



V Bruseli 16.05.2013
C(2013) 2804

Usmernenia

z 16.05.2013

o podrobnostiach rôznych kategórií zmien, o výkone postupov stanovených v kapitolách II, IIa, III a IV nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008 o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh a o dokumentácii, ktorá sa má predkladať na základe týchto postupov

**Usmernenia o podrobnostiach rôznych kategórií zmien, o výkone postupov stanovených
v kapitolách II, IIa, III a IV nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008
o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov
a veterinárnych liekov na trh a o dokumentácii, ktorá sa má predkladať na základe
týchto postupov**

Obsah

1.	ÚVOD	4
2.	PROCEDURÁLNE POKYNY NA VYBAVOVANIE ZMIEN	5
2.1.	Menej významné zmeny typu IA	6
2.1.1.	Podávanie oznámení o zmenách typu IA	6
2.1.2.	Preskúmanie zmien typu IA v prípade postupu vzájomného uznávania.....	8
2.1.3.	Preskúmanie zmien typu IA v prípade čisto vnútroštátneho postupu	8
2.1.4.	Preskúmanie zmien typu IA v prípade centralizovaného postupu	9
2.2.	Menej významné zmeny typu IB	9
2.2.1.	Podávanie oznámení o zmenách typu IB	10
2.2.2.	Preskúmanie zmien typu IB v prípade postupu vzájomného uznávania.....	11
2.2.3.	Preskúmanie zmien typu IB v prípade čisto vnútroštátneho postupu	12
2.2.4.	Preskúmanie zmien typu IB v prípade centralizovaného postupu	13
2.3.	Významné zmeny typu II	14
2.3.1.	Predkladanie žiadostí o zmenu typu II	14
2.3.2.	Hodnotenie zmien typu II v prípade postupu vzájomného uznávania	15
2.3.3.	Výsledok hodnotenia zmien typu II v prípade postupu vzájomného uznávania.....	16
2.3.4.	Hodnotenie zmien typu II v prípade čisto vnútroštátneho postupu.....	17
2.3.5.	Výsledok hodnotenia zmien typu II v prípade čisto vnútroštátneho postupu	18
2.3.6.	Hodnotenie zmien typu II v prípade centralizovaného postupu.....	18
2.3.7.	Výsledok hodnotenia zmien typu II v prípade centralizovaného postupu	19
2.4.	Rozšírenia.....	20
2.4.1.	Predkladanie žiadostí o rozšírenie.....	20
2.4.2.	Hodnotenie rozšírení v prípade vnútroštátneho postupu.....	21
2.4.3.	Hodnotenie rozšírení v prípade centralizovaného postupu	21
2.5.	Vakcíny proti ľudskej chrípke.....	21

2.5.1.	Predkladanie žiadostí o zmeny v prípade ročnej aktualizácie vakcín proti ľudskej chrípke.....	22
2.5.2.	Hodnotenie zmien v prípade postupu vzájomného uznávania.....	22
2.5.3.	Hodnotenie zmien v prípade čisto vnútroštátneho postupu	23
2.5.4.	Hodnotenie zmien v rámci centralizovaného postupu	23
2.6.	Naliehavé bezpečnostné obmedzenia.....	23
2.7.	Vyhlásenie o súlade podľa nariadenia o liekoch na pediatrické použitie	24
3.	PROCEDURÁLNE POKYNY O ROZDELENÍ PRÁCE.....	25
3.1.	Podanie žiadosti o zmenu(-y) v rámci rozdelenia práce	26
3.2.	Hodnotenie rozdelenia práce v prípadoch, ktoré nezahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu.....	26
3.3.	Výsledok hodnotenia rozdelenia práce v prípadoch, ktoré nezahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu.....	27
3.4.	Hodnotenie rozdelenia práce v prípadoch, ktoré zahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu.....	28
3.5.	Výsledok hodnotenia rozdelenia práce v prípadoch, ktoré zahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu.....	29
4.	PRÍLOHA	30

1. ÚVOD

Nariadením Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008 o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh¹ (ďalej len „nariadenie o zmenách“) sa upravuje postup pri zmene povolení na uvedenie na trh. Toto nariadenie bolo zmenené nariadením Komisie (EÚ) č. 712/2012.²

V nariadení o zmenách sa v článku 4 ods. 1 Komisii ukladá úloha vypracovať podrobné usmernenia týkajúce sa rôznych kategórií zmien, výkone postupov stanovených v kapitolách II, IIa, III a IV uvedeného nariadenia, ako aj dokumentácie, ktorá sa má predkladať na základe týchto postupov.

Tieto usmernenia sa uplatňujú na zmeny povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh udelených v súlade s nariadením č. 726/2004, smernicou 2001/82/ES, smernicou 2001/83/ES a smernicou Rady 87/22/EHS³. Tieto usmernenia by mali uľahčiť výklad a uplatňovanie nariadenia o zmenách. Poskytujú podrobné informácie o uplatňovaní príslušných postupov, vrátane opisu všetkých príslušných krokov od podania žiadosti o zmenu až po konečný výsledok konania týkajúceho sa žiadosti.

Okrem toho sa v prílohe k týmto usmerneniam ustanovujú podrobnosti o klasifikácii zmien do týchto kategórií vymedzených v článku 2 nariadenia o zmenách: menej významné zmeny typu IA, menej významné zmeny typu IB a významné zmeny typu II, a podľa potreby sa uvádzajú ďalšie podrobnosti o vedeckých údajoch, ktoré je potrebné predkladať pre konkrétne zmeny, a o spôsobe zdokumentovania týchto údajov. Príloha k týmto usmerneniam sa bude pravidelne aktualizovať s prihliadnutím na odporúčania poskytnuté v súlade s článkom 5 nariadenia o zmenách, ako aj s ohľadom na vedecko-technický pokrok.

Vymedzenia pojmov uplatniteľné v rámci týchto usmernení sú uvedené v smernici 2001/82/ES⁴, smernici 2001/83/ES⁵, v nariadení (ES) č. 726/2004⁶, ako aj v nariadení o zmenách. Okrem toho sa na účel týchto usmernení držiteľa povolení na uvedenie na trh, ktorí patria do tej istej materskej spoločnosti alebo skupiny spoločností, a držiteľa povolení na uvedenie na trh, ktorí uzatvorili dohody alebo vykonávajú zosúladené postupy pri umiestňovaní príslušného lieku na trh, musia považovať za toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh⁷ (ďalej len „držiteľ“).

Odkaz v týchto usmerneniach na „centralizovaný postup“ znamená postup pri udeľovaní povolení na uvedenie na trh stanovený v nariadení (ES) č. 726/2004. Odkaz na „postup vzájomného uznávania“ znamená postup pri udeľovaní povolení na uvedenie na trh stanovený v smernici 87/22/EHS, v článkoch 32 a 33 smernice 2001/82/ES a v článkoch 28 a 29 smernice 2001/83/ES. Povolenia na uvedenie na trh udelené na základe posúdenia podľa ustanovení článkov 36, 37 a 38 smernice 2001/82/ES alebo článkov 32, 33 a 34 smernice 2001/83/ES, ktoré viedli k úplnej harmonizácii, sa považujú za povolenia na uvedenie na trh udelené na základe postupu vzájomného uznávania. Odkaz na „čisto vnútroštátny postup“

¹ Ú. v. EÚ L 334, 12.12.2008, s. 7.

² Ú. v. EÚ L 209, 4.8.2012, s. 9.

³ Ú. v. ES L 15, 17.1.1997, s. 38.

⁴ Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 1.

⁵ Ú. v. ES L 311, 28.11.2001, s. 67.

⁶ Ú. v. EÚ L 136, 30.4.2004, s. 1.

⁷ 98/C 229/03 Ú. v. ES L, 22.7.1998, s. 4.

znamená postup pri udeľovaní povolení na uvedenie na trh členským štátom v súlade s acquis mimo postupu vzájomného uznávania.

Odkaz v týchto usmerneniach na „príslušné členské štáty“ v súlade s článkom 2 ods. 6 nariadenia o zmenách znamená každý členský štát, ktorého príslušný orgán udelil povolenie na uvedenie daného lieku na trh. Odkaz na „príslušné členské štáty“ sa má chápať ako odkaz na všetky členské štáty, ktorých sa to týka, okrem referenčného členského štátu. Odkaz na „príslušný vnútroštátny orgán“ sa má chápať ako odkaz na orgán, ktorý udelil povolenie na uvedenie na trh podľa čisto vnútroštátneho postupu.

Odkaz v týchto usmerneniach na „agentúru“ znamená odkaz na Európsku agentúru pre lieky.

2. PROCEDURÁLNE POKYNY NA VYBAVOVANIE ZMIEN

Povolenie na uvedenie na trh stanovuje podmienky, ktoré musia byť splnené na povolenie uvedenia lieku na trh v EÚ. Povolenie na uvedenie na trh pozostáva z:

- i) rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh a ktoré vydáva dotknutý orgán, a
- ii) technickej dokumentácie s údajmi, ktoré žiadateľ predložil v súlade s článkami 12 ods. 3 až 14 smernice 2001/82/ES a prílohou I k nej, článkami 8 ods. 3 až 11 smernice 2001/83/ES a prílohou I k nej, článkom 6 ods. 2 a článkom 31 ods. 2 nariadenia (ES) č. 726/2004 alebo v súlade s článkom 7 nariadenia (ES) č. 1394/2007.

Nariadenie o zmenách upravuje postupy pri zmene rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, a pri zmene technickej dokumentácie.

V prípade humánnych liekov však zavedenie zmien označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov, ktoré nesúvisia so súhrnom charakteristických vlastností lieku, nie je upravené postupmi nariadenia o zmenách. V súlade s článkom 61 ods. 3 smernice 2001/83/ES sa tieto zmeny oznámia dotknutým príslušným orgánom a ak príslušný orgán nenamieta do 90 dní, môžu sa vykonať.

Tieto usmernenia sa vzťahujú na tieto kategórie zmien, vymedzené v článku 2 nariadenia o zmenách:

- menej významné zmeny typu IA,
- menej významné zmeny typu IB,
- významné zmeny typu II,
- rozšírenia,
- naliehavé bezpečnostné obmedzenia.

Referenčný členský štát, príslušný vnútroštátny orgán alebo agentúra⁸ sú k dispozícii na riešenie akýchkoľvek otázok, ktoré môžu mať držiteľia v súvislosti s konkrétnou novou

⁸ Ak sa v tejto súvislosti odkazuje na „referenčný členský štát“, vzťahuje sa to na lieky schválené v rámci postupu vzájomného uznávania, ak sa odkazuje na „príslušný vnútroštátny orgán“, vzťahuje sa to na

zmenou. Podľa potreby sa pred podaním žiadosti môže zorganizovať diskusia s referenčným členským štátom, príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúrou s cieľom získať ďalšie regulačné a procedurálne rady.

Je potrebné upozorniť, že v prípade, ak skupina zmien pozostáva z rôznych druhov zmien, skupina sa musí predložiť a bude sa vybavovať podľa „najvýznamnejšieho“ druhu zmeny v skupine. Skupina pozostávajúca z rozšírenia a významnej zmeny typu II sa bude napríklad vybavovať ako žiadosť o rozšírenie; skupina pozostávajúca z menej významných zmien typu IB a typu IA sa bude vybavovať ako oznámenie o type IB.

Ak sa v týchto usmerneniach odkazuje na podávanie oznámení o zmenách alebo predkladanie žiadostí o zmeny, počet vyhotovení, ktoré je potrebné predložiť, zverejní pre každý druh konania v súvislosti s centralizovaným postupom agentúra a v súvislosti s veterinárnymi liekmi koordinačné skupiny zriadené na základe článku 31 smernice 2001/82/ES a článku 27 smernice 2001/83/ES v súvislosti s humánnymi liekmi (ďalej len „koordinačná skupina“), pokiaľ ide o postup vzájomného uznávania, príslušný vnútroštátny orgán, pokiaľ ide o čisto vnútroštátny postup.

Tlačivo žiadosti o zmeny povolenia na uvedenie na trh pre lieky (humánne aj veterinárne) je k dispozícii na internetovej stránke http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

Všetky informácie týkajúce sa vykonávania danej zmeny by mal držiteľ bezodkladne poskytnúť na žiadosť dotknutého orgánu.

2.1. Menej významné zmeny typu IA

V tejto časti usmernenia sa uvádzajú pokyny na uplatňovanie článkov 7, 8, 11, 13a, 13d, 13e, 14, 17, 23 a 24 nariadenia o zmenách v prípade menej významných zmien typu IA.

Zoznam zmien, ktoré sa majú považovať za menej významné zmeny typu IA, sa ustanovuje v nariadení o zmenách a v prílohe k týmto usmerneniam. Takéto menej významné zmeny si nevyžadujú predchádzajúci súhlas, ale držiteľ ich musí oznámiť do dvanástich mesiacov od ich vykonania (konanie typu „urob a oznám“). Určité menej významné zmeny typu IA si však v záujme zabezpečenia nepretržitého dozoru nad liekom vyžadujú bezodkladné oznámenie po vykonaní.

V prílohe k týmto usmerneniam sa objasňujú podmienky, ktoré sa musia dodržať, aby sa zmena vykonala na základe oznamovacieho postupu pri zmenách typu IA, a ustanovuje sa, ktoré menej významné zmeny typu IA musia byť oznámené hneď po ich vykonaní.

2.1.1. Podávanie oznámení o zmenách typu IA

V prípade menej významných zmien typu IA sa nevyžaduje, aby ich orgány preskúmali skôr, ako ich držiteľ vykoná. Najneskôr do dvanástich mesiacov od dátumu vykonania zmeny však držiteľ musí predložiť oznámenie o príslušnej zmene alebo zmenách súčasne všetkým príslušným členským štátom, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre (podľa potreby). Držiteľ môže zahrnúť menej významnú zmenu typu IA, na ktorú sa nevzťahuje povinnosť okamžitého oznámenia, do podania oznámenia o menej významnej zmene typu IA,

lieky schválené v rámci čisto vnútroštátneho postupu, a ak sa odkazuje na „agentúru“, vzťahuje sa to na lieky schválené v rámci centralizovaného postupu.

ktorú je potrebné okamžite oznámiť, alebo ju môže spojiť s akoukoľvek inou zmenou. Podmienky ustanovené v článku 7 ods. 2 písm. a), b) a c) a v článku 13d ods. 2 písm. a), b) alebo c) nariadenia o zmenách (podľa potreby) by mali byť splnené.

Držiteľ môže zoskupiť viaceré menej významné zmeny typu IA do jedného oznámenia, ako sa uvádza v článku 7 ods. 2 a v článku 13d ods. 2 nariadenia o zmenách. Konkrétne existujú dve možnosti zoskupenia zmien typu IA:

1) Držiteľ môže zoskupiť viaceré menej významné zmeny typu IA týkajúce sa podmienok jedného povolenia na uvedenie na trh za predpokladu, že sú oznámené v tom istom čase tomu istému dotknutému orgánu.

2) Držiteľ môže zoskupiť jednu alebo viaceré menej významné zmeny typu IA týkajúce sa podmienok viacerých povolení na uvedenie na trh do jedného oznámenia za predpokladu, že tieto zmeny sú rovnaké pre všetky príslušné povolenia na uvedenie na trh a sú oznámené v tom istom čase tomu istému dotknutému orgánu.

Lehota dvanástich mesiacov na oznámenie menej významných zmien typu IA držiteľom umožňuje zhromaždiť v priebehu roka zmeny typu IA pre ich lieky. Oznámenie týchto zmien v rámci jedného podania je však možné, len ak sa uplatňujú podmienky pre zoskupovanie (t. j. rovnaké zmeny pre všetky uvedené lieky). Preto sa môže stať, že oznámenie o zmenách vykonaných v období dvanástich mesiacov (tzv. „výročná správa“) si bude vyžadovať niekoľko podaní, napr. jedno s odkazom na menej významnú zmenu typu IA, iné s odkazom na skupinu menej významných zmien typu IA týkajúcich sa podmienok jedného povolenia na uvedenie na trh a ďalšie s odkazom na skupinu menej významných zmien typu IA týkajúcich sa podmienok viacerých povolení na uvedenie na trh.

