravnati; podati je zlasti treba natančno opredelitev tipa manjše spremembe, za katero predhodno vrednotenje ni potrebno.

(6) Razjasniti je treba opredelitev "spremembe" za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, čeprav bi bilo še vedno treba omogočiti predložitev posebne, popolne vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, ki je že odobreno, vendar pod drugim imenom in z drugačnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.

(7) Primerno je, da se Agenciji omogoči skrajšanje roka za vrednotenje v nujnih primerih ali podaljšanje v primeru večje spremembe, ki ima za posledico pomembne spremembe.

(8) Poenostaviti je treba upravne postopke za manjše spremembe v zvezi z

dopolnitvami dovoljenj za promet z zdravili, tako da se Komisiji omogoči, da navedene dopolnitve vsakih šest mesecev združi v enem samem sklepu.

(9) Razjasniti je treba časovni okvir za postopek, po katerem je treba ravnati, kadar Komisija naloži nujne varnostne ukrepe.

(10) Uvesti je treba tudi dodatna pojasnila v zvezi z ponovnim pregledom označevanja, navodila za uporabo/vloženega lističa ali povzetka glavnih značilnosti zdravila; vendar pa se postopki iz te uredbe ne morejo uporabljati za spremembe označevanja ali navodila za uporabo/vloženega lističa, ki niso posledica sprememb povzetka glavnih značilnosti zdravila.

(11) Zaradi jasnosti je primerno nadomestiti Uredbo (ES) št. 542/95.

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

**SPREJELA NASLEDNJO UREDBO:**

## Člen 1

### Vsebina

1. Ta uredba določa postopek za pregled vlog za spremembe dovoljenja za promet z zdravilom, odobrenega v skladu z Uredbo (EGS) št. 2309/93.

2. Ta uredba se uporablja tudi za pregled vlog za spremembe glavnega dosjeja plazme in glavnega dosjeja virusnih antigenov, kakor sta opredeljena v Prilogi I k Direktivi 2001/83/ES.

## Člen 2

### Področje uporabe

Ta uredba se ne uporablja za:

(a) spremembe, ki zahtevajo nove vloge za pridobitev dovoljenj za promet z zdravili, ki izpolnjujejo pogoje iz Priloge II k tej uredbi;

(b) prenose dovoljenja za promet z zdravilom na novega imetnika;

(c) spremembe mejnih vrednosti ostankov, kakor so opredeljene v členu 1(1)(b) Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90[6].

Sprememba, ki zahteva novo vlogo iz točke (a) prvega odstavka se vrednoti v skladu s postopki iz členov od 6 do 10 ali členov 28 do 32 Uredbe (EGS) št. 2309/93 za zdravila za uporabo v humani medicini.

## Člen 3

### Opredelitev pojmov

V tej uredbi se uporabljajo naslednje opredelitve pojmov:

1. "sprememba dovoljenja za promet z zdravilom" je sprememba vsebine dokumentov iz člena 6(1) in (2) ali člena 28(1) in (2) Uredbe (EGS) št. 2309/93, kakršni so bili v trenutku, ko je bila sprejeta odločba o dovoljenju za promet z zdravilom, v skladu s členom 10 ali členom 32 Uredbe, ali po odobritvi katerih koli predhodnih sprememb;

2. "manjša sprememba" tipa IA ali tipa IB je sprememba iz seznama v Prilogi I, ki izpolnjuje pogoje, določene v Prilogi;

3. "večja sprememba" tipa II je sprememba, ki je ni mogoče šteti za manjšo spremembo ali spremembo, ki zahteva novo vlogo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom;

4. "nujni varnostni ukrep" je začasna sprememba zaradi novih podatkov, ki vplivajo na varno uporabo zdravila, ter novih podatkov zlasti glede ene ali več naslednjih postavk v povzetku glavnih značilnosti zdravila: terapevtskih indikacij,

odmerjanja, kontraindikacij, opozoril, ciljnih vrst in karence.

#### Člen 4

Postopek priglasitve manjših sprememb tipa IA

1. Za manjše spremembe tipa IA imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (v nadaljnjem besedilu "imetnik"), Agenciji predloži priglasitev, ki jo spremljajo:

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

(b) ustrezna pristojbina, predvidena v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95[7].