Oznámenie musí obsahovať prvky uvedené v prílohe IV k nariadeniu o zmenách, predložené tak, ako sa uvádza ďalej, v súlade s príslušnými kapitolami a číslovaním formátu „Pravidiel týkajúcich sa liekov v Európskej únii“ zväzku 2B Oznámenia pre žiadateľov (ďalej len „EU-CTD“) alebo formátu zväzku 6B Oznámenia pre žiadateľov (veterinárne lieky, ak formát EU-CTD nie je k dispozícii):

- Sprievodný list.
- Vyplnené tlačivo žiadosti o zmenu EÚ (uverejnené v „Oznámení pre žiadateľov“), ktoré obsahuje údaje o uvedenom(-ých) povolení(-iach) na uvedenie na trh, ako aj opis všetkých predložených zmien spolu s príslušným dátumom ich vykonania. Ak je zmena dôsledkom inej zmeny alebo s ňou súvisí, v príslušnej časti tlačiva žiadosti by sa mal uviesť opis vzťahu medzi týmito zmenami.
- Odkaz na kód zmeny stanovený v prílohe k týmto usmerneniam s uvedením, že všetky podmienky a požiadavky na dokumentáciu sú splnené, alebo v príslušných prípadoch odkaz na odporúčanie klasifikácie uverejnené v súlade s článkom 5 nariadenia o zmenách použité pre príslušnú žiadosť.
- Všetky dokumenty uvedené v prílohe k týmto usmerneniam.
- V prípade, že zmeny majú vplyv na súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu alebo písomnú informáciu pre používateľov: revidované informácie o výrobku, prezentované vo vhodnom formáte, ako aj ich príslušné preklady. Ak má menej významná zmena typu IB vplyv na celkovú úpravu a čitateľnosť vonkajšieho

balenia a bezprostredného obalu lieku alebo písomnej informácie pre používateľov, mali by sa poskytnúť makety alebo vzory referenčnému členskému štátu, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre.

V prípade zmien v rámci postupu vzájomného uznávania by referenčnému členskému štátu mal byť dodatočne doručený zoznam dátumov odoslania obsahujúci číslo konania vo veci zmeny typu IA, dátumy, ku ktorým boli žiadosti zaslané každému príslušnému členskému štátu, a potvrdenie, že príslušné poplatky boli zaplatené v súlade s požiadavkami príslušných orgánov.

V prípade zmien čisto vnútroštátneho postupu potvrdenie, že príslušný poplatok bol zaplatený v súlade s požiadavkami príslušného vnútroštátneho orgánu.

V prípade zmien v rámci centralizovaného postupu by sa mal zaplatiť príslušný poplatok za menej významnú(-é) zmenu(-y) typu IA, ako je ustanovené v nariadení Rady (ES) č. 297/95,⁹ v súlade s finančnými postupmi agentúry.

V prípade zoskupených menej významných zmien typu IA týkajúcich sa viacerých povolení na uvedenie na trh od toho istého držiteľa v súlade s článkom 7 alebo článkom 13d nariadenia o zmenách by sa mal predložiť spoločný sprievodný list a tlačivo žiadosti, spolu s osobitnými podkladovými dokumentmi a (v prípade potreby) revidovanými informáciami o výrobku pre každý uvedený liek. To umožní dotknutým orgánom aktualizovať spis každého povolenia na uvedenie na trh zahrnutého v skupine o príslušné zmenené alebo nové informácie.

2.1.2. Preskúmanie zmien typu IA v prípade postupu vzájomného uznávania

Referenčný členský štát preskúma oznámenie o zmenách typu IA do 30 dní od doručenia.

Referenčný členský štát informuje do 30 dní držiteľa a príslušné členské štáty o výsledku svojho preskúmania. V prípade, že si povolenie na uvedenie na trh vyžaduje akúkoľvek zmenu rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, všetky príslušné členské štáty aktualizujú toto rozhodnutie do šiestich mesiacov od doručenia výsledku preskúmania, ktorý zaslal referenčný členský štát, za predpokladu, že príslušným členským štátom boli poskytnuté dokumenty potrebné na zmenu povolenia na uvedenie na trh.

Ak sa predkladá jedna alebo viaceré menej významné zmeny typu IA ako súčasť jedného oznámenia, referenčný členský štát po svojom preskúmaní informuje držiteľa o tom, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nesmie vykonávať zamietnutú(-é) zmenu(-y).

Zatiaľ čo v prípade menej významných zmien typu IA neposkytnutie všetkej potrebnej dokumentácie v žiadosti nepovedie nevyhnutne k okamžitému zamietnutiu zmeny, ak držiteľ bezodkladne poskytne akúkoľvek chýbajúcu dokumentáciu na žiadosť dotknutého orgánu, malo by sa zdôrazniť, že menej významná zmena typu IA môže byť za špecifických okolností zamietnutá s tým dôsledkom, že držiteľ musí prestať uplatňovať už vykonané predmetné zmeny.

⁹ Ú. v. ES L 286, 8.11.1996, s. 8.

2.1.3. Preskúmanie zmien typu IA v prípade čisto vnútroštátneho postupu

Príslušný vnútroštátny orgán preskúma oznámenie o zmenách typu IA do 30 dní od doručenia.

Príslušný vnútroštátny orgán informuje držiteľa do 30 dní o výsledku svojho preskúmania. V prípade, že si povolenie na uvedenie na trh vyžaduje akúkoľvek zmenu rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, príslušný vnútroštátny orgán aktualizuje toto rozhodnutie do šiestich mesiacov od dátumu informovania držiteľa o výsledku preskúmania za predpokladu, že príslušnému vnútroštátnemu orgánu boli poskytnuté dokumenty potrebné na zmenu povolenia na uvedenie na trh.

Ak sa predkladá jedna alebo viaceré menej významné zmeny typu IA ako súčasť jedného oznámenia, príslušný vnútroštátny orgán po svojom preskúmaní informuje držiteľa o tom, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté.

Zatiaľ čo v prípade menej významných zmien typu IA neposkytnutie všetkej potrebnej dokumentácie v žiadosti nepovedie nevyhnutne k okamžitému zamietnutiu zmeny, ak držiteľ bezodkladne poskytne akúkoľvek chýbajúcu dokumentáciu na žiadosť dotknutého orgánu, malo by sa zdôrazniť, že menej významná zmena typu IA môže byť za špecifických okolností zamietnutá s tým dôsledkom, že držiteľ musí prestať uplatňovať už vykonané zmeny.

2.1.4. Preskúmanie zmien typu IA v prípade centralizovaného postupu

Agentúra preskúma oznámenie o zmenách typu IA do 30 dní od doručenia, bez zapojenia spravodajcu pre uvedený liek vymenovaného Výborom pre lieky na humánne použitie alebo Výborom pre lieky na veterinárne použitie. Agentúra však predloží kópiu oznámenia o zmenách typu IA spravodajcovi na informáciu.

Agentúra do 30 dní informuje držiteľa o výsledku svojho preskúmania. Ak je výsledok hodnotenia priaznivý a rozhodnutie Komisie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, vyžaduje akúkoľvek zmenu, agentúra o tom Komisiu informuje a zašle jej zrevidované znenia dokumentov. Komisia v takom prípade najneskôr do dvanástich mesiacov aktualizuje rozhodnutie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh.

Ak sa predkladá jedna zmena alebo viaceré menej významné zmeny typu IA ako súčasť jedného oznámenia, agentúra po svojom preskúmaní jasne informuje držiteľa o tom, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté.

Zatiaľ čo v prípade menej významných zmien typu IA neposkytnutie všetkej potrebnej dokumentácie v žiadosti nevyhnutne nepovedie k okamžitému zamietnutiu zmeny, ak držiteľ bezodkladne poskytne akúkoľvek chýbajúcu dokumentáciu na žiadosť agentúry, malo by sa zdôrazniť, že menej významná zmena typu IA môže byť za špecifických okolností zamietnutá s tým dôsledkom, že držiteľ musí prestať uplatňovať už vykonané predmetné zmeny.

2.2. Menej významné zmeny typu IB

V nasledujúcom texte sa uvádzajú pokyny na uplatňovanie článkov 7, 9, 11, 13b, 13d, 13e, 15, 17, 23 a 24 nariadenia o zmenách na menej významné zmeny typu IB.

Zoznam zmien, ktoré sa majú považovať za menej významné zmeny typu IB, sa ustanovuje v nariadení o zmenách a v prílohe k týmto usmerneniam. Tieto menej významné zmeny musia

byť oznámené pred vykonaním. Držiteľ musí pred vykonaním zmeny čakať 30 dní s cieľom zabezpečiť, aby dotknuté orgány považovali toto oznámenie za akceptovateľné (postup typu „oznám, čakaj a vykonaj“).

2.2.1. Podávanie oznámení o zmenách typu IB

Držiteľ musí predložiť oznámenia o menej významných zmenách typu IB súčasne všetkým príslušným členským štátom, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre (podľa potreby).

Držiteľia môžu zoskupiť podanie viacerých menej významných zmien typu IB pre to isté povolenie na uvedenie na trh alebo môžu zoskupiť podanie jednej alebo viacerých menej významných zmien typu IB s inými menej významnými zmenami pre to isté povolenie na uvedenie na trh do jedného oznámenia za predpokladu, že to zodpovedá jednému z prípadov uvedených v prílohe III k nariadeniu o zmenách, alebo ak to bolo vopred dohodnuté s referenčným členským štátom, príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúrou (podľa potreby).

Okrem toho, pre lieky povolené podľa čisto vnútroštátnych postupov môže držiteľ zoskupiť aj viaceré menej významné zmeny typu IB s vplyvom na viaceré povolenia na uvedenie na trh v jednom členskom štáte alebo jednu alebo viaceré menej významné zmeny typu IB s inými menej významnými zmenami s vplyvom na viaceré povolenia na uvedenie na trh v jednom členskom štáte za predpokladu, že i) zmeny sú rovnaké pre všetky príslušné povolenia na uvedenie na trh, ii) zmeny sú súčasne predložené príslušnému vnútroštátnemu orgánu, iii) príslušný vnútroštátny orgán takéto zoskupenie vopred schválil.

Navyše, ak tá istá menej významná zmena typu IB alebo tá istá skupina menej významných zmien (ako sa už uviedlo) má vplyv na viaceré povolenia na uvedenie na trh, ktoré vlastní ten istý držiteľ, držiteľ môže predložiť tieto zmeny ako jednu žiadosť o „rozdelenie práce“ (pozri oddiel 3 o „rozdelení práce“).

Oznámenie musí obsahovať prvky uvedené v prílohe IV k nariadeniu o zmenách, predložené tak, ako sa uvádza ďalej, v súlade s príslušnými kapitolami a číslovaním formátu EU-CTD alebo formátu zväzku 6B Oznámenia pre žiadateľov (veterinárne lieky, ak formát EU-CTD nie je k dispozícii):

- Sprievodný list.
- Vyplnené tlačivo žiadosti o zmenu EÚ (uverejnené v „Oznámení pre žiadateľov“) obsahujúce údaje o uvedenom(-ých) povolení(-iach) na uvedenie na trh. Ak je zmena dôsledkom inej zmeny alebo s ňou súvisí, v príslušnej časti tlačiva žiadosti by sa mal uviesť opis vzťahu medzi týmito zmenami. Ak sa zmena považuje za neklasifikovanú, musí byť zahrnuté podrobné odôvodnenie, prečo sa predkladá ako oznámenie zmeny typu IB.
- Odkaz na kód zmeny stanovený v prílohe k týmto usmerneniam s uvedením, že všetky podmienky a požiadavky na dokumentáciu sú splnené, alebo v príslušných prípadoch odkaz na odporúčanie klasifikácie uverejnené v súlade s článkom 5 nariadenia o zmenách použité pre príslušnú žiadosť.
- Príslušné dokumenty na podporu navrhovanej zmeny vrátane akýchkoľvek dokumentov uvedených v prílohe k týmto usmerneniam.

- V prípade zmien požadovaných príslušným orgánom, ktoré vyplývajú z predložených nových údajov, napr. na základe podmienok po udelení povolenia, alebo v rámci záväzkov, ktoré súvisia s dohľadom nad liekmi, by mala byť k sprievodnému listu pripojená kópia žiadosti.
- V prípade, že zmeny majú vplyv na súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu alebo písomnú informáciu pre používateľov: revidované informácie o výrobku, prezentované vo vhodnom formáte, ako aj ich príslušné preklady. Ak má menej významná zmena typu IB vplyv na celkovú úpravu a čitateľnosť vonkajšieho balenia a bezprostredného obalu lieku alebo písomnej informácie pre používateľov, mali by sa poskytnúť makety alebo vzory referenčnému členskému štátu, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre.

V prípade zmien v rámci postupu vzájomného uznávania by referenčnému členskému štátu mal byť dodatočne doručený zoznam dátumov odoslania obsahujúci číslo konania vo veci zmeny typu IB, dátumy, ku ktorým boli žiadosti zaslané každému príslušnému členskému štátu, a potvrdenie, že príslušné poplatky boli zaplatené v súlade s požiadavkami príslušných orgánov.

V prípade zmien čisto vnútroštátneho postupu potvrdenie, že príslušný poplatok bol zaplatený v súlade s požiadavkami príslušného vnútroštátneho orgánu.

V prípade zmien v rámci centralizovaného postupu by sa mal zaplatiť príslušný poplatok za menej významnú(-é) zmenu(-y) typu IB, ako je ustanovené v nariadení Rady (ES) č. 297/95, v súlade s finančnými postupmi agentúry.

2.2.2. Preskúmanie zmien typu IB v prípade postupu vzájomného uznávania

Oznámenie o zmenách typu IB sa po doručení vybaví takto:

Referenčný členský štát skontroluje do siedmich kalendárnych dní pred začatím postupu hodnotenia, či je možné navrhovanú zmenu považovať za menej významnú zmenu typu IB a či je oznámenie správne a úplné („validácia“).

Keď sa navrhovaná zmena nepovažuje podľa prílohy k týmto usmerneniam za menej významnú zmenu typu IB alebo nebola klasifikovaná ako menej významná zmena typu IB v odporúčaní podľa článku 5 nariadenia o zmenách a referenčný členský štát zastáva názor, že môže mať podstatný vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku, referenčný členský štát o tom bezodkladne informuje príslušné členské štáty a držiteľ'a.

Ak príslušné členské štáty nevyjadria nesúhlas do ďalších siedmich kalendárnych dní, držiteľ bude požiadaný, aby zrevidoval svoju žiadosť a aby ju doplnil v súlade s požiadavkami na žiadosť o významnú zmenu typu II. V nadväznosti na doručenie platnej zrevidovanej žiadosti o zmenu sa začne postup hodnotenia pre zmeny typu II (pozri oddiel 2.3.2).

Ak príslušné členské štáty vyjadria nesúhlas s referenčným členským štátom, referenčný členský štát musí prijať konečné rozhodnutie o klasifikácii navrhovanej zmeny s prihliadnutím na doručené pripomienky.

Keď referenčný členský štát zastáva názor, že navrhovanú zmenu je možné považovať za menej významnú zmenu typu IB, držiteľ bude informovaný o výsledku validácie a o dátume začatia konania.

Referenčný členský štát do 30 dní od potvrdenia doručenia platného oznámenia informuje držiteľa o výsledku konania. Ak referenčný členský štát nezašle držiteľovi svoje stanovisko k oznámeniu do 30 dní od potvrdenia doručenia platného oznámenia, oznámenie sa bude považovať za prijateľné.

V prípade nepriaznivého výsledku môže držiteľ do 30 dní zmeniť oznámenie s cieľom náležite zohľadniť dôvody neprijatia zmeny. Ak držiteľ do 30 dní nezmení oznámenie v súlade s požiadavkami, zmena sa bude považovať za zamietnutú všetkými príslušnými členskými štátmi.

Referenčný členský štát do 30 dní od doručenia zmeneného oznámenia informuje držiteľa o svojom konečnom prijatí alebo zamietnutí zmeny (zmien) (vrátane dôvodov nepriaznivého výsledku). Príslušné členské štáty budú o tom zodpovedajúcim spôsobom informované.

Ak sa skupina menej významných zmien predložila ako súčasť jedného oznámenia, referenčný členský štát po svojom preskúmaní informuje držiteľa a príslušné členské štáty, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté.

V prípade potreby dotknuté orgány aktualizujú povolenie na uvedenie na trh do šiestich mesiacov od ukončenia konania referenčným členským štátom za predpokladu, že príslušným členským štátom boli predložené dokumenty potrebné na zmenu povolenia na uvedenie na trh. Prijaté menej významné zmeny typu IB však môžu byť vykonané bez čakania na aktualizáciu povolenia na uvedenie na trh.

2.2.3. Preskúmanie zmien typu IB v prípade čisto vnútroštátneho postupu

Oznámenie o zmenách typu IB sa po doručení vybaví takto:

Príslušný vnútroštátny orgán skontroluje pred začatím postupu hodnotenia, či je možné navrhovanú zmenu považovať za menej významnú zmenu typu IB a či je oznámenie správne a úplné („validácia“).

Keď sa navrhovaná zmena nepovažuje podľa prílohy k týmto usmerneniam za menej významnú zmenu typu IB alebo nebola klasifikovaná ako menej významná zmena typu IB, v odporúčaní podľa článku 5 nariadenia o zmenách a príslušný vnútroštátny orgán zastáva názor, že môže mať podstatný vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku, držiteľ bude požadovaný, aby zrevidoval svoju žiadosť a aby ju doplnil v súlade s požiadavkami na žiadosť o významnú zmenu typu II. V nadväznosti na doručenie platnej zrevidovanej žiadosti o zmenu sa začne postup hodnotenia pre zmeny typu II (pozri oddiel 2.3.4).

Keď príslušný vnútroštátny orgán zastáva názor, že navrhovanú zmenu je možné považovať za menej významnú zmenu typu IB, držiteľ bude informovaný o výsledku validácie a o dátume začatia konania.

Príslušný vnútroštátny orgán do 30 dní od potvrdenia doručenia platného oznámenia informuje držiteľa o výsledku konania. Ak príslušný vnútroštátny orgán nezašle držiteľovi svoje stanovisko k oznámeniu do 30 dní od potvrdenia doručenia platného oznámenia, oznámenie sa považuje za prijateľné.

V prípade nepriaznivého výsledku môže držiteľ do 30 dní zmeniť oznámenie s cieľom náležite zohľadniť dôvody neprijatia zmeny. Ak držiteľ do 30 dní nezmení oznámenie

v súlade s požiadavkami, zmena sa považuje za zamietnutú príslušným vnútroštátnym orgánom.

Príslušný vnútroštátny orgán do 30 dní od doručenia zmeneného oznámenia informuje držiteľa o svojom konečnom prijatí alebo zamietnutí zmeny (zmien) (vrátane dôvodov nepriaznivého výsledku).

Ak sa skupina menej významných zmien predložila ako súčasť jedného oznámenia, príslušný vnútroštátny orgán po svojom preskúmaní informuje držiteľa, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté.

V prípade potreby príslušný vnútroštátny orgán do šiestich mesiacov od ukončenia konania aktualizuje povolenie na uvedenie na trh za predpokladu, že príslušnému vnútroštátnemu orgánu boli predložené dokumenty potrebné na zmenu príslušného povolenia na uvedenie na trh. Prijaté menej významné zmeny typu IB však môžu byť vykonané bez čakania na aktualizáciu povolenia na uvedenie na trh.

2.2.4. Preskúmanie zmien typu IB v prípade centralizovaného postupu

Agentúra vybaví oznámenie o zmenách typu IB po jeho doručení takto:

Agentúra skontroluje do siedmich kalendárnych dní pred začatím postupu hodnotenia, či je možné navrhovanú zmenu považovať za menej významnú zmenu typu IB a či oznámenie je správne a úplné („validácia“).

Keď sa navrhovaná zmena nepovažuje podľa prílohy k týmto usmerneniam za menej významnú zmenu typu IB alebo nebola klasifikovaná ako menej významná zmena typu IB v odporúčaní podľa článku 5 nariadenia o zmenách a agentúra zastáva názor, že môže mať podstatný vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku, držiteľ bude požiadaný, aby zrevidoval svoju žiadosť a aby ju doplnil v súlade s požiadavkami na žiadosť o významnú zmenu typu II. V nadväznosti na doručenie platnej zrevidovanej žiadosti o zmenu sa začne postup hodnotenia pre zmeny typu II (pozri oddiel 2.3.6).

Ak agentúra zastáva názor, že navrhovanú zmenu je možné považovať za menej významnú zmenu typu IB, držiteľ bude informovaný o výsledku validácie a o dátume začatia konania.

Do preskúmania oznámenia o zmene typu IB bude zapojený spravodajca.

Agentúra do 30 dní od potvrdenia doručenia platného oznámenia informuje držiteľa o výsledku konania. Ak agentúra nezašle držiteľovi svoje stanovisko k oznámeniu do 30 dní od potvrdenia doručenia platného oznámenia, oznámenie sa bude považovať za prijateľné.

V prípade nepriaznivého výsledku môže držiteľ do 30 dní zmeniť oznámenie s cieľom náležite zohľadniť dôvody neprijatia zmeny. Ak držiteľ do 30 dní nezmení oznámenie v súlade s požiadavkami, oznámenie bude zamietnuté.

Agentúra do 30 dní od doručenia zmeneného oznámenia informuje držiteľa o svojom konečnom prijatí alebo zamietnutí zmeny (zmien) (vrátane dôvodov nepriaznivého výsledku).

Ak sa skupina menej významných zmien predkladá ako súčasť jedného oznámenia, agentúra po svojom preskúmaní jasne informuje držiteľa, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté.

Ak je stanovisko agentúry priaznivé a zmena alebo zmeny majú vplyv na podmienky rozhodnutia Komisie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, agentúra o tom Komisiu zodpovedajúcim spôsobom informuje a zašle jej príslušnú dokumentáciu. Komisia v prípade potreby aktualizuje povolenie na uvedenie na trh najneskôr do dvanástich mesiacov. Prijatá menšia zmena (zmeny) typu IB však môže(-u) byť vykonaná(-é) bez čakania na aktualizáciu rozhodnutia Komisie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, a dohodnutá zmena (zmeny) bude(-ú) zahrnutá(-é) do príloh akéhokoľvek následného regulačného postupu.

2.3. Významné zmeny typu II

V nasledujúcom texte sa uvádzajú pokyny na uplatňovanie článkov 7, 10, 11, 13, 13c, 13d, 13e, 16, 17, 23 a 24 nariadenia o zmenách na významné zmeny typu II.

Zoznam zmien, ktoré sa majú považovať za významné zmeny typu II, sa ustanovuje v nariadení o zmenách a v prílohe k týmto usmerneniam. V prípade takýchto významných zmien sa vyžaduje, aby boli pred vykonaním schválené dotknutým príslušným orgánom.

2.3.1. Predkladanie žiadostí o zmenu typu II

Držiteľ musí predložiť oznámenia o významných zmenách typu II súčasne všetkým príslušným členským štátom, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre (podľa potreby).

Držitelia môžu zoskupiť podanie viacerých významných zmien typu II pre to isté povolenie na uvedenie na trh alebo môžu zoskupiť podanie jednej alebo viacerých významných zmien typu II s inými menej významnými zmenami pre to isté povolenie na uvedenie na trh do jedného oznámenia za predpokladu, že to zodpovedá jednému z prípadov uvedených v prílohe III k nariadeniu o zmenách, alebo ak to bolo vopred dohodnuté s referenčným členským štátom, príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúrou (podľa potreby).

Okrem toho, pre lieky povolené podľa čisto vnútroštátnych postupov môže držiteľ zoskupiť aj viaceré významné zmeny typu II s vplyvom na viaceré povolenia na uvedenie na trh v jednom členskom štáte alebo jednu alebo viaceré významné zmeny typu II s inými menej významnými zmenami s vplyvom na viaceré povolenia na uvedenie na trh v jednom členskom štáte za predpokladu, že i) zmeny sú rovnaké pre všetky príslušné povolenia na uvedenie na trh, ii) zmeny sú súčasne predložené príslušnému vnútroštátnemu orgánu a iii) príslušný vnútroštátny orgán takéto zoskupenie vopred schválil.

Navyše, ak tá istá významná zmena typu II alebo tá istá skupina zmien (ako sa už uviedlo) má vplyv na viaceré povolenia na uvedenie na trh, ktoré vlastní ten istý držiteľ, držiteľ môže predložiť tieto zmeny ako jednu žiadosť o „rozdelenie práce“ (pozri oddiel 3 o „rozdelení práce“).

Žiadosť musí obsahovať prvky uvedené v prílohe IV k nariadeniu o zmenách prezentované tak, ako sa uvádza ďalej, v súlade s príslušnými kapitolami a číslovaním formátu EU-CTD alebo formátu zväzku 6B Oznámenia pre žiadateľov (veterinárne lieky, ak formát EU-CTD nie je k dispozícii):

- Sprievodný list.

- Vyplnené tlačivo žiadosti o zmenu EÚ (uverejnené v „Oznámení pre žiadateľov“) obsahujúce údaje o danom(-ých) povolení(-iach) na uvedenie na trh. Ak je zmena dôsledkom inej zmeny alebo s ňou súvisí, v príslušnej časti tlačiva žiadosti by sa mal uviesť opis vzťahu medzi týmito zmenami.
- Odkaz na kód zmeny stanovený v prílohe k týmto usmerneniam s uvedením, že všetky podmienky a požiadavky na dokumentáciu sú splnené, alebo v príslušných prípadoch odkaz na odporúčanie klasifikácie uverejnené v súlade s článkom 5 nariadenia o zmenách použité pre príslušnú žiadosť.
- Podkladové údaje týkajúce sa navrhovanej(-ých) zmeny (zmien).
- Aktualizáciu súhrnov kvalitatívnych údajov, neklinických prehľadov, prípadne klinických prehľadov (alebo znaleckých posudkov o veterinárnych liekoch), alebo dodatok k nim. Ak sa predkladajú správy o neklinických alebo klinických štúdiách, hoci aj len jedna, ich príslušný(-é) súhrn(-y) by sa mal(-i) zahrnúť do modulu 2.
- V prípade zmien požadovaných príslušným orgánom, ktoré vyplývajú z predložených nových údajov, napr. na základe podmienok po udelení povolenia, alebo v rámci záväzkov, ktoré súvisia s dohľadom nad liekmi, by mala byť k sprievodnému listu pripojená kópia žiadosti.
- V prípade, že zmeny majú vplyv na súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu alebo písomnú informáciu pre používateľov, revidované informácie o výrobku prezentované vo vhodnom formáte, ako aj ich príslušné preklady. Ak má významná zmena typu II vplyv na celkovú úpravu a čitateľnosť vonkajšieho balenia a bezprostredného obalu lieku alebo písomnej informácie pre používateľov, mali by sa poskytnúť makety alebo vzory referenčnému členskému štátu, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre.

V prípade zmien v rámci postupu vzájomného uznávania by referenčnému členskému štátu mal byť ďalej doručený zoznam dátumov odoslania obsahujúci číslo konania vo veci zmeny typu II, dátumy, ku ktorým boli žiadosti zaslané každému príslušnému členskému štátu, a potvrdenie, že príslušné poplatky boli zaplatené v súlade s požiadavkami príslušných orgánov.

Pre zmeny čisto vnútroštátneho postupu potvrdenie, že príslušný poplatok bol zaplatený v súlade s požiadavkami príslušného vnútroštátneho orgánu.

V prípade zmien v rámci centralizovaného postupu by sa mal v súlade s finančnými postupmi agentúry zaplatiť príslušný poplatok za zmenu(-y) typu II, ako je ustanovené v nariadení Rady (ES) č. 297/95.

2.3.2. Hodnotenie zmien typu II v prípade postupu vzájomného uznávania

Po doručení žiadosti pre typ II ju referenčný členský štát vybaví takto:

Ak žiadosť bola predložená súčasne všetkým príslušným členským štátom a obsahuje prvky uvedené v bode 2.3.1, referenčný členský štát potvrdí doručenie platnej žiadosti o významnú zmenu typu II. Konanie sa začína od dátumu potvrdenia doručenia platnej žiadosti referenčným členským štátom. Držiteľ a príslušné členské štáty budú informované o časovom rámci na začiatku konania.

Pre významné zmeny typu II sa bude ako všeobecné pravidlo uplatňovať 60-dňová lehota na hodnotenie. Referenčný členský štát môže túto lehotu skrátiť so zreteľom na naliehavosť danej záležitosti, najmä z bezpečnostných dôvodov, alebo táto lehota môže byť referenčným štátom predĺžená na 90 dní v prípade zmien uvedených v časti I prílohy V alebo v prípade zoskupenia zmien podľa článku 7 ods. 2 písm. c) nariadenia o zmenách. V prípade zmien týkajúcich sa veterinárnych liekov uvedených v časti 2 prílohy V k nariadeniu o zmenách sa bude uplatňovať 90-dňová lehota.

Referenčný členský štát vypracuje návrh hodnotiacej správy a rozhodnutie o žiadosti v súlade s oznámeným časovým rámcom a rozošle ich príslušným členským štátom na pripomienkovanie, ako aj držiteľovi na informáciu. Príslušné členské štáty zašlú referenčnému členskému štátu svoje pripomienky v lehotách stanovených v časovom rámci.

Počas obdobia hodnotenia môže referenčný členský štát požiadať držiteľa povolenia na uvedenie na trh o poskytnutie doplňujúcich informácií. Držiteľovi bude zaslaná žiadosť o doplňujúce informácie spolu s časovým rámcom, v ktorom sa uvádza dátum, do ktorého by držiteľ mal predložiť požadované údaje, a podľa potreby predĺžené obdobie hodnotenia. Všeobecne platí, že sa bude uplatňovať pozastavenie v dĺžke jedného mesiaca. V prípade dlhšieho pozastavenia by držiteľ mal zaslať referenčnému členskému štátu odôvodnenú žiadosť na odsúhlasenie.

Do doručenia doplňujúcich informácií bude konanie pozastavené. Hodnotenie odpovedí môže trvať až 30 alebo 60 dní v závislosti od zložitosti a množstva údajov vyžiadaných od držiteľa.

Referenčný členský štát po doručení odpovede žiadateľa dokončí návrh hodnotiacej správy a rozhodnutie o žiadosti a rozošle ich príslušným členským štátom na pripomienkovanie, ako aj držiteľovi na informáciu.

2.3.3. Výsledok hodnotenia zmien typu II v prípade postupu vzájomného uznávania

Referenčný členský štát do konca obdobia hodnotenia dokončí a príslušným členským štátom predloží hodnotiacu správu vrátane svojho rozhodnutia o žiadosti.

Príslušné členské štáty do 30 dní od doručenia hodnotiacej správy a rozhodnutia toto rozhodnutie uznajú a informujú o tom referenčný členský štát, pokiaľ nebolo identifikované potenciálne závažné ohrozenie verejného zdravia alebo potenciálne závažné ohrozenie zdravia ľudí alebo zvierat, prípadne ohrozenie životného prostredia (v prípade veterinárnych liekov), ktoré by členskému štátu bránilo uznať rozhodnutie referenčného členského štátu. Členský štát, ktorý do 30 dní od doručenia hodnotiacej správy a rozhodnutia referenčného členského štátu takéto potenciálne závažné ohrozenie identifikuje, musí o tom informovať referenčný členský štát a poskytnúť podrobné vysvetlenie dôvodov pre svoje stanovisko.

Referenčný členský štát potom žiadosť postúpi príslušnej koordinačnej skupine na účely uplatnenia článku 33 ods. 3, 4 a 5 smernice 2001/82/ES alebo článku 29 ods. 3, 4 a 5 smernice 2001/83/ES vo vzťahu k záležitosti, ktorá je predmetom sporu, a zodpovedajúcim spôsobom informuje držiteľa a príslušné členské štáty. Držiteľ nie je oprávnený iniciovať posudzovanie.

Ak sa žiadosť týkajúca sa zoskupenia zmien, ktoré zahŕňa aspoň zmenu typu II, postúpi koordinačnej skupine, rozhodnutie o zmenách, ktoré nie sú predmetom posudzovania, sa pozastaví do uzavretia postupu pri predložení podnetu (vrátane, v relevantných prípadoch, postúpenia Výboru pre lieky na humánne použitie podľa článkov 32 až 34 smernice 2001/83/ES alebo Výboru pre lieky na veterinárne použitie podľa článkov 36 až 38 smernice

2001/82/ES). Koordinačná skupina a prípadne Výbor pre lieky na humánne použitie alebo Výbor pre lieky na veterinárne použitie však prediskutujú len uvedenú zmenu alebo zmeny, v súvislosti s ktorými bolo identifikované potenciálne závažné ohrozenie zdravia ľudí a zvierat, prípadne ohrozenie životného prostredia, a nie celú skupinu zmien.

Referenčný členský štát informuje príslušné členské štáty a držiteľa o schválení alebo zamietnutí zmeny (zmien) (vrátane dôvodov nepriaznivého výsledku). Ak sa viaceré zmeny typu II alebo zoskupenie zmeny (zmien) typu II s inými menej významnými zmenami predkladajú ako jedna žiadosť, referenčný členský štát informuje držiteľa a príslušné členské štáty o tom, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté. Držiteľ môže počas konania odobrať jednotlivé zmeny zo zoskupenej žiadosti (pred dokončením hodnotenia príslušného referenčného členského štátu).

Po oznámení kladného rozhodnutia o zmenách, ktoré zahŕňajú zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov, by držiteľ mal do siedmich dní predložiť preklady informačných textov lieku všetkým príslušným členským štátom.

Po schválení zmeny (zmien) príslušné orgány príslušných členských štátov v prípade potreby zmenia povolenie na uvedenie na trh s cieľom do dvoch mesiacov zohľadniť túto zmenu alebo zmeny za predpokladu, že príslušným členským štátom boli poskytnuté dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia na uvedenie na trh.