2. Priglasitev se nanaša samo na eno spremembo tipa IA. Kadar je pri posameznem dovoljenju za promet z zdravilom treba narediti več sprememb 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 z zdravilom tipa IA za posledico posledične spremembe tipa IA, pa lahko skupna priglasitev zajema vse take posledične spremembe. Skupna priglasitev vključuje opis povezave med navedenimi posledičnimi spremembami tipa IA.

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

5. Če priglasitev izpolnjuje zahteve iz odstavkov od 1 do 4, Agencija v 14 dneh po prejemu priglasitve potrdi formalno popolnost te priglasitve in o tem ustrezno obvesti imetnika.

Kadar je to ustrezno, Agencija izda spremenjene dokumente iz člena 3(1).

Po potrebi Komisija na osnovi predloga, ki ga pripravi Agencija, vsakih šest mesecev dopolni dovoljenje za promet z zdravilom, odobreno na podlagi člena 10 ali člena 32 Uredbe (EGS) št. 2309/93.

Komisija imetnika obvesti o dopoljenem dovoljenju za promet z zdravilom.

Register zdravil Skupnosti, predviden v členih 12 in 34 Uredbe (EGS) št. 2309/93 se po potrebi posodablja.

#### Člen 5

Postopek priglasitve manjših sprememb tipa IB

1. Za manjše spremembe tipa IB imetnik Agenciji predloži priglasitev, ki jo spremljajo:

(a) vsi potrebni dokumenti, ki dokazujejo, da so za zahtevano spremembo izpolnjeni pogoji iz Priloge I, vključno z vsemi dokumenti, spremenjenimi zaradi vloge.

(b) ustrezna pristojbina, predvidena v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95.

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

3. Z odstopanjem od odstavka 2, kadar ima sprememba dovoljenja za promet z zdravilom 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 za del spremembe.

5. Če prigrasitev izpolnjuje zahteve iz odstavkov od 1 do 4, Agencija potrdi prejem formalno popolne prigrasitve in začne postopek iz odstavkov od 6 do 10.

6. Če v 30 dneh od datuma potrditve prejema formalno popolne prigrasitve Agencija imetniku ne posreduje svojega mnenja iz odstavka 8 se šteje, da je vložena sprememba odobrena.

Agencija o tem ustrezno obvesti imetnika.

Po potrebi Agencija izda spremenjene dokumente iz člena 3(1).

7. Po potrebi Komisija na osnovi predloga, ki ga pripravi Agencija, vsakih šest mesecev dopolni dovoljenje za promet z zdravilom, odobreno na podlagi člena 10 ali člena 32 Uredbe (EGS) št. 2309/93.

Komisija o dopolnjenem dovoljenju za promet z zdravilom obvesti imetnika.

Register zdravil v Skupnosti, predviden v členih 12 in 34 Uredbe (EGS) št. 2309/93 se po potrebi posodablja.

8. Kadar Agencija meni, da prigrasitve ne more odobriti, o tem v roku iz odstavka 6, obvesti imetnika, ki je vložil prigrasitev, in navede utemeljitve za svoje mnenje.

9. V 30 dneh po prejemu mnenja iz odstavka 8 lahko imetnik dopolni prigrasitev z obveznim upoštevanjem utemeljitev, navedenih v mnenju. V tem primeru se za dopolnjeno prigrasitev uporabljajo določbe odstavkov 6 in 7.

10. Če imetnik prigrasitve ne dopolni se šteje, da je prigrasitev zavržena. Agencija o tem ustrezno obvesti imetnika.

## Člen 6

Postopek odobritve večjih sprememb tipa II

1. Za večje spremembe tipa II imetnik Agenciji predloži vlogo, ki jo spremljajo:

(a) ustrezni podrobni podatki in podporna dokumentacija iz člena 3(1);

(b) podporni podatki v zvezi z vloženo spremembo;

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

(d) dodatek ali dopolnilo obstoječih ekspertnih poročil/pregledov/povzetkov, ki upošteva vloženo spremembo;

(b) ustrezna pristojbina, določena v Uredbi (ES) št. 297/95.

2. Vloga se nanaša samo na eno spremembo tipa II. Kadar je pri posameznem dovoljenju za promet z zdravilom potrebnih več sprememb tipa II, se predložijo 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 dovoljenja za promet z zdravilom 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 zdravila, označevanje in navodilo za uporabo/vloženi listič, se to šteje za del spremembe.

5. Če vloga izpolnjuje zahteve iz odstavkov od 1 do 4, Agencija potrdi prejem formalno popolne vloge in začne postopek iz odstavkov od 6 do 11.

6. Pristojni odbor Agencije poda svoje mnenje v 60 dneh od začetka postopka.

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

Ta rok se lahko podaljša na 90 dni zaradi sprememb v zvezi s spremembo ali dodatkom terapevtskih indikacij.

Ta rok se bo podaljšal na 90 dni zaradi sprememb v zvezi s spremembo ali dodatkom ciljnih vrst, ki niso namenjene za prehrano ljudi

7. V rokih, določenih v odstavku 6, pristojni odbor od imetnika lahko zahteva dodatne podatke v roku, ki ga odbor določi. Postopek se ustavi do predložitve dodatnih podatkov. V tem primeru se roki iz odstavka 6 lahko podaljšajo za nadaljnje obdobje, ki ga določi ta odbor.

8. Kadar pristojni odbor poda mnenje, Agencija takoj obvesti imetnika in Komisijo ter Komisiji pošlje, kadar je to primerno, spremembe dovoljenja za promet z zdravilom s spremnimi dokumenti iz členov 9(3) in 31(3) Uredbe (EGS) št. 2309/93.

9. Za mnenje, ki ga sprejme pristojni odbor, se uporabljajo člen 9(1) in (2) ali člen 31(1) in (2) Uredbe (EGS) št. 2309/93.

10. Komisija na osnovi predloga, ki ga pripravi Agencija, kadar je potrebno, spremeni dovoljenje za promet z zdravilom, odobreno na podlagi člena 10 ali člena 32 Uredbe (EGS) št. 2309/93.

Odločbe o spremembah v zvezi z varnostnimi vprašanji morajo biti uveljavljene v časovnem roku, dogovorjenem med Komisijo in imetnikom.

Komisija imetnika obvesti o dopolnjenem dovoljenju za promet z zdravilom.

11. Register zdravil v Skupnosti, predviden v členih 12 in 34 Uredbe (EGS) št. 2309/93, se po potrebi posodablja.

## Člen 7

### Cepiva proti človeški gripi

1. V zvezi s spremembami dovoljenja za promet s cepivi proti človeški gripi se uporablja postopek iz odstavkov od 2 do 6.

2. V 45 dneh po prejemu formalno popolne vloge, Agencija na podlagi poročila o oceni zdravila poda svoje mnenje glede dokumentov o kakovosti, navedenih v modulu 3 Priloge I k Direktivi 2001/83/ES.

3. V roku, določenem v odstavku 2, Agencija od imetnika lahko zahteva predložitev dodatnih podatkov.

4. Agencija svoje mnenje takoj posreduje Komisiji.

Komisija sprejme odločbo, ki dopolnjuje dovoljenje za promet z zdravilom, odobrenim na podlagi člena 10 Uredbe (EGS) št. 2309/93.

Ta odločba se izvaja pod pogojem, da je končno mnenje Agencije, kakor je predvideno v odstavku 5, ugodno.

Komisija imetnika obvesti o dopolnjenem dovoljenju za promet z zdravilom.

5. Imetnik Agenciji posreduje klinične podatke, in kadar je to primerno, podatke o stabilnosti zdravila, najpozneje 12 dni po izteku roka, določenega v odstavku 2.

Agencija te podatke oceni in poda svoje končno mnenje v 10 dneh po prejemu podatkov iz prvega odstavka. Agencija svoje končno mnenje posreduje Komisiji ter imetniku dovoljenja za promet z zdravilom v naslednjih treh dneh.

6. Register zdravil v Skupnosti, predviden v členu 12 Uredbe (EGS) št. 2309/93, se po potrebi posodablja.

## Člen 8

Pandemične razmere v zvezi s človeškimi boleznimi

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

Pri pandemičnih razmerah v zvezi s človeškimi boleznimi, ki jih ne povzroča virus človeške gripe, se lahko smiselno uporablja prvi odstavek in člen 7.

## Člen 9

Nujni varnostni ukrepi

1. Če v primeru tveganja za zdravje ljudi ali živali imetnik uvede nujne varnostne ukrepe, o tem takoj obvesti Agencijo. Če Agencija nima nobenih ugovorov v roku 24 ur po prejemu tega obvestila, se šteje, da so nujni varnostni ukrepi sprejeti.

Nujni varnostni ukrepi se izvajajo v časovnem roku, dogovorjenem z Agencijo.