Prijatú významnú zmenu alebo zmeny typu II možno vykonať 30 dní po tom, ako bol držiteľ informovaný o prijatí zmeny (zmien) referenčným členským štátom, za predpokladu, že príslušnému členskému štátu boli predložené potrebné dokumenty na zmenu povolenia na uvedenie na trh. V prípadoch, keď je žiadosť predmetom posudzovania, zmena alebo zmeny nesmú byť vykonané, kým sa v rámci postupu pri predložení podnetu nedospeje k záveru, že zmena alebo zmeny sa prijímajú. Možno však vykonať zmeny zoskupenia, ktoré nie je predmetom posudzovania, ak to uviedol referenčný členský štát.

Zmeny týkajúce sa otázok bezpečnosti sa musia vykonať v časovom rámci dohodnutom medzi referenčným členským štátom a držiteľom.

2.3.4. Hodnotenie zmien typu II v prípade čisto vnútroštátneho postupu

Po doručení žiadosti pre typ II ju príslušný vnútroštátny orgán vybaví takto:

Ak žiadosť obsahuje prvky uvedené v bode 2.3.1, príslušný vnútroštátny orgán potvrdí doručenie platnej žiadosti o významnú zmenu typu II. Konanie sa začína od dátumu potvrdenia doručenia platnej žiadosti. Držiteľ bude na začiatku konania informovaný o časovom rámci.

Pre významné zmeny typu II sa bude ako všeobecné pravidlo uplatňovať 60-dňový časový rámec hodnotenia. Príslušný vnútroštátny orgán môže túto lehotu skrátiť so zreteľom na naliehavosť danej záležitosti, najmä v prípade bezpečnostných problémov alebo ju môže predĺžiť na 90 dní v prípade zmien uvedených v časti I prílohy V alebo v prípade zoskupenia zmien podľa článku 13d ods. 2 písm. c) nariadenia o zmenách. V prípade zmien týkajúcich sa veterinárnych liekov uvedených v časti 2 prílohy V k nariadeniu o zmenách sa bude uplatňovať 90-dňový časový rámec.

Počas obdobia hodnotenia môže príslušný vnútroštátny orgán požiadať držiteľa o poskytnutie doplňujúcich informácií. Držiteľovi bude zaslaná žiadosť o doplňujúce informácie spolu s časovým rámcom, v ktorom sa uvádza dátum, do ktorého by držiteľ mal predložiť požadované údaje, a podľa potreby predĺžené obdobie hodnotenia.

Do doručenia doplňujúcich informácií bude konanie pozastavené. Ako všeobecné pravidlo sa bude uplatňovať pozastavenie v dĺžke jedného mesiaca. V prípade dlhšieho pozastavenia by držiteľ mal zaslať príslušnému vnútroštátnemu orgánu odôvodnenú žiadosť na odsúhlasenie.

Hodnotenie odpovedí môže trvať 30 alebo 60 dní v závislosti od zložitosti a množstva údajov vyžiadanych od držiteľa.

2.3.5. Výsledok hodnotenia zmien typu II v prípade čisto vnútroštátneho postupu

Príslušný vnútroštátny orgán do konca obdobia hodnotenia dokončí hodnotenie vrátane svojho rozhodnutia o žiadosti a informuje držiteľa o schválení alebo zamietnutí zmeny (zmien) (vrátane dôvodov záporného výsledku).

Ak sa viaceré zmeny typu II alebo zoskupenie zmeny (zmien) typu II s inými menej významnými zmenami predkladajú ako jedna žiadosť, príslušný vnútroštátny orgán informuje držiteľa o tom, ktorá zmena alebo zmeny boli prijaté alebo zamietnuté. Držiteľ môže počas konania odobrať jednotlivé zmeny zo zoskupenej žiadosti (pred dokončením hodnotenia príslušným vnútroštátnym orgánom).

Po schválení zmeny (zmien) príslušné vnútroštátne orgány v prípade potreby do dvoch mesiacov zmenia povolenie(-a) na uvedenie na trh s cieľom zohľadniť túto zmenu alebo zmeny za predpokladu, že príslušnému vnútroštátnemu orgánu boli poskytnuté dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia na uvedenie na trh.

Prijatú významnú zmenu alebo zmeny typu II možno vykonať po tom, ako bol držiteľ informovaný o prijatí zmeny (zmien) príslušným vnútroštátnym orgánom, za predpokladu, že boli predložené potrebné dokumenty na zmenu povolenia na uvedenie na trh.

Zmeny týkajúce sa otázok bezpečnosti sa musia vykonať v časovom rámci dohodnutom medzi príslušným vnútroštátnym orgánom a držiteľom.

2.3.6. Hodnotenie zmien typu II v prípade centralizovaného postupu

Agentúra vybaví žiadosť o zmenu typu II po jej doručení takto:

Ak žiadosť predložená agentúre obsahuje prvky uvedené v bode 2.3.1, agentúra potvrdí doručenie platnej žiadosti o významnú zmenu typu II. Agentúra začne konanie k dátumu potvrdenia doručenia platnej žiadosti. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude na začiatku konania informovaný o prijatom časovom rámci.

Pre významné zmeny typu II sa bude ako všeobecné pravidlo uplatňovať 60-dňový časový rámec hodnotenia. Agentúra môže túto lehotu skrátiť so zreteľom na naliehavosť danej záležitosti, najmä z bezpečnostných dôvodov, alebo ju môže predĺžiť na 90 dní v prípade zmien uvedených v časti I prílohy V alebo v prípade zoskupenia zmien podľa článku 7 ods. 2 písm. c) nariadenia o zmenách. V prípade zmien týkajúcich sa veterinárnych liekov uvedených v časti 2 prílohy V k nariadeniu o zmenách sa bude uplatňovať 90-dňový časový rámec.

Počas obdobia hodnotenia môže Výbor pre lieky na humánne použitie alebo Výbor pre lieky na veterinárne použitie požiadať o doplňujúce informácie. Žiadosť o doplňujúce informácie alebo nadväzujúca žiadosť by mali byť zaslané držiteľovi spolu s časovým rámcom, v ktorom sa uvádza dátum, do ktorého musí držiteľ predložiť vyžiadané údaje, a podľa potreby predĺžené obdobie hodnotenia.

Do doručenia doplňujúcich informácií bude konanie pozastavené. Všeobecne platí, že sa bude uplatňovať pozastavenie v dĺžke do jedného mesiaca. V prípade pozastavenia dlhšieho ako jeden mesiac by držiteľ mal zaslať agentúre odôvodnenú žiadosť na odsúhlasenie príslušným výborom. Pri každej nadväzujúcej žiadosti o doplňujúce informácie sa bude vo všeobecnosti uplatňovať dodatočné procedurálne pozastavenie v dĺžke jedného mesiaca; v odôvodnených prípadoch sa môžu uplatniť najviac dva mesiace.

Posúdenie odpovedí výborom môže trvať až 30 alebo 60 dní v závislosti od zložitosti a množstva údajov, ktoré je potrebné vyžiadať od držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Podľa potreby sa na žiadosť výboru alebo držiteľa môže uskutočniť ústne vysvetlenie Výboru pre lieky na humánne použitie alebo Výboru pre lieky na veterinárne použitie.

2.3.7. Výsledok hodnotenia zmien typu II v prípade centralizovaného postupu

Po prijatí stanoviska Výboru pre lieky na humánne použitie alebo Výboru pre lieky na veterinárne použitie agentúra informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh do pätnástich dní o tom, či je stanovisko priaznivé alebo nepriaznivé (vrátane dôvodov nepriaznivého).

Ak sa viaceré zmeny typu II alebo skupina zmeny (zmien) typu II s inými menej významnými zmenami predkladajú ako jedna žiadosť, agentúra vydá stanovisko zohľadňujúce konečný výsledok konania. V tomto stanovisku budú uvedené aj akékoľvek zmeny, ktoré sa nepovažujú za schváliteľné. Držiteľ môže počas konania odobrať jednotlivé zmeny zo zoskupenej žiadosti (pred vypracovaním konečného stanoviska agentúry).

Postup opätovného posudzovania uvedený v článku 9 ods. 2 a v článku 34 ods. 2 nariadenia (ES) č. 726/2004 sa vzťahuje aj na stanoviská prijaté pre žiadosti o významné zmeny typu II.

Ak je konečné stanovisko agentúry priaznivé a zmena alebo zmeny majú vplyv na podmienky rozhodnutia Komisie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, agentúra zašle Komisii svoje stanovisko a dôvody naň, ako aj dokumenty potrebné na zmenu príslušného povolenia na uvedenie.

Komisia do dvoch mesiacov od doručenia konečného stanoviska a príslušných informácií podľa potreby zmení povolenie na uvedenie na trh v prípade:

- i) zmien súvisiacich s pridaním novej terapeutickkej indikácie alebo úpravy existujúcej terapeutickkej indikácie,
- ii) zmien súvisiacich s pridaním novej kontraindikácie,
- iii) zmien súvisiacich so zmenou dávkovania,
- iv) zmien súvisiacich s pridaním cieľového živočíšneho druhu neurčeného na produkciu potravín alebo úpravou existujúceho v prípade veterinárnych liekov,

- v) zmien týkajúcich sa nahradenia alebo pridania sérotypu, kmeňa, antigénu alebo kombinácie sérotypov, kmeňov alebo antigénov v prípade veterinárnej vakcíny,
- vi) zmien súvisiacich so zmenami účinnej látky vakcíny proti sezónnej, predpandemickej alebo pandemickej ľudskej chrípke,
- vii) zmien súvisiacich so zmenami ochrannej lehoty veterinárneho lieku,
- viii) iných zmien typu II týkajúcich sa vykonávania zmien rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, v dôsledku rizika závažného ohrozenia verejného zdravia, rizika závažného ohrozenia zdravia zvierat alebo rizika závažného ohrozenia životného prostredia v prípade veterinárnych liekov.

V prípade ostatných zmien Komisia podľa potreby zmení rozhodnutie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, najneskôr do dvanástich mesiacov.

Schválená významná zmena alebo zmeny typu II vyžadujúce do dvoch mesiacov zmenu rozhodnutia Komisie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, môžu byť vykonané až po tom, ako Komisia o tom držiteľa informovala. Ak sa nevyžaduje vykonať do dvoch mesiacov zmenu rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, alebo ak schválená zmena alebo zmeny nemajú vplyv na podmienky rozhodnutia Komisie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, takáto zmena alebo zmeny môžu byť vykonané po tom, ako agentúra držiteľa informovala o svojom priaznivom stanovisku.

Zmeny týkajúce sa záležitostí bezpečnosti musia byť vykonané v časovom rámci dohodnutom medzi Komisiou a držiteľom.

2.4. Rozšírenia

Zoznam zmien, ktoré sa majú považovať za rozšírenia, sa ustanovuje v prílohe I k nariadeniu o zmenách. Ako sa ustanovuje v článku 19 nariadenia o zmenách, takéto žiadosti sa budú hodnotiť na základe toho istého postupu ako žiadosti o udelenie pôvodného povolenia na uvedenie na trh, ktorého sa týkajú. Rozšírenie sa môže udeliť buď ako nové povolenie na uvedenie na trh alebo sa udelí ako súčasť pôvodného povolenia na uvedenie na trh, ktorého sa týka.

2.4.1. Predkladanie žiadostí o rozšírenie

Žiadosti o rozšírenie sa musia predložiť všetkým príslušným členským štátom, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre (podľa potreby).

Držiteľia môžu zoskupiť podanie viacerých rozšírení alebo môžu zoskupiť podanie jedného alebo viacerých rozšírení s jedným alebo viacerými rozšíreniami pre to isté povolenie na uvedenie na trh do jedného oznámenia za predpokladu, že to zodpovedá jednému z prípadov uvedených v prílohe III k nariadeniu o zmenách, alebo ak to bolo vopred dohodnuté s referenčným členským štátom, príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúrou (podľa potreby). V nariadení o zmenách sa však neustanovuje rozdelenie práce pri žiadostiach o rozšírenie.

Žiadosť musí byť prezentovaná tak, ako sa uvádza ďalej, v súlade s príslušnými kapitolami a číslovaním formátu EU-CTD alebo formátu zväzku 6B Oznámenia pre žiadateľov (veterinárne lieky, keď formát EU-CTD nie je k dispozícii):

- Sprievodný list.
- Vyplnené tlačivo žiadosti EÚ (uverejnené v „Oznámení pre žiadateľov“).
- Podkladové údaje týkajúce sa navrhovaného rozšírenia. Určité pokyny o vhodných dodatočných štúdiách, ktoré sa vyžadujú pri žiadostiach o predĺženie, sa uvádzajú v dodatku IV kapitoly 1 zväzku 2A alebo 6A Oznámenia pre žiadateľov.
- Mal by sa poskytnúť úplný modul 1 (časť 1 v prípade veterinárnych liekov) s odôvodnením chýbajúcich údajov alebo dokumentov zahrnutých v príslušnom(-ých) oddiele(-och) modulu 1 alebo časti 1.
- Aktualizáciu súhrnov kvalitatívnych údajov, neklinických prehľadov, prípadne klinických prehľadov (alebo znaleckých posudkov o veterinárnych liekoch), alebo dodatok k nim. Ak sa predkladajú neklinické alebo klinické štúdie, hoci aj len jedna, ich príslušný(-é) súhrn(-y) by sa mal(-i) zahrnúť do modulu 2.
- V prípade, že rozšírenie má vplyv na súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu alebo písomnú informáciu pre používateľov: revidované informácie o výrobku prezentované vo vhodnom formáte.

V prípade žiadostí o rozšírenie v rámci postupu vzájomného uznávania by referenčnému členskému štátu mal byť ďalej doručený zoznam dátumov odoslania, v ktorom sa uvádza číslo konania, dátumy, ku ktorým boli žiadosti zaslané každému príslušnému členskému štátu, a potvrdenie, že príslušné poplatky boli zaplatené v súlade s požiadavkami príslušných orgánov.

V prípade žiadostí o rozšírenie v rámci čisto vnútroštátneho postupu potvrdenie, že príslušný poplatok bol zaplatený v súlade s požiadavkami príslušného vnútroštátneho orgánu.

V prípade žiadostí o rozšírenie v rámci centralizovaného postupu by sa príslušný poplatok za rozšírenie alebo rozšírenia ustanovený v nariadení Rady (ES) č. 297/95 mal zaplatiť v súlade s finančnými postupmi agentúry.

2.4.2. Hodnotenie rozšírení v prípade vnútroštátneho postupu

Po doručení žiadosti o rozšírenie v rámci postupu vzájomného uznávania alebo čisto vnútroštátneho postupu sa žiadosť bude vybavovať ako žiadosť o počiatočné povolenie na uvedenie na trh podľa smernice 2001/82/ES alebo smernice 2001/83/ES.

2.4.3. Hodnotenie rozšírení v prípade centralizovaného postupu

Po doručení žiadosti o rozšírenie ju agentúra bude vybavovať ako v prípade žiadosti o počiatočné povolenie na uvedenie na trh podľa nariadenia (ES) č. 726/2004.

2.5. Vakcíny proti ľudskej chrípke

V nasledujúcom texte sa uvádzajú pokyny na uplatňovanie článkov 12, 13f a 18 nariadenia o zmenách na žiadosti o ročnú aktualizáciu vakcín proti ľudskej chrípke.

Z dôvodu osobitostí spojených s výrobou vakcín proti ľudskej chrípke sa na ročnú zmenu účinnej látky na účely ročnej aktualizácie vakcíny proti ľudskej chrípke vzťahuje osobitné

„zrýchlené“ konanie pre zmeny s cieľom splniť odporúčanie EÚ na zloženie vakcíny proti kmeňu(-om) vírusu ľudskej chrípky na nasledujúcu sezónu. Okrem toho sa v článku 21 nariadenia o zmenách stanovuje osobitný postup pre naliehavé prípady, t. j. pre prípady pandemickej situácie.

Pri akýchkoľvek zmenách vakcín proti ľudskej chrípke sa budú uplatňovať konania pre zmeny stanovené v iných oddieloch týchto usmernení.

„Zrýchlený“ postup pozostáva z dvoch krokov. Prvý krok sa týka hodnotenia administratívnych a kvalitatívnych údajov (súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov a chemická, farmaceutická a biologická dokumentácia). Druhý krok sa týka hodnotenia doplňujúcich údajov, ak je to potrebné.

Držiteľom povolenia na uvedenie na trh sa odporúča, aby podania v prípade ročnej aktualizácie vopred prediskutovali s referenčným členským štátom, príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúrou.

2.5.1. Predkladanie žiadostí o zmeny v prípade ročnej aktualizácie vakcín proti ľudskej chrípke

Zmeny týkajúce sa zmien účinnej látky v prípade žiadostí o ročnú aktualizáciu vakcín proti ľudskej chrípke sa musia predložiť referenčnému členskému štátu a všetkým príslušným členským štátom, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre (podľa toho, čo je vhodné).

Žiadosť musí byť prezentovaná v súlade s príslušnými kapitolami a číslovaním formátu EU-CTD:

- Sprievodný list.
- Vyplnené tlačivo žiadosti EÚ (uverejnené v Oznámení pre žiadateľov).
- Aktualizácia súhrnov kvalitatívnych údajov, neklinických prehľadov, prípadne klinických prehľadov, alebo dodatok k nim. Ak sa predkladajú neklinické alebo klinické štúdie, hoci aj len jedna, ich príslušný(-é) súhrn(-y) by sa mal(-i) zahrnúť do modulu 2.
- Podkladové údaje týkajúce sa navrhovanej(-ých) zmeny (zmien).
- Revidované informácie o výrobku prezentované vo vhodnom formáte.

V prípade žiadostí o ročnú aktualizáciu vakcín proti ľudskej chrípke v rámci postupu vzájomného uznávania by referenčnému členskému štátu mal byť ďalej doručený zoznam dátumov odoslania, v ktorom sa uvádza číslo konania, dátumy, ku ktorým boli žiadosti zaslané každému príslušnému členskému štátu, a potvrdenie, že príslušné poplatky boli zaplatené v súlade s požiadavkami príslušných orgánov.

V prípade žiadostí o ročnú aktualizáciu vakcín proti ľudskej chrípke v rámci čisto vnútroštátneho postupu potvrdenie, že príslušné poplatky boli zaplatené v súlade s požiadavkami príslušného vnútroštátneho orgánu.

V prípade žiadostí o ročnú aktualizáciu vakcín proti ľudskej chrípke v rámci centralizovaného postupu by sa príslušný poplatok za zmenu, ako je ustanovené v nariadení Rady (ES) č. 297/95, mal zaplatiť v súlade s finančnými postupmi agentúry.

2.5.2. Hodnotenie zmien v prípade postupu vzájomného uznávania

Po doručení žiadosti o ročnú aktualizáciu ju referenčný členský štát vybaví takto:

Referenčný členský štát potvrdí doručenie platnej žiadosti do siedmich dní a informuje držiteľa a príslušné členské štáty o začiatku konania.

Referenčný členský štát vypracuje hodnotiacu správu a rozhodnutie o žiadosti. Na tento účel referenčný členský štát najprv zväzi administratívne a kvalitatívne údaje. Keďže referenčný členský štát musí zaslať hodnotenie a návrh rozhodnutia v lehote stanovenej v nariadení, t. j. najneskôr do 45 dní, očakáva sa, že na umožnenie dostatočnej lehoty na vyhodnotenie doplňujúcich údajov (najmä klinických údajov a údajov o stabilite) tam, kde to bude potrebné, referenčný členský štát za normálnych okolností ukončí svoje hodnotenie administratívnych a kvalitatívnych zložiek údajov do 30 dní od prijatia platnej žiadosti.

Referenčný členský štát môže požiadať držiteľa o predloženie doplňujúcich informácií (najmä klinických údajov a údajov o stabilite); v takom prípade o tom informuje príslušné členské štáty. Ak je držiteľovi zaslaná žiadosť o doplňujúce informácie, 45-dňová lehota sa pozastaví, až kým držiteľ nepredloží požadované informácie.

Referenčný členský štát zašle svoju hodnotiacu správu a návrh rozhodnutia príslušným členským štátom. Do dvanástich dní od dátumu doručenia príslušné členské štáty prijímú zodpovedajúce rozhodnutie a informujú o ňom držiteľa a referenčný členský štát.

2.5.3. Hodnotenie zmien v prípade čisto vnútroštátneho postupu

Po doručení žiadosti o ročnú zmenu vakcíny proti ľudskej chrípke ju príslušný vnútroštátny orgán vybaví takto:

Príslušný vnútroštátny orgán potvrdí doručenie platnej žiadosti o ročnú zmenu vakcíny proti ľudskej chrípke a informuje o tom držiteľa.

Počas hodnotenia môže príslušný vnútroštátny orgán požiadať držiteľa o doplňujúce informácie (najmä klinické údaje a údaje o stabilite); v takom prípade sa 45-dňová lehota sa zastaví, až kým držiteľ nepredloží požadované informácie.

Príslušný vnútroštátny orgán v časovej lehote 45 dní od doručenia platnej žiadosti dokončí hodnotenie vrátane svojho rozhodnutia o žiadosti a informuje držiteľa o schválení alebo zamietnutí zmeny (zmien) (vrátane dôvodov nepriaznivého výsledku).

2.5.4. Hodnotenie zmien v rámci centralizovaného postupu

Po doručení žiadosti o ročnú zmenu vakcíny proti ľudskej chrípke ju agentúra vybaví takto:

Agentúra potvrdí prijatie platnej žiadosti o ročnú zmenu vakcíny proti ľudskej chrípke do siedmich dní a informuje držiteľa o začatí konania.

Výbor pre lieky na humánne použitie má na hodnotenie žiadosti najviac 55 dní od začatia konania. Výbor môže požiadať držiteľa o predloženie doplňujúcich informácií (najmä klinických údajov a údajov o stabilite); v takom prípade sa 55-dňová lehota pozastaví, až kým držiteľ nepredloží požadované informácie.

Komisia v prípade potreby a na základe konečného stanoviska výboru zmení rozhodnutie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, a aktualizuje register liekov Spoločenstva.

2.6. Naliehavé bezpečnostné obmedzenia

V článku 22 nariadenia o zmenách sa stanovuje, že v prípade rizika ohrozenia verejného zdravia, pokiaľ ide o lieky na humánne použitie, alebo v prípade rizika ohrozenia zdravia ľudí a zvierat, pokiaľ ide o lieky na veterinárne použitie, prípadne ohrozenia životného prostredia, môže držiteľ prijať predbežné „naliehavé bezpečnostné obmedzenia“.

Naliehavé bezpečnostné obmedzenia sa týkajú dočasnej zmeny alebo zmien podmienok povolenia na uvedenie na trh vzhľadom na nové informácie, ktoré majú vplyv na bezpečné používanie lieku. Tieto naliehavé zmeny musia byť následne zavedené prostredníctvom zodpovedajúcej zmeny povolenia na uvedenie na trh.

Držiteľ musí bezodkladne informovať všetky príslušné členské štáty, príslušný vnútroštátny orgán alebo agentúru (podľa potreby) o obmedzeniach, ktoré sa majú zaviesť.

Ak dotknutý orgán alebo agentúra nevznesú námietky (v prípade centrálne povolených liekov) do 24 hodín od doručenia uvedených informácií, naliehavé bezpečnostné obmedzenia sa považujú za prijaté. Tieto obmedzenia musia byť vykonané v časovom rámci dohodnutom medzi referenčným členským štátom, príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúrou (podľa potreby) a držiteľom.

Naliehavé bezpečnostné obmedzenia môže ukladať aj Komisia (pre centrálne povolované lieky) alebo príslušné vnútroštátne orgány (pre vnútroštátne povolované lieky) v prípade rizika ohrozenia verejného zdravia, pokiaľ ide o humánne lieky, alebo v prípade rizika ohrozenia zdravia ľudí alebo zvierat, pokiaľ ide o veterinárne lieky.

Držiteľ musí predložiť príslušnú žiadosť o zmenu, ktorá zohľadňuje naliehavé bezpečnostné obmedzenia (bez ohľadu na to, či o ne požiadal držiteľ alebo ich uložila Komisia alebo príslušné vnútroštátne orgány), a to čo najskôr v lehote 15 dní.

2.7. Vyhlásenie o súlade podľa nariadenia o liekoch na pediatrické použitie

Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 o liekoch na pediatrické použitie, ktorým sa mení a dopĺňa nariadenie (EHS) č. 1768/92, smernica 2001/20/ES, smernica 2001/83/ES a nariadenie (ES) č. 726/2004¹⁰ („pediatrické nariadenie“) obsahuje ustanovenia o odmenách:

- Podľa článku 36 ods. 1 nariadenia (ES) č. 1901/2006 má držiteľ patentu alebo dodatkového ochranného osvedčenia nárok na šesťmesačné predĺženie platnosti uvedenej v článku 13 ods. 1 a 2 nariadenia Rady (EHS) č. 1768/92¹¹ [teraz: nariadenie (ES) č. 469/2009], ak sú splnené určité podmienky vrátane pripojenia

¹⁰ Ú. v. EÚ L 378, 27.12.2006, s. 1.

¹¹ Od 6. júla 2009 sa toto nariadenie nahrádza nariadením (ES) č. 469/2009.

vyhlásenia uvedeného v článku 28 ods. 3 nariadenia o liekoch na pediatrické použitie („vyhlásenie o súlade“) k povoleniu na uvedenie na trh.

- Podľa článku 37 nariadenia (ES) č. 1901/2006 má držiteľ povolenia na uvedenie lieku na ojedinelé ochorenia na trh nárok na predĺženie desaťročného obdobia uvedeného v článku 8 ods. 1 nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 141/2000 na dvanásť rokov, ak sú splnené určité podmienky vrátane pripojenia vyhlásenia o súlade k povoleniu na uvedenie na trh.

Z toho vyplýva, že na získanie odmien stanovených podľa článku 36 a 37 nariadenia o liekoch na pediatrické použitie sa môže požadovať zmena, ktorou sa k povoleniu na uvedenie na trh pripojí vyhlásenie o súlade.

Článok 23a nariadenia o zmenách zjednodušuje postup, ktorým sa do povolenia na uvedenie na trh vkladá vyhlásenie o súlade, aby bolo možné získať odmeny stanovené podľa nariadenia (ES) č. 1901/2006 čo najskôr po splnení požiadaviek stanovených v nariadení o liekoch na pediatrické použitie. Konkrétne na účely zahrnutia vyhlásenia o súlade by držiteľia mali predložiť žiadosť o zmenu dotknutému orgánu. Po overení, že boli splnené všetky príslušné podmienky, dotknutý orgán zahŕnie vyhlásenie o súlade do technickej dokumentácie k povoleniu na uvedenie na trh.

Na účely právnej istoty dotknutý orgán poskytne držiteľovi potvrdenie o tom, že vyhlásenie o súlade je zahrnuté v technickej dokumentácii, a to do 30 dní po ukončení príslušného hodnotenia. Európska agentúra pre lieky vystaví v prípade povolení na uvedenie na trh udelených v rámci centralizovaného postupu potvrdenie o tom, že vyhlásenie o súlade bolo zahrnuté do povolenia na uvedenie na trh.

3. PROCEDURÁLNE POKYNY O ROZDELENÍ PRÁCE

Článok 20 nariadenia o zmenách umožňuje držiteľovi predložiť v jednej žiadosti tú istú zmenu typu IB, tú istú zmenu typu II alebo tú istú skupinu zmien zodpovedajúcu jednému z prípadov uvedených v prílohe III k nariadeniu alebo dohodnutú s referenčným členským štátom, príslušným vnútroštátnym orgánom alebo agentúrou (podľa potreby), ktorá neobsahuje žiadne rozšírenie, ktoré má vplyv na:

- i) viac ako jedno čisto vnútroštátne povolenie na uvedenie na trh toho istého držiteľa vo viac ako jednom členskom štáte, alebo
- ii) viac ako jeden prípad vzájomného uznávania povolenia na uvedenie na trh toho istého držiteľa, alebo
- iii) viac ako jedno centralizované povolenie na uvedenie na trh toho istého držiteľa, alebo
- iv) jedno alebo viaceré vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh a jedno alebo viaceré centralizované povolenia na uvedenie na trh toho istého držiteľa, alebo
- v) jedno alebo viaceré čisto vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh a jeden alebo viaceré prípady vzájomného uznávania povolení na uvedenie na trh týkajúce sa toho istého držiteľa, alebo

vi) jeden alebo viaceré prípady vzájomného uznávania povolení na uvedenie na trh a jedno alebo viaceré centralizované povolenia na uvedenie na trh toho istého držiteľa, alebo

vii) jedno alebo viaceré čisto vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh, jeden alebo viaceré prípady vzájomného uznávania povolení na uvedenie na trh a jedno alebo viaceré centralizované povolenia na uvedenie na trh týkajúce sa toho istého držiteľa.

S cieľom zabrániť duplicitu práce pri hodnotení týchto zmien sa zriadil postup rozdelenia práce, v rámci ktorého by mal jeden orgán („referenčný orgán“) vybraný z príslušných orgánov členských štátov a agentúry v mene ostatných príslušných orgánov preskúmať zmenu.

Ak aspoň jedno z uvedených povolení na uvedenie na trh bolo povolené prostredníctvom centralizovaného postupu, referenčným orgánom bude agentúra (oddiel 3.4). Vo všetkých ostatných prípadoch bude ako referenčný orgán konať príslušný vnútroštátny orgán zvolený koordinačnou skupinou pri zohľadnení odporúčania držiteľa (oddiel 3.2).

V záujme uľahčenia plánovania postupu sa držiteľia vyzývajú, aby informovali agentúru alebo koordinačnú skupinu a navrhovaný referenčný orgán pred predložením zmeny alebo skupiny zmien, ktoré majú byť predmetom postupu rozdelenia práce.

Na to, aby sa získali výhody z postupu rozdelenia práce, je potrebné, aby sa tá istá zmena alebo zmeny vzťahovali na rozličné uvedené lieky, pri ktorých nie je žiadna (alebo je len obmedzená) potreba hodnotiť potenciálny vplyv konkrétneho lieku. Preto v prípade, ak si „tá istá“ zmena alebo „tie isté“ zmeny rozličných povolení na uvedenie na trh vyžadujú predloženie individuálnych podporných údajov pre každý dotknutý liek alebo osobitné hodnotenie konkrétnych liekov, takéto zmeny nepovedú k získaniu prospechu z rozdelenia práce.

3.1. Podanie žiadosti o zmenu(-y) v rámci rozdelenia práce

Zmena alebo skupina zmien, pri ktorej sa navrhuje rozdelenie práce, sa musí predložiť tak, ako sa stanovuje v oddieloch 2.2 – 2.3, a musí sa zaslať ako jeden integrovaný súbor predkladaných podkladov zahŕňajúci všetky zmeny vzťahujúce sa na všetky lieky. To musí zahŕňať spoločný sprievodný list a formulár žiadosti spolu s osobitnou podkladovou dokumentáciou pre každý dotknutý liek vrátane (v prípade potreby) revidovaných informácií o výrobku pre každý dotknutý liek. To umožní agentúre a príslušným vnútroštátnym orgánom aktualizovať spis každého povolenia na uvedenie na trh zahrnutého v postupe rozdelenia práce príslušnými zmenenými alebo novými informáciami.

Žiadosť o rozdelenie práce sa musí predložiť všetkým dotknutým orgánom, t. j. všetkým členským štátom, v ktorých sú uvedené lieky povolené, a agentúre (v prípade centralizovaného postupu).

3.2. Hodnotenie rozdelenia práce v prípadoch, ktoré nezahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu

Ak držiteľ informuje koordinačnú skupinu o pripravovanom postupe rozdelenia práce, ktorý nemá vplyv na centralizované udeľovanie povolení na uvedenie na trh, koordinačná skupina na nasledujúcom zasadnutí rozhodne vzhľadom na návrh držiteľa o referenčnom orgáne, a ak sa to vyžaduje podľa článku 20 ods. 3 tretieho pododseku nariadenia o zmenách, o ďalšom dotknutom orgáne, ktorý bude pomáhať referenčnému orgánu. Držiteľ bude koordinačnou

skupinou informovaný o rozhodnutí o tom, ktorý príslušný vnútroštátny orgán bude konať ako referenčný orgán.

Referenčný orgán vybaví žiadosť o rozdelenie práce po jej doručení takto:

Referenčný orgán potvrdí doručenie platnej žiadosti o rozdelenie práce. Referenčný orgán začne konanie bezodkladne po potvrdení doručenia platnej žiadosti. Držiteľ a príslušné členské štáty budú na začiatku konania informované o časovom rámci.

Pri postupoch rozdelenia práce sa bude vo všeobecnosti uplatňovať 60-dňová lehota alebo v prípade zmien uvedených v časti 2 prílohy V k nariadeniu o zmenách 90-dňová lehota na hodnotenie. Referenčný orgán však môže túto lehotu skrátiť so zreteľom na naliehavosť danej záležitosti, najmä v prípade záležitostí bezpečnosti, alebo ju môže predĺžiť na 90 dní v prípade zmien uvedených v časti I prílohy V alebo v prípade zoskupenia zmien podľa článku 7 ods. 2 písm. c) alebo článku 13d ods. 2 písm. c) nariadenia o zmenách.

Referenčný orgán vypracuje stanovisko v súlade s oznámeným časovým rámcom a rozošle ho príslušným členským štátom na pripomienkovanie, ako aj držiteľovi pre informáciu. Príslušné členské štáty zašlú svoje pripomienky v lehotách stanovených v časovom rámci.