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

2. Kadar Komisija uvede nujne varnostne ukrepe za imetnika, mora ta obvezno predložiti vlogo za spremembo ob upoštevanju varnostnih ukrepov, ki jih je Komisija uvedla.

Nujni varnostni ukrepi morajo biti uveljavljeni v časovnem roku, dogovorjenem z Agencijo.

Pri uporabi postopkov iz člena 6 se ustrezna vloga za spremembo, ki odraža nujne varnostne ukrepe, vključno z ustrežno dokumentacijo v podporo spremembi, Agenciji predloži takoj, v vsakem primeru pa najpozneje v 15 dneh po uvedbi nujnih varnostnih ukrepov.

Prvi in drugi pododstavek ne posegata v člena 18 in 40 Uredbe (EGS) št. 2309/93.

## Člen 10

Razveljavitev

Uredba (ES) št. 542/95 se razveljavi.

Sklicevanje na razveljavljeno uredbo se šteje kot sklicevanje na to uredbo.

## Člen 11

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

Uporablja se od 1. oktobra 2003. Kar zadeva presojo vlog za spremembe pogojev glavnih dosjejev plazme in glavnih dosjejev virusnih antigenov, pa se uredba uporablja od začetka veljavnosti Direktive Komisije, ki spreminja Prilogo I k Direktivi 2001/83/ES.

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 Z ZDRAVILOM, KAKOR SO NAVEDENE V ČLENIH OD 3 DO 5

#### Uvodne izjave

Naslovi sprememb se številčijo, podkategorije pa opišejo s pomanjšanimi črkami in številkami. Pogoji, potrebni za dano 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 vloženo spremembo, ter jasno opisati povezavo med temi spremembami.

Pri priglasitvah, ki vključujejo certifikat ustreznosti Evropski farmakopeji, in če se sprememba nanaša na dosje, predložen zaradi certifikata, je treba dokumentacijo, ki se zahteva za to spremembo, predložiti Evropski direktiji za kakovost zdravil (EDQM). Če se certifikat revidira zaradi vrednotenja te spremembe, je treba dopolniti vsa zadevna dovoljenja za promet z zdravilom. 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, in za opis lastnosti in določitev kakovosti 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 so opredeljena v odstavkih (4) ali (10) člena 1 Direktive 2001/83/ES;

imunološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor so opredeljena v členu 1(7) Direktive 2001/82/ES; zdravila, ki spadajo v področje dela A Priloge k Uredbi (EGS) št. 2309/93; zdravila za napredno terapijo, kakor so opredeljena v delu IV Priloge I k Direktivi 2001/83/ES.

Sprememba postopka izdelave neproteinske sestavine zaradi poznejše uvedbe biotehnoškega koraka se lahko izvede v skladu z določbami sprememb tipa I št. 15 ali št. 21, kakor je primerno. Ta posebna sprememba ne vpliva na druge spremembe, uvrščene na seznam v tej prilogi, ki jih je mogoče uporabljati v tej posebni zvezi. Uvedba proteinske sestavine, pridobljene z biotehnoškim postopkom, uvrščene na seznam v delu A Priloge k Uredbi Sveta (EGS) št. 2309/93, v zdravilo sodi v področje navedene uredbe. Zakonodajna Skupnost, ki se uporablja za posebne skupine izdelkov[9], se uskladi.

Pristojnih organov ni treba obveščati o dopolnjeni monografiji Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice, če se uskladitev z dopolnjeno monografijo uvede v roku šest mesecev po objavi, sklicevanje v dosjeju odobrenega zdravila pa se nanaša na "veljavno izdajo".

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

Komisija bo po 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 z zdravilom IA

Pogoji: Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ostaja ista pravna oseba.

2. Sprememba imena zdravila IB

Pogoji: 1. Ne sme povzročati zamenjave z imeni obstoječih zdravil ali mednarodnim nelastniškim imenom (INN). 2. EMEA mora preveriti sprejemljivost novega imena s strani držav članic pred predložitvijo vloge za spremembo. 3. Sprememba se ne nanaša na dodatek imena.

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 Evropski farmakopeji 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) Zdravila za uporabo v humani medicini 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 s strani WHO.

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 držav članic EGP ali države, kjer med zadevno državo in Evropsko unijo 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. Zadevno zdravilo ni sterilni izdelek. 4. Na voljo je validacijski program ali uspešno izvedena validacija izdelave vsaj treh proizvodnih serij v novi proizvodni enoti, v skladu z obstoječim protokolom. 5. Zadevno zdravilo 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 lociran v EGP. 2. Enota ima ustrezno dovoljenje. 3. Izdelek ni biološko zdravilo. 4. Prenos postopka iz stare na novo lokacijo 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 in 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 isti.

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, odobreno pri

izdaji dovoljenja za promet Pogoji: 1, 2, 3, 4 IB

Pogoji: 1. Kakršne 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/intermediiata/reagenta, uporabljene(-ga) v postopku izdelave zdravilne učinkovine

(a) Zoženje 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/intermediiata/reagenta, uporabljene(-ga) 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 postopkom za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v območju 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 postopka preskušanja zdravilne učinkovine ali vhodne snovi, intermediata, ali reagenta, uporabljene(-ga) 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. Analitska 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 predhodnemu 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 certifikata ustreznosti Evropski farmakopeji 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, analitskimi metodami za vse snovi), postopek 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 glede virusne varnosti ali skladnosti z obstoječimi "Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini na najmanjšo možno mero". 3. Obstoječi ali nov izdelovalec zdravilne učinkovine ne uporablja glavnega dosjeja učinkovine. 4. Sprememba se ne nanaša na zdravilo, ki vsebuje biološko zdravilno učinkovino.

15. Predložitev novega ali dopolnjenega certifikata ustreznosti Evropski farmakopeji 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 novi izdelovalec (zamenjava ali dodatek)

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

(c) Snov zdravila za uporabo v veterinarski medicini za uporabo 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 smiselno potrebno. 3. Zdravilna učinkovina se preskuša neposredno pred uporabo, če v certifikatu ustreznosti Evropski farmakopeji 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 Evropski farmakopeji za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/reagent/intermediat v postopku izdelave zdravilne učinkovine za trenutno odobrenega izdelovalca ali trenutno odobreni postopek izdelave

(a) Snov zdravila 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 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 Navodila o biološki uporabnosti in bioekvivalenci, Priloga II; načela v navedenih navodilih za zdravila za uporabo v humani medicini, 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 zdravila primerljiv s starim. 3. Katera koli nova pomožna snov ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere se zahtevajo podatki o oceni virusne varnosti. Pri pomožnih snoveh zdravil 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 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).

19. Sprememba specifikacije pomožne snovi

(a) Zoženje 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 (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopkom za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v območju 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. Analitska 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 predhodnemu 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 zdravila 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 zdravilo (npr. profili velikosti delcev, polimorfna oblika), če je to smiselno potrebno. 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 dopolnjenega 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) Pomožna snov zdravila 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 ostanejo enake.

24. Sprememba sinteze ali izkoristka sinteze nefarmakopejske pomožne snovi (če je opisana v dosjeju) 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 ustrežno 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 (dodane k farmakopejskim) za posebne lastnosti zdravila (npr. profili velikosti delcev, polimorfna oblika) ostanejo nespremenjene, če je to smiselno potrebno.

Naslov spremembe/pogojev, ki jih je treba izpolniti Tip

26. Sprememba specifikacij stične ovojnine končnega izdelka

(a) Zoženje 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 postopkom za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v območju 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. Analitska 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 predhodnemu postopku. 4. Katera koli nova metoda preskušanja ne predstavlja nove nestandardne tehnike ali standardne tehnike, uporabljene na nov način.

28. Sprememba materiala kateregakoli dela (primarne) ovojnine, ki ni v stiku s formulacijo končnega izdelka (kot je barva dvižnih 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

(a) 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. Podano 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 dosjeju); pripomočki za razmik za odmerne inhalatorje niso vključeni

(a) Opustitev dobavitelja Pogoji: (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/pripomočkov ostane enaka. 3.

Specifikacije in metode kontrole kakovosti so vsaj enakovredne. 4. Metoda in pogoji sterilizacije ostajajo enaki, če je to smiselno potrebno.