Počas obdobia hodnotenia môže referenčný členský štát požiadať držiteľa povolenia na uvedenie na trh o poskytnutie doplňujúcich informácií. Držiteľovi povolenia bude zaslaná žiadosť o doplňujúce informácie spolu s časovým rámcom, v ktorom sa uvádza dátum, do ktorého by držiteľ mal predložiť požadované údaje, a podľa potreby predĺžené obdobie hodnotenia. Všeobecne platí, že sa bude uplatňovať pozastavenie v dĺžke jedného mesiaca. V prípade dlhšieho pozastavenia by mal držiteľ zaslať referenčnému členskému štátu odôvodnenú žiadosť na odsúhlasenie.

Do doručenia doplňujúcich informácií bude konanie pozastavené. Hodnotenie odpovedí môže trvať 30 alebo 60 dní v závislosti od zložitosti a množstva údajov vyžiadaných od držiteľa.

Referenčný členský štát po doručení odpovede žiadateľa dokončí návrh stanoviska a rozošle ho príslušným členským štátom na pripomienkovanie, ako aj držiteľovi na informáciu.

3.3. Výsledok hodnotenia rozdelenia práce v prípadoch, ktoré nezahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu

Referenčný orgán do konca obdobia hodnotenia vydá svoje stanovisko k žiadosti a informuje o tom príslušné členské štáty a držiteľa.

V prípade priaznivého stanoviska by k predmetnému stanovisku mal byť priložený zoznam zmien, ktoré sa nepovažujú za schváliteľné (v náležitých prípadoch). Zmeny sa môžu považovať za schváliteľné len pre niektoré z príslušných liekov. V prípade záporného výsledku by sa mali vysvetliť dôvody pre takýto záporný výsledok.

Príslušné členské štáty do 30 dní od doručenia stanoviska toto stanovisko uznajú a informujú o tom referenčný členský štát, pokiaľ nebolo identifikované potenciálne závažné ohrozenie verejného zdravia alebo potenciálne závažné ohrozenie zdravia ľudí alebo zvierat, prípadne ohrozenie životného prostredia (v prípade veterinárnych liekov), ktoré by členskému štátu bránilo uznať stanovisko referenčného členského štátu. Členský štát, ktorý do 30 dní od doručenia stanoviska referenčného členského štátu takéto potenciálne závažné ohrozenie

identifikuje, by mal o tom informovať referenčný členský štát a poskytnúť podrobné vysvetlenie dôvodov pre svoje stanovisko.

Referenčný orgán potom postúpi žiadosť koordinačnej skupine na účely uplatnenia článku 33 ods. 3, 4 a 5 smernice 2001/82/ES alebo článku 29 ods. 3, 4 a 5 smernice 2001/83/ES vo vzťahu k záležitosti, ktorá je predmetom sporu, a zodpovedajúcim spôsobom informuje držiteľa povolenia na uvedenie na trh a príslušné členské štáty. Držiteľ nie je oprávnený iniciovať postúpenie.

V prípade postúpenia koordinačnej skupine sa konanie týkajúce sa rozhodnutia o žiadosti o rozdelenie práce pozastaví, až kým nebude prijaté rozhodnutie o postupe postúpenia (vrátane, v relevantných prípadoch, postúpenia Výboru pre lieky na humánne použitie podľa článkov 32 až 34 smernice 2001/83/ES alebo Výboru pre lieky na veterinárne použitie podľa článkov 36 až 38 smernice 2001/82/ES).

Po oznámení kladného stanoviska, pokiaľ ide o zmeny, ktoré zahŕňajú zmeny súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov, by držiteľ mal do siedmich dní predložiť preklady informačných textov lieku všetkým príslušným členským štátom.

Príslušné členské štáty do 30 dní od schválenia stanoviska alebo, ak bolo iniciované postúpenie, od oznámenia súhlasu koordinačnej skupiny, resp. od rozhodnutia Komisie (podľa vhodnosti), príslušným spôsobom zmenia povolenie(-ia) na uvedenie na trh za predpokladu, že príslušným členským štátom boli poskytnuté dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia na uvedenie na trh.

Menej významná(-é) zmena(-y) typu IB schválená(-é) prostredníctvom postupu rozdelenia práce sa môže(-u) vykonať po doručení kladného stanoviska referenčného orgánu.

Významná zmena alebo zmeny typu II (vrátane zmien, ktoré obsahujú zoskupenie menej významných zmien typu IB) schválené prostredníctvom postupu rozdelenia práce môžu byť vykonané do 30 dní od doručenia kladného stanoviska referenčného orgánu za predpokladu, že príslušným členským štátom boli poskytnuté dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia na uvedenie na trh. V prípadoch, keď je žiadosť predmetom postúpenia, zmena alebo zmeny nesmú byť vykonané, kým sa v rámci postupu pri predložení podnetu nedospeje k záveru, že zmena alebo zmeny sa prijímajú.

Zmeny týkajúce sa otázok bezpečnosti sa musia vykonať v časovom rámci dohodnutom medzi držiteľom povolenia na uvedenie na trh a referenčným orgánom.

3.4. Hodnotenie rozdelenia práce v prípadoch, ktoré zahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu

Po doručení žiadosti o rozdelenie práce, ktorá má vplyv aspoň na jedno centralizované povolenie na uvedenie na trh, ju agentúra vybaví takto:

Agentúra potvrdí doručenie platnej žiadosti o rozdelenie práce. Agentúra začne konanie hneď po potvrdení doručenia platnej žiadosti. Držiteľ povolenia bude na začiatku konania informovaný o prijatom časovom rámci.

Agentúra vymenuje spravodajcu (a v niektorých prípadoch aj spoluspravodajcu), aby viedol postup hodnotenia.

Pri postupoch rozdelenia práce sa bude vo všeobecnosti uplatňovať 60-dňový rámec hodnotenia, alebo v prípade zmien uvedených v časti 2 prílohy V k nariadeniu o zmenách 90-dňový rámec hodnotenia. Referenčný orgán však môže túto lehotu skrátiť so zreteľom na naliehavosť danej záležitosti, najmä v prípade záležitostí bezpečnosti, alebo ju môže predĺžiť na 90 dní v prípade zmien uvedených v časti I prílohy V alebo v prípade zoskupenia zmien podľa článku 7 ods. 2 písm. c) alebo článku 13d ods. 2 písm. c).

Počas obdobia hodnotenia môže Výbor pre lieky na humánne použitie alebo Výbor pre lieky na veterinárne použitie požiadať o doplňujúce informácie. Držiteľovi bude zaslaná žiadosť o doplňujúce informácie alebo nadväzujúca žiadosť spolu s časovým rámcom, v ktorom sa uvádza dátum, do ktorého by držiteľ mal predložiť požadované údaje, a podľa potreby predĺžené obdobie hodnotenia.

Do doručenia doplňujúcich informácií bude konanie pozastavené. Všeobecne platí, že sa bude uplatňovať pozastavenie v dĺžke do jedného mesiaca. Pri pozastavení dlhšom ako jeden mesiac by mal držiteľ zaslať agentúre odôvodnenú žiadosť na odsúhlasenie Výborom pre lieky na humánne použitie alebo Výborom pre lieky na veterinárne použitie.

V prípade akejkoľvek nadväzujúcej žiadosti o doplňujúce informácie sa bude vo všeobecnosti uplatňovať dodatočné pozastavenie v dĺžke najviac jedného mesiaca; v odôvodnených prípadoch sa môžu uplatniť najviac dva mesiace.

Posúdenie odpovedí výborom môže trvať najviac 30 alebo 60 dní v závislosti od zložitosti a množstva údajov poskytnutých držiteľom povolenia na uvedenie na trh.

Na žiadosť príslušného výboru alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa podľa potreby môže uskutočniť ústne vysvetlenie Výboru pre lieky na humánne použitie alebo Výboru pre lieky na veterinárne použitie.

3.5. Výsledok hodnotenia rozdelenia práce v prípadoch, ktoré zahŕňajú lieky povolené v rámci centralizovaného postupu

Agentúra do konca obdobia hodnotenia prijme stanovisko k žiadosti vrátane hodnotiacej správy. Agentúra informuje držiteľa a (v prípade potreby) príslušné členské štáty. Držitelia môžu v prípade nesúhlasu so stanoviskom požiadať o opätovné preskúmanie stanoviska v súlade s postupom stanoveným v článku 9 ods. 2 a článku 34 ods. 2 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Ak je stanovisko agentúry priaznivé a zmena alebo zmeny majú vplyv na podmienky rozhodnutia(-i) Komisie, ktorým(-i) sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, agentúra zašle Komisii svoje stanovisko a dôvody naň, ako aj dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia na uvedenie na trh.

Ak agentúra usúdi, že niektoré zmeny nie sú schváliteľné, k stanovisku by mal byť priložený zoznam zmien, ktoré sa nepovažujú za schváliteľné. Zmeny sa môžu považovať za schváliteľné len pre niektoré z príslušných liekov.

Po doručení kladného stanoviska príslušných členských štátov alebo Komisie sa uplatňujú tieto kroky:

– V prípade liekov schválených v rámci postupu vzájomného uznávania alebo v rámci čisto vnútroštátnych postupov príslušné členské štáty musia stanovisko schváliť, informovať o tom

agentúru a, ak je to potrebné, do 60 dní zmeniť vnútroštátne povolenia na uvedenie na trh za predpokladu, že boli poskytnuté dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia(-í) na uvedenie na trh.

Menej významná(-é) zmena(-y) typu IB – s výnimkou zmien zoskupených s významnou(-ými) zmenou(-ami) typu II – sa môže(-u) vykonať po doručení kladného stanoviska agentúry.

Významná zmena alebo zmeny typu II (a menej významná zmena alebo zmeny typu IB zoskupené so zmenou typu II) môžu byť vykonané do 30 dní od doručenia kladného stanoviska agentúry za predpokladu, že i) príslušným členským štátom boli poskytnuté dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia(-í) na uvedenie na trh a ii) žiadosť nie je predmetom posudzovania.

– V prípade centrálne povolených liekov Komisia, ak je to potrebné a za predpokladu, že boli poskytnuté dokumenty potrebné na vykonanie zmien povolenia(-í) na uvedenie na trh, zmení príslušné povolenie(-ia) do dvoch mesiacov v prípade:

- i) zmien súvisiacich s pridaním novej terapeutickkej indikácie alebo úpravy existujúcej terapeutickkej indikácie,
- ii) zmien súvisiacich s pridaním novej kontraindikácie,
- iii) zmien súvisiacich so zmenou dávkovania,
- iv) zmien súvisiacich s pridaním cieľového živočíšneho druhu neurčeného na produkciu potravín alebo úpravou existujúceho v prípade veterinárnych liekov,
- v) zmien týkajúcich sa nahradenia alebo pridania sérotypu, kmeňa, antigénu alebo kombinácie sérotypov, kmeňov alebo antigénov v prípade veterinárnej vakcíny,
- vi) zmien súvisiacich so zmenami účinnej látky vakcíny proti sezónnej, predpandemickej alebo pandemickej ľudskej chrípke,
- vii) zmien súvisiacich so zmenami ochrannej lehoty veterinárneho lieku,
- viii) iných zmien typu II týkajúcich sa vykonávania zmien rozhodnutia, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, v dôsledku rizika závažného ohrozenia verejného zdravia, rizika závažného ohrozenia zdravia zvierat alebo rizika závažného ohrozenia životného prostredia v prípade veterinárnych liekov.

V prípade ostatných zmien Komisia zmení rozhodnutie, ktorým sa udeľuje povolenie na uvedenie na trh, najneskôr do dvanástich mesiacov.

Menej významná(-é) zmena(-y) typu IB (s výnimkou zmien zoskupených s významnou(-ými) zmenou(-ami) typu II) sa môže(-u) vykonať po doručení priaznivého stanoviska agentúry.

Významná(-é) zmena(-y) typu II (a menej významná(-é) zmena(-y) typu IB zoskupená(-é) so zmenou typu II), s výnimkou zmien, ktoré vyžadujú prijatie rozhodnutia Komisie v lehote dvoch mesiacov, môže byť vykonaná do 30 dní po doručení priaznivého stanoviska agentúry za predpokladu, že boli predložené potrebné dokumenty na zmenu povolenia(-í) na uvedenie na trh.

4. PRÍLOHA

Táto príloha pozostáva zo štyroch kapitol, v ktorých sa klasifikujú zmeny týkajúce sa: A) administratívnych zmien, B) zmien kvality, C) zmien týkajúcich sa bezpečnosti, účinnosti a dohľadu nad liekmi a D) špecifických zmien referenčných spisov o plazme a referenčných spisov o vakcínových antigénoch.

Ak je potrebné odkázať na konkrétne zmeny v tejto prílohe, predmetná zmena by sa mala citovať pomocou tejto štruktúry: X.N.x.n („kód zmeny“).

- X označuje veľké písmeno kapitoly v tejto prílohe, v ktorej je príslušná zmena zahrnutá (napr. A, B, C alebo D),
- N označuje rímsku číslicu oddielu v rámci kapitoly, v ktorom je príslušná zmena zahrnutá (napr. I, II, III...),
- x označuje písmeno pododdielu v rámci kapitoly, v ktorom je príslušná zmena zahrnutá (napr. a, b, c...),
- n označuje číslo priradené konkrétnej zmene v tejto prílohe (napr. 1, 2, 3...)

Pre každú kapitolu táto príloha obsahuje:

- zoznam zmien, ktoré by sa mali klasifikovať ako menej významné zmeny typu IA alebo významné zmeny typu II v súlade s definíciami v článku 2 a v prílohe II k nariadeniu o zmenách; uvádza sa tiež, ktoré menej významné zmeny typu IA vyžadujú okamžité oznámenie stanovené v článku 8 ods. 1 nariadenia o zmenách,
- zoznam zmien, ktoré by sa mali považovať za menej významné zmeny typu IB. Je potrebné uviesť, že v súlade s článkom 3 nariadenia o zmenách sa táto kategória uplatňuje štandardne. Táto príloha sa preto nesnaží stanoviť úplný zoznam pre túto kategóriu zmien.

Príloha sa nezaobera klasifikáciou rozšírení, keďže tie sú v úplnosti vymenované v prílohe I k nariadeniu o zmenách. Všetky zmeny uvedené v prílohe I k nariadeniu o zmenách sa musia považovať za rozšírenie povolení na uvedenie na trh; žiadnu inú zmenu nie je možné klasifikovať ako takú.

Ak nie je splnená jedna alebo viac podmienok uvedených v tejto prílohe pre menej významnú zmenu typu IA, predmetnú zmenu možno predložiť ako zmenu typu IB („štandardne považovanú za typ IB“), pokiaľ daná zmena nie je špecificky klasifikovaná v tejto prílohe alebo na základe odporúčania podľa článku 5 nariadenia o zmenách ako významná zmena typu II, alebo pokiaľ sa žiadateľ nedomnieva, že tieto zmeny môžu mať významný vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku.

Ak príslušný orgán usúdi, že zmena predložená ako štandardne považovaná za typ IB môže mať významný vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku, môže požadovať obnovenie žiadosti a jej spracovanie ako žiadosť o zmenu typu II.

Na účely tejto prílohy má pojem „skúšobný postup“ rovnaký význam ako pojem „analytický postup“ a pojem „minimálne požiadavky“ má ten istý význam ako pojem „kritériá

prijateľnosti“. „Parameter v špecifikáciách“ je atribút kvality, pre ktorý sa stanovuje skúšobný postup a minimálne požiadavky, napr. skúšanie, identita, obsah vody. Pridanie alebo vypustenie parametra v špecifikáciách preto zahŕňa jeho zodpovedajúcu skúšobnú metódu a minimálne požiadavky.

Pri súčasnom vykonaní viacerých menej významných zmien (napr. tej istej metódy alebo postupu alebo materiálu) alebo pri významnej aktualizácii informácií o kvalite, ktoré sa týkajú účinnej látky alebo hotového lieku, by mal žiadateľ pri posudzovaní vhodnej klasifikácie zohľadniť celkový vplyv takýchto zmien na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku a mal by ich predložiť zodpovedajúcim spôsobom.

Osobitné podkladové údaje pre zmeny typu IB a typu II budú závisieť od konkrétnej povahy zmeny.

Okrem toho, ak zmena vedie k revízii súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov (uvádzaných spoločne ako „informácie o výrobku“), táto revízia sa považuje za súčasť danej zmeny. V takýchto prípadoch sa aktualizované informácie o výrobku musia predložiť ako súčasť žiadosti s príslušnými prekladmi. Návrhy alebo vzorky by sa mali poskytnúť referenčnému členskému štátu, príslušnému vnútroštátnemu orgánu alebo agentúre.

Aktualizovanú monografiu Európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu nie je potrebné oznamovať príslušným orgánom v prípade, že sa v spisovej dokumentácii povoleného lieku uvedie odkaz na „aktuálne vydanie“. Žiadateľov upozorňujeme, že súlad s aktualizovanou monografiou by sa mal dosiahnuť do šiestich mesiacov.