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

(a) Zoženje 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 (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet ali postopkom za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo ali neustrezne stabilnosti. 3. Katera koli sprememba mora biti v območju 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 za promet 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. Kakršne koli spremembe metode izdelave 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 je bila po obstoječem protokolu 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. Podano 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 isti. 2. Posledica novega postopka mora biti enak izdelek iz vseh vidikov kakovosti, varnosti in učinkovitosti. 3. Zdravilo ne vsebuje biološke zdravilne učinkovine. 4. Pri spremembi postopka sterilizacije gre samo za spremembo v standardnem farmakopejskem ciklusu. 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. Podano 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, ki se uporabljata pri 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 značilnostih farmacevtske oblike, npr. čas razpadnosti, profilu raztapljanja. 2. Kakršna koli manjša prilagoditev formulaciji zaradi ohranjanja skupne mase 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 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), spremenjeno 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 ocena virusne varnosti ali skladnosti z veljavnimi "Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in 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 preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, 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 velikosti, če je to smiselno potrebno. 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 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).

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. Podano 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) Zoženje 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 postopkom za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v območju 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. Analitska 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 predhodnemu 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 zarez) 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 specifikacij 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 ostale 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 izdelkom. 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 območju trenutno odobrenih velikosti pakiranj Pogoji: 1, 2 (glej spodaj) IA

2. Sprememba izven območja trenutno odobrenih velikosti pakiranj Pogoji: 1, 2 IB

(b) Sprememba razmerja 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. Izvedene 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 5 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) Zdravil za uporabo v humani medicini

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

2. Opustitev Pogoji: 3 IB

(b) Zdravil 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 zdravil za uporabo v veterinarski medicini

(a) Zoženje 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 postopkom za spremembo tipa II). 2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med izdelavo. 3. Katera koli sprememba mora biti v območju 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

(b) 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 predhodnemu postopku preskušanja. 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 predhodnemu 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, označevanja in navodila za uporabo/vloženega lističa kot posledica končnega mnenja v okviru postopka arbitraže skladno s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES ali členoma 35 in 36 Direktive 2001/82/ES IB

Pogoji: Sprememba se nanaša samo na uvedbo sprememb v povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo/vloženi listič, da bi se upoštevalo znanstveno mnenje, podano v okviru arbitraže skladno s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES ali členoma 35 in 36 Direktive 2001/82/ES

47. Opustitev:

(a) farmacevtske oblike IA

(b) jakosti IA

(c) velikosti pakiranja IA

Pogoji: Preostala(-e) oblika(-e) zdravila mora(-jo) biti ustrezna(-e) glede na navodila o odmerjanju in trajanju zdravljenja, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

## PRILOGA II

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

Spremembe, navedene spodaj se štejejo kot "spremembe, ki zahtevajo novo vlogo", kakor je navedeno v členu 2

Spremembo, ki zahteva novo vlogo, ali spremembo obstoječega dovoljenja za promet z zdravilom odobri Skupnost.

Ime zdravila je pri "spremembi, ki zahteva novo vlogo" enako kot je pri obstoječem dovoljenju za promet z zdravilom.

Komisija bo po 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

#### 1. Spremembe zdravilne(-ih) učinkovine(-)

(i) zamenjava zdravilne(-ih) učinkovine/učinkovin z drugo/(-imi) oblikami soli/estra kompleksa/derivata (z istim terapevtskim delom zdravilne učinkovine), kadar 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), kadar 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;

(iii) sprememba ali dodatek nove farmacevtske oblike;

(v) sprememba ali dodatek nove poti uporabe[10]

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

Sprememba ali dodatek ciljnih vrst.

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

[2] UL L 88, 24.3.1998, str. 7.

[3] UL L 55, 11.3.1995, str. 15.

[4] UL L 153, 27.5.1998, str. 11.

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

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

[7] UL L 35, 15.2.1995, str. 1.

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

[9] 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/EGS (UL L 237, 10.9.1994, str. 13), živilske aditive s področja direktive 88/388/EGS (UL 184, 15.7.1988, str. 61), ekstrakcijska topila v smislu Direktive Sveta 88/344/EGS (UL L 157, 24.6.1988, str. 28), nazadnje spremenjene z Direktivo 92/115/EGS (UL L 409, 31.12.1992, str. 31) in živila ali živilske sestavine, pridobljena z biotehnološkim korakom, uvedenim v postopek izdelave/proizvodnje, se ne zahteva priglasitev v obliki spremembe dovoljenja za promet z zdravilom.

[10] Pri parentralni uporabi je treba razlikovati med intraarterijskimi, intravenskimi, intramuskularnimi, subkutanimi in drugimi potmi. Pri dajanju perutnini se šteje, da so respiratorne, peroralne ali očesne (nebulizacijske) poti cepljenja enakovredne poti.