Každá zmena obsahu spisovej dokumentácie, ktorá je podkladom pre osvedčenie o zhode s Európskym liekopisom, by sa mala predložiť Európskemu riaditeľstvu pre kvalitu liekov (EDQM). Ak sa však po vyhodnotení tejto zmeny Európskym riaditeľstvom pre kvalitu liekov osvedčenie reviduje, každé predmetné povolenie na uvedenie na trh sa musí zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať.

So zreteľom na časť III bod 1 prílohy I k smernici 2001/83/ES sa zmeny referenčných spisov o plazme (ďalej len „RSoP“) a referenčných spisov o vakcínových antigénoch (ďalej len „RSoVA“) uplatňujú na základe postupov hodnotenia zmien stanovených v nariadení o zmenách. V kapitole D týchto usmernení sa preto ustanovuje zoznam zmien, ktoré sa špecificky týkajú takýchto RSoP alebo RSoVA. Po preskúmaní týchto zmien sa predmetné povolenie na uvedenie na trh musí aktualizovať v súlade s kapitolou B.V týchto usmernení. V prípade, že dokumenty o ľudskej plazme používanej ako východisková surovina pre liek získaný z plazmy nie sú predložené ako RSoP, zmeny tejto východiskovej suroviny uvedenej v spisovej dokumentácii povolenia na uvedenie na trh by sa mali tiež vybavovať v súlade s touto prílohou.

Odkazy v tejto prílohe na zmeny v spisovej dokumentácii povolenia na uvedenie na trh znamenajú pridanie, nahradenie alebo vypustenie, ak nie sú špecificky uvedené. Ak sa zmeny spisovej dokumentácie týkajú len redakčných úprav, takéto zmeny by sa nemali vo všeobecnosti predkladať ako samostatná zmena, ale môžu byť zahrnuté v zmene týkajúcej sa danej časti spisovej dokumentácie. V takých prípadoch by sa zmeny mali jasne označiť vo formulári žiadosti ako redakčné úpravy a malo by sa poskytnúť vyhlásenie, že obsah predmetnej časti spisovej dokumentácie sa týmito redakčnými úpravami nezmenil nad rámec podstaty predkladanej zmeny. Je potrebné uviesť, že redakčné úpravy zahŕňajú aj odstránenie

zastaraného alebo nadbytočného textu, ale nezahŕňajú odstránenie parametrov v špecifikáciách ani opisov výroby.

PREDMET/ROZSAH ZMIEN	ZMENA
A. ADMINISTRATÍVNE ZMENY	1-7
B. ZMENY KVALITY	
I. Účinná látka	
a) Výroba	1-5
b) Kontrola účinnej látky	1-2
c) Systém uzáveru obalu	1-3
d) Stabilita	1
e) Rozpätie výrobných parametrov a protokol riadenia zmien po schválení	1-5
II. Hotový liek	
a) Opis a zloženie	1-6
b) Výroba	1-5
c) Kontrola pomocných látok	1-5
d) Kontrola hotového lieku	1-3
e) Systém uzáveru obalu	1-7
f) Stabilita	1
g) Rozpätie výrobných parametrov a protokol riadenia zmien po schválení	1-5
h) Bezpečnosť cudzorodých látok	1
III. CEP / TSE / monografie	1-2
IV. Zdravotnícke pomôcky	1-3
V. Zmeny v povolení na uvedenie na trh vyplývajúce z iných regulačných postupov	
a) RSoP / RSoVA	1-2
b) Postúpenie	1
c) Ďalšie zmeny spisovej dokumentácie týkajúcej sa kvality požadované príslušným orgánom	1
C. ZMENY TÝKAJÚCE SA BEZPEČNOSTI, ÚČINNOSTI A DOHĽADU NAD LIEKMI	
I. Humánne a veterinárne lieky	1-12
II. Veterinárne lieky – špecifické zmeny	1-7
D. RSoP/RSoVA	1-23

A. ADMINISTRATÍVNE ZMENY

A.1 Zmena názvu a/alebo adresy držiteľa povolenia na uvedenie na trh	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1, 2	IAIN
Podmienky			
1. Držiteľom povolenia na uvedenie na trh musí zostať tá istá právnická osoba.			
Dokumenty			
1. Oficiálny dokument príslušného úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov alebo nová adresa.			
2. Revidované informácie o výrobku.			

A.2 Zmena (vymysleného) názvu lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) v prípade centrálne povolených liekov	1	1, 2	IAIN
b) v prípade vnútroštátne povolených liekov		2	IB
Podmienky			
1. Kontrola prijateľnosti nového názvu Európskou agentúrou pre lieky bola dokončená a bola pozitívna.			
Dokumenty			
1. Kópia listu Európskej agentúry pre lieky o prijatí nového (vymysleného) názvu.			
2. Revidované informácie o výrobku.			

A.3 Zmena názvu účinnej látky alebo pomocnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1, 2	1, 2	IAIN
Podmienky			
1. Účinná látka/pomocná látka musí zostať tá istá.			
2. V prípade veterinárnych liekov pre druhy zvierat určené na produkciu potravín bol nový názov pred vykonaním tejto zmeny uverejnený v nariadení (EHS) č. 470/2009.			
Dokumenty			
1. Dôkaz o prijatí Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo výtlačok zoznamu medzinárodných nechránených názvov (International Nonproprietary Name, INN). V relevantných prípadoch dôkaz, že zmena je v súlade s Európskym liekopisom. V prípade rastlinného lieku vyhlásenie, že názov je v súlade s pokynmi pre kvalitu rastlinných liekov a s usmerneniami o deklarovaní rastlinných látok a rastlinných prípravkov v (tradičných) rastlinných liekoch.			
2. Revidované informácie o výrobku.			

A.4 Zmena názvu a/alebo adresy výrobcu (ak to prichádza do úvahy, vrátane miest, na ktorých sa vykonáva kontrola kvality) alebo držiteľa referenčného spisu účinnej látky dodávateľa účinnej látky, východiskovej suroviny, činidla alebo medziproduktu používaného pri výrobe účinnej látky (ak sú uvedené v technickej dokumentácii), ak certifikát zhody s Európskym liekopisom nie je súčasťou schválenej spisovej dokumentácie, alebo výrobcu novej pomocnej látky (ak je uvedená v technickej dokumentácii)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1, 2, 3	IA
Podmienky			
1. Miesto výroby a všetky výrobné operácie musia zostať tie isté.			
Dokumenty			
1. Oficiálny dokument príslušného úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov a/alebo adresa.			
2. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
3. V prípade zmeny názvu držiteľa referenčného spisu účinnej látky, aktualizované „povolenie na prístup“.			

A.5 Zmena názvu a/alebo adresy výrobcu/dovozcu hotového lieku (vrátane miest, na ktorých sa vykonáva kontrola kvality alebo prepustenie šarže do obehu)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Činnosti, za ktoré zodpovedá výrobca/dovozca, zahŕňajú prepustenie šarže do obehu	1	1, 2	IAIN
b) Činnosti, za ktoré zodpovedá výrobca/dovozca, nezahŕňajú prepustenie šarže do obehu	1	1, 2	IA
Podmienky			
1. Miesto výroby, pri ktorom sa mení názov a/alebo adresa, a všetky výrobné operácie musia zostať tie isté.			
Dokumenty			
1. Kópia upraveného povolenia na výrobu, ak je k dispozícii, alebo oficiálny dokument príslušného úradného orgánu (napr. obchodnej komory, alebo ak nie je k dispozícii, regulačnej agentúry), v ktorom sa uvádza nový názov a/alebo adresa.			
2. Ak je to vhodné, zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA), vrátane revidovaných informácií o výrobku, pokiaľ to prichádza do úvahy.			

A.6 Zmena anatomicko-terapeuticko-chemického kódu (kódu ATC)/anatomicko-terapeuticko-chemického veterinárneho kódu (kódu ATC Vet)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1, 2	IA
Podmienky			
1. Zmena na základe udelenia alebo zmeny kódu ATC Svetovou zdravotníckou organizáciou / kódu ATC Vet.			
Dokumenty			
1. Doklad o prijatí (Svetovou zdravotníckou organizáciou) alebo výtlačok zoznamu kódov ATC (Vet).			
2. Revidované informácie o výrobku.			

A.7 Vypustenie miest výroby v prípade účinnej látky, medziproduktu alebo hotového lieku, miesta balenia, výrobcu zodpovedného za prepúšťanie šarží do obehu, miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola šarží, alebo dodávateľa východiskovej suroviny, činidla alebo pomocnej látky (ak sa uvádza v spisovej dokumentácii)*	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1, 2	1, 2	IA
Podmienky			

1. Malo by zostať aspoň jedno predtým povolené miesto/výrobca, ktoré(-ý) vykonáva rovnakú funkciu ako miesto/výrobca, ktorého sa týka vypustenie. V príslušných prípadoch v EÚ/EHP ostáva aspoň jeden výrobca zodpovedný za prepúšťanie šarží do obehu, ktorý je schopný osvedčiť skúšanie lieku na účely prepustenia šarže do obehu v rámci EÚ/EHP.
2. Vypustenie by nemalo byť dôsledkom zásadných nedostatkov týkajúcich sa výroby.
Dokumenty
1. V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedení „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia, ako sa uvádza v oddiele 2.5 tlačiva žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.
2. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA), vrátane revidovaných informácií o výrobku, pokiaľ to prichádza do úvahy.
* Poznámka: Ak orgány oznámili svoj zámer vykonať kontrolu, vypustenie príslušného miesta sa oznámi okamžite.

A.8 Zmeny dátumu auditu u výrobcu účinnej látky na overenie dodržiavania správnej výrobnéj praxe (SVP)*	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			IA
Dokumenty			
1. Písomné potvrdenie vystavené výrobcom hotového lieku s uvedením overenia zhody výrobcu účinnej látky so zásadami a s usmerneniami o správnej výrobnéj praxi.			
*Poznámka: Táto zmena sa neuplatňuje, ak bola takáto informácia odovzdaná orgánom iným spôsobom (napr. prostredníctvom tzv. „vyhlásenia kvalifikovanej osoby“).			

B. ZMENY KVALITY**B.I ÚČINNÁ LÁTKA****B.I.a) Výroba**

B.I.a.1 Zmena výrobcu východiskovej suroviny/čínidla/medziproduktu používaného vo výrobnom procese účinnej látky alebo zmena výrobcu (podľa potreby vrátane miest, na ktorých sa vykonáva kontrola kvality) účinnej látky, ak certifikát zhody s Európskym liekopisom nie je súčasťou schválenej spisovej dokumentácie	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Navrhovaný výrobca je súčasťou tej istej farmaceutickej skupiny ako súčasný schválený výrobca	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IAIN
b) Zavedenie výrobcu účinnej látky podporenej referenčným spisom účinnej látky			II
c) Navrhovaný výrobca používa podstatne rozdielny spôsob syntetizácie alebo odlišné výrobné podmienky, čím by sa mohli zmeniť dôležité znaky kvality účinnej látky, napríklad kvalitatívny a/alebo kvantitatívny profil nečistôt vyžadujúci kvalifikáciu, alebo fyzikálno-chemické vlastnosti vplývajúce na biologickú dostupnosť			II
d) Nový výrobca materiálu, pre ktorý sa vyžaduje hodnotenie vírusovej bezpečnosti a/alebo rizika TSE (prenosnej spongiformnej encefalopatie)			II
e) Zmena sa týka biologicky účinnej látky alebo východiskovej suroviny/čínidla/medziproduktu používaného pri výrobe biologického/imunologického lieku			II
f) Zmeny spôsobu skúšania a kontroly kvality účinnej látky – nahradenie alebo pridanie miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola/skúšanie šarží	2, 4	1, 5	IA
g) Zavedenie nového výrobcu účinnej látky, ktorá nie je podporená referenčným spisom účinnej látky a ktorá vyžaduje významnú aktualizáciu príslušného oddielu spisovej dokumentácie o účinnej látke			II
h) Pridanie alternatívneho miesta sterilizácie pre účinnú látku pomocou metódy podľa Európskeho liekopisu		1, 2, 4, 5, 8	IB

i)	Zavedenie nového miesta mikronizácie	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
j)	Zmeny spôsobu skúšania a kontroly kvality biologicky účinnej látky: nahradenie alebo pridanie miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola/skúšanie šarží, vrátane biologickej/imunologickej/imunochemickej metódy			II
k)	Nové miesto skladovania banky materských buniek a/alebo bánk pracovných buniek		1, 5	IB
Podmienky				
1.	V prípade východiskových surovín a činidiel sú špecifikácie (vrátane kontrol vykonávaných počas výroby a metód analýzy všetkých materiálov) totožné so špecifikáciami, ktoré sú už schválené. V prípade medziproduktov a účinných látok sú špecifikácie (vrátane kontrol vykonávaných počas výroby a metód analýzy všetkých materiálov), metóda prípravy (vrátane veľkosti šarží) a podrobný spôsob syntetizácie totožné s tými, ktoré sú už schválené.			
2.	Účinná látka nie je biologická/imunologická látka, ani nie je sterilná.			
3.	Ak sa v procese používajú materiály ľudského alebo živočíšneho pôvodu, výrobca nevyužíva žiadneho nového dodávateľa, v prípade ktorého sa vyžaduje hodnotenie vírusovej bezpečnosti alebo dodržiavania platného <i>Pokynu pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov</i> .			
4.	Prenos metódy zo starého miesta na nové miesto sa úspešne dokončil.			
5.	Špecifikácia veľkosti častíc účinnej látky a zodpovedajúca analytická metóda zostávajú rovnaké.			
Dokumenty				
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA), ak je to vhodné.			
2.	Vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že spôsob syntetizácie (alebo v prípade rastlinných liekov, pokiaľ to prichádza do úvahy, metóda prípravy, geografický zdroj, výroba rastlinnej látky a spôsob výroby), postupy kontroly kvality a špecifikácie účinnej látky a východiskovej suroviny/činidla/medziproduktu vo výrobnom procese účinnej látky (v prípade potreby) sú tie isté, ako tie, ktoré sú už schválené.			
3.	Buď TSE certifikát zhody s Európskym liekopisom pre akýkoľvek nový zdroj materiálu, alebo tam, kde to prichádza do úvahy, listinný dôkaz, že konkrétny zdroj rizikového materiálu z hľadiska TSE bol predtým vyhodnotený príslušným orgánom, ktorý preukázal, že dosahuje súlad s <i>Pokynom pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov</i> . Informácie by mali zahŕňať: názov výrobcu, druhy a tkanivá, z ktorých je materiál odvodený, krajinu pôvodu zdrojových zvierat, jeho použitie a predchádzajúce prijatie. V prípade centralizovaného postupu by tieto informácie mali byť zahrnuté v aktualizovanej tabuľke A (a prípadne B) týkajúcej sa TSE.			
4.	Údaje o analýze minimálne dvoch (aspoň poloprevádzkových) šarží účinnej látky od súčasných a navrhovaných výrobcov/miest (formou porovnávacej tabuľky).			
5.	V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedení „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia, ako sa uvádza v oddiele 2.5 tlačiva žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.			

6.	Vyhlasenie kvalifikovanej osoby (qualified person, QP) každého z držiteľov povolení na výrobu uvedených v žiadosti, kde sa účinná látka využíva ako východisková surovina, a vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) každého z držiteľov povolení na výrobu uvedených v žiadosti ako zodpovední za prepúšťanie šarží do obehu. V týchto vyhláseniach by malo byť uvedené, že výrobca alebo výrobcovia účinnej látky uvedení v žiadosti pôsobia v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobní praxi pre východiskové suroviny. Za určitých okolností môže byť prijateľné jediné vyhlásenie – pozri poznámku v rámci zmeny č. B.II.b.1.
7.	Ak to prichádza do úvahy, záväzok výrobcu účinnej látky informovať držiteľa povolenia na výrobu o akejkolvek zmene výrobného procesu, špecifikácií a skúšobných postupov účinnej látky.
8.	Doklad, že navrhované miesto je náležite povolené pre príslušnú liekovú formu alebo liek alebo výrobnú operáciu, t. j.: v prípade miesta výroby v EÚ/EHP: kópia platného povolenia na výrobu; bude stačiť odkaz na databázu EudraGMP, v prípade miesta výroby mimo EÚ/EHP a ak medzi príslušnou krajinou a EÚ existuje platná dohoda o vzájomnom uznávaní SVP: osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch dotknutým príslušným orgánom, v prípade miesta výroby mimo EÚ/EHP a ak neexistuje takáto dohoda o vzájomnom uznávaní: osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch inšpekčnou službou jedného z členských štátov EÚ/EHP; bude stačiť odkaz na databázu EudraGMP.

B.I.a.2 Zmeny výrobného procesu účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významná zmena výrobného procesu účinnej látky	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Podstatná zmena výrobného procesu účinnej látky, ktorá môže mať významný vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku			II
c) Zmena sa týka biologickej/imunologickej látky alebo použitia rozdielnej chemicky získanej látky pri výrobe biologickej/imunologickej látky, ktorá môže mať významný vplyv na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť lieku a ktorá nie je spojená s protokolom			II
d) Zmena sa týka rastlinného lieku a nenastala zmena v týchto položkách: geografický zdroj, spôsob výroby alebo výroba			II
e) Menej významná zmena v dôvernej časti referenčného spisu účinnej látky		1, 2, 3, 4	IB
Podmienky			
1. Žiadna negatívna zmena kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt alebo fyzikálno-chemických vlastností.			

2.	Spôsob syntetizácie zostáva rovnaký, t. j. medziprodukty zostávajú rovnaké a v procese sa nepoužívajú nové činidlá, katalyzátory ani rozpúšťadlá. V prípade rastlinných liekov geografický zdroj, výroba rastlinnej látky a spôsob výroby zostávajú rovnaké.
3.	Špecifikácie účinnej látky alebo medziproduktov sú nezmenené.
4.	Zmena je v úplnom rozsahu opísaná v otvorenej časti („týkajúcej sa žiadateľa“) referenčného spisu účinnej látky, pokiaľ to prichádza do úvahy.
5.	Účinná látka nie je biologická/imunologická látka.
6.	Zmena sa netýka geografického zdroja, spôsobu výroby ani výroby rastlinného lieku.
7.	Zmena sa netýka dôvernej časti referenčného spisu účinnej látky.
Dokumenty	
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) a referenčného spisu schválenej účinnej látky (kde to prichádza do úvahy) vrátane priameho porovnania súčasného procesu s novým procesom.
2.	Údaje o analýze najmenej dvoch (aspoň poloprevádzkových) šarží vyrobených na základe súčasného schváleného procesu a navrhovaného procesu (formou porovnávacej tabuľky).
3.	Výtlačok schválených špecifikácií účinnej látky.
4.	Vyhlasenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že nenastala zmena kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt alebo fyzikálno-chemických vlastností, že spôsob syntetizácie zostáva rovnaký a že špecifikácie účinnej látky alebo medziproduktov sú nezmenené.
Poznámka: V prípade B.I.a.2.b sa to pri chemických účinných látkach vzťahuje na závažné zmeny spôsobu syntetizácie alebo výrobných podmienok, ktoré by mohli zmeniť dôležité znaky kvality účinnej látky, ako je kvalitatívny a/alebo kvantitatívny profil nečistôt vyžadujúci presné vymedzenie, alebo fyzikálno-chemické vlastnosti vplývajúce na biologickú dostupnosť.	

B.I.a.3 Zmena veľkosti šarže (vrátane rozsahov veľkosti šarže) účinnej látky alebo medziproduktu použitého vo výrobnom procese účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej ako 10-násobné zväčšenie v porovnaní s pôvodne schválenou veľkosťou šarže	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Až desaťnásobné zmenšenie veľkosti šarže	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Zmena si vyžaduje hodnotenie porovnateľnosti biologickej/imunologickej účinnej látky			II
d) Viac ako 10-násobné zväčšenie v porovnaní s pôvodne schválenou veľkosťou šarže		1, 2, 3, 4	IB
e) Veľkosť šarže biologickej/imunologickej účinnej látky sa zväčší/zmenší bez zmeny procesu (napr. zdvojenie linky)		1, 2, 3, 4	IB
Podmienky			

1.	Akékoľvek zmeny výrobných postupov sú len zmeny, ktoré si vynútilo zväčšenie alebo zmenšenie veľkosti šarže, napr. použitie zariadení inej veľkosti.
2.	Pre navrhovanú veľkosť šarže by mali byť k dispozícii výsledky skúšok najmenej z dvoch šarží podľa špecifikácií.
3.	Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.
4.	Zmena nemá nepriaznivý vplyv na reprodukovateľnosť procesu.
5.	Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, alebo pochybností o stabilite.
6.	Špecifikácie účinnej látky/medziproduktov zostávajú rovnaké.
7.	Účinná látka nie je sterilná.
8.	Veľkosť šarže je v rámci 10-násobku veľkosti šarže stanovenej v čase udelenia povolenia na uvedenie na trh alebo po následnej zmene, ktorá nebola schválená ako zmena typu IA.
Dokumenty	
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
2.	Čísla skúšaných šarží, ktoré majú navrhovanú veľkosť šarže.
3.	Údaje o analýze najmenej jednej výrobnej šarže účinnej látky, prípadne medziproduktu, vyrobenej na základe súčasnej schválenej veľkosti šarže a jednej výrobnej šarže vyrobenej na základe navrhovanej veľkosti šarže (formou porovnávacej tabuľky). Údaje o analýze dvoch nasledujúcich úplných výrobných šarží by mali byť dostupné na požiadanie, a ak nezodpovedajú špecifikáciám, držiteľ povolenia na uvedenie na trh ich má nahlásiť (spolu s návrhom opatrení).
4.	Výtlačok schválených špecifikácií účinnej látky (a podľa potreby medziproduktu).
5.	Vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne podľa potreby držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že zmeny výrobných postupov sú len zmeny, ktoré si vynútilo zväčšenie alebo zmenšenie veľkosti šarže, napr. použitie zariadení inej veľkosti, že zmena nemá nepriaznivý vplyv na reprodukovateľnosť procesu, že nie je výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby alebo ktoré súvisia s problémami týkajúcimi sa stability, a že špecifikácie účinnej látky/medziproduktov zostávajú rovnaké.

B.I.a.4 Zmena skúšok alebo minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Pridanie novej skúšky a minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Vypustenie nevýznamnej skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu	1, 2, 7	1, 2, 5	IA

d)	Rozšírenie schválenej skúšky alebo minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky			II
e)	Vypustenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky			II
f)	Pridanie alebo nahradenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	IB
Podmienky				
1.	Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).			
2.	Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty.			
3.	Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.			
4.	Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.			
5.	Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.			
6.	Nová skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).			
7.	Parameter v špecifikáciách sa netýka rozhodujúceho parametra, napríklad ktoréhokoľvek z týchto parametrov: skúšania, nečistôt (pokiaľ sa pri výrobe s úplnou istotou nepoužíva určité rozpúšťadlo), akýchkoľvek rozhodujúcich fyzikálnych vlastností, napr. veľkosti častíc, objemovej hmotnosti alebo hustoty po strasení, skúšky identity, vody, akejkoľvek žiadosti o zmenu frekvencie skúšania.			
Dokumenty				
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
2.	Porovnávacía tabuľka súčasných a navrhovaných skúšok uplatňovaných v priebehu výrobného procesu.			
3.	Podrobnosti o akejkoľvek novej neliekopisej analytickej metóde a podľa potreby validačné údaje.			
4.	Údaje o analýze dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) účinnej látky vzťahujúce sa na všetky parametre v špecifikáciách.			
5.	Odôvodnenie/posúdenie rizika poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky, ktoré preukazuje, že skúšky uplatňované v priebehu výrobného procesu nie sú významné alebo sú zastarané.			
6.	Odôvodnenie novej skúšky a minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného			

procesu, poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky.

B.I.a.5 Zmeny účinnej látky vakcíny proti sezónnej, predpandemickej alebo pandemickej ľudskej chrípke	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Nahradenie kmeňa(-ov) vakcíny proti sezónnej, predpandemickej alebo pandemickej ľudskej chrípke			II

B.I.b) Kontrola účinnej látky

B.I.b.1 Zmena parametrov v špecifikáciách a/alebo minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre účinnú látku, východiskovú surovinu/medziprodukt/čínidlo používané vo výrobnom procese účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre lieky, ktoré podliehajú oficiálnemu prepúšťaniu šarží do obehu orgánom pre kontrolu	1, 2, 3, 4	1, 2	IAIN
b) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
e) Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky a/alebo hotového lieku			II
f) Zmena mimo rozsahu schválených minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre účinnú látku			II
g) Rozšírenie schválených minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre východiskové suroviny/medziprodukty, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky a/alebo hotového lieku			II
h) Pridanie alebo nahradenie (okrem biologickej alebo imunologickej látky) parametra v špecifikáciách spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
i) Ak pre účinnú látku neexistuje monografia v Európskom liekopise alebo v národnom liekopise členského štátu, zmena špecifikácie z interného na neoficiálny liekopis alebo na liekopis tretej krajiny		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Podmienky			
1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).			
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty.			
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.			

4.	Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
5.	Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6.	Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).
7.	Pokiaľ ide o akýkoľvek materiál, zmena sa netýka genotoxickej nečistoty. Ak zahŕňa konečnú účinnú látku inú ako zvyškové rozpúšťadlá, ktoré musia byť v súlade s minimálnymi požiadavkami ICH/VICH, kontrola akejkoľvek novej nečistoty by mala byť v súlade s Európskym liekopisom alebo národným liekopisom členského štátu.
8.	Parameter v špecifikáciách sa netýka rozhodujúceho parametra, napríklad ktoréhokoľvek z týchto parametrov: skúšania, nečistôt (pokiaľ sa pri výrobe s úplnou istotou nepoužíva určité rozpúšťadlo), akýchkoľvek rozhodujúcich fyzikálnych vlastností, napr. veľkosti častíc, objemovej hmotnosti alebo hustoty po strasení, skúšky identity, vody, akejkoľvek žiadosti o vynechanie skúšania.
Dokumenty	
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
2.	Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3.	Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4.	Údaje z analýzy šarží za dve výrobné šarže (tri výrobné šarže v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) príslušnej látky vzťahujúce sa na všetky parametre v špecifikáciách.
5.	Podľa potreby porovnávací údaje o profile rozpúšťania v prípade hotového lieku najmenej za jednu poloprevádzkovú šaržu obsahujúcu účinnú látku, ktorá spĺňa súčasnú a navrhovanú špecifikáciu. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
6.	Odôvodnenie/posúdenie rizika poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky, ktoré preukazuje, že parameter uplatňovaný v priebehu výrobného procesu nie je významný alebo je zastaraný.
7.	Odôvodnenie nového parametra a minimálnych požiadaviek na špecifikáciu poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky.

B.I.b.2 Zmena skúšobného postupu pre účinnú látku alebo východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt používaný v procese výroby účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Vypustenie skúšobného postupu pre účinnú látku alebo východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt, ak je už povolený alternatívny skúšobný postup	7	1	IA

c) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo pridania) pre činidlo, ktoré nemajú významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky.	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Podstatná zmena alebo nahradenie biologickej/imunologickej/imunochemickej skúšobnej metódy alebo metódy využívajúcej biologické činidlo pre biologickú účinnú látku			II
e) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo pridania) v prípade účinnej látky alebo východiskovej suroviny/medziproduktu		1, 2	IB
Podmienky			
1. Vykonali sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.			
2. Nenastali zmeny minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty; nezistili sa žiadne nové nevymedzené nečistoty.			
3. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).			
4. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).			
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.			
6. Účinná látka nie je biologická/imunologická.			
7. Alternatívny skúšobný postup je už povolený pre parameter v špecifikáciách a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu IA/IA(IN).			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane (podľa potreby) opisu metodiky analýzy, zhrnutia validačných údajov, revidovaných špecifikácií pre nečistoty.			
2. Porovnávacie výsledky validácie alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie výsledky analýzy, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade pridania nového skúšobného postupu.			

B.I.c) Systém uzáveru obalu

B.I.c.1 Zmena vnútorného obalu účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Kvalitatívne a/alebo kvantitatívne zloženie pre sterilné a nemrznúce biologické/imunologické účinné látky			II
c) Kvapalné účinné látky (nesterilné)		1, 2, 3, 5, 6	IB
Podmienky			
1. Navrhovaný obalový materiál musí byť aspoň rovnocenný so schváleným materiálom, pokiaľ ide o príslušné vlastnosti.			
2. Príslušné štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH, príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň v dvoch poloprevádzkových alebo prevádzkových šaržiach a žiadateľ má v čase vykonania zmeny k dispozícii údaje o uspokojivej stabilite najmenej za tri mesiace. Ak je však navrhovaný obal odolnejší ako existujúci obal, údaje o trojmesačnej stabilite ešte nemusia byť k dispozícii. Tieto štúdie sa musia dokončiť, a pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti/obdobia na opakovanie skúšok údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).			
3. Sterilné, kvapalné a biologické/imunologické účinné látky sú vylúčené.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
2. Primerané údaje o novom obale (napr. porovnávacie údaje o priepustnosti, napríklad pre O ₂ , CO ₂ a vlhkosť) vrátane potvrdenia, že materiál zodpovedá príslušným liekopisným požiadavkám alebo právnym predpisom Únie o plastových materiáloch a predmetoch prichádzajúcich do kontaktu s potravinami.			
3. Podľa potreby sa musí poskytnúť dôkaz, že nenastáva žiadna interakcia medzi obsahom a materiálom obalu (napr. nedochádza k migrácii zložiek navrhovaného materiálu do obsahu a obal neodoberá lieku žiadne zložky) vrátane potvrdenia, že materiál zodpovedá príslušným liekopisným požiadavkám alebo právnym predpisom Únie o plastových materiáloch a predmetoch prichádzajúcich do kontaktu s potravinami.			
4. Vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne podľa potreby držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že v prípade, ak to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase vykonania zmeny k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a že dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa poskytnúť aj záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).			

5.	Výsledky štúdií stability, ktoré sa vykonali za podmienok ICH/VICH za príslušné parametre stability najmenej na dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach za obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytnú sa záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia na opakovanie skúšok údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
6.	V prípade potreby porovnanie súčasných a navrhovaných špecifikácií vnútorného obalu.

B.I.c.2 Zmena parametrov v špecifikáciách a/alebo minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre vnútorný obal účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Pridanie alebo nahradenie parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	IB

Podmienky

1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II) okrem prípadov, ak bola predtým vyhodnotená a odsúhlasená ako súčasť nadväzujúceho opatrenia.
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby materiálu obalu alebo počas skladovania účinnej látky.
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.

Dokumenty

1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
2. Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4. Údaje o analýze dvoch šarží vnútorného obalu vzťahujúce sa na všetky parametre v špecifikáciách.
5. Odôvodnenie/posúdenie rizika poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa

potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky, ktoré preukazuje, že parameter uplatňovaný v priebehu výrobného procesu nie je významný alebo je zastaraný.
6. Odôvodnenie nového parametra v špecifikáciách a minimálnych požiadaviek na špecifikáciu poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky.

B.I.c.3 Zmena skúšobného postupu pre vnútorný obal účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3,	1, 2	IA
b) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo pridania)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už povolený alternatívny skúšobný postup	5	1	IA
Podmienky			
1. Vykonali sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.			
2. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).			
3. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.			
4. Účinná látka/hotový liek nie je biologická(-ý)/imunologická(-ý).			
5. Skúšobný postup pre parameter v špecifikáciách je stále zaregistrovaný a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu IA/IA(IN).			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky a zhrnutia validačných údajov.			
2. Porovnávacie výsledky validácie alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie výsledky analýzy, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade pridania nového skúšobného postupu.			

B.I.d) Stabilita

Zmena obdobia na opakovanie skúšok/obdobia skladovania alebo podmienok skladovania účinnej látky, ak certifikát zhody s Európskym liekopisom vzťahujúci sa na obdobie na opakovanie skúšok nie je súčasťou schválenej spisovej dokumentácie	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Obdobie na opakovanie skúšok/obdobie skladovania			
1. Skrátenie	1	1, 2, 3	IA
2. Predĺženie obdobia na opakovanie skúšok na základe extrapolácie údajov o stabilite, ktoré nie je v súlade s usmerneniami ICH/VICH*			II
3. Predĺženie obdobia skladovania biologickej/imunologickej účinnej látky, ktoré nie je v súlade so schváleným protokolom o stabilite			II
4. Predĺženie alebo zavedenie obdobia na opakovanie skúšok/obdobia skladovania na základe údajov v reálnom čase		1, 2, 3	IB
b) Podmienky skladovania			
1. Zmena na obmedzujúcejšie podmienky skladovania účinnej látky	1	1, 2, 3	IA
2. Zmena podmienok skladovania biologických/imunologických účinných látok, keď sa štúdie stability nevykonali v súlade so súčasným schváleným protokolom o stabilite			II
3. Zmena podmienok skladovania účinnej látky		1, 2, 3	IB
c) Zmena schváleného protokolu o stabilite	1, 2	1, 4	IA
Podmienky			
1. Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, alebo pochybností o stabilite.			
2. Zmeny sa netýkajú rozšírenia kritérií prijateľnosti v skúšaných parametroch, odstránenia parametrov stability ani zníženia frekvencie skúšania.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA). Musí obsahovať výsledky primeraných štúdií stability v reálnom čase, vykonaných v súlade s príslušnými usmerneniami o stabilite najmenej na dvoch (v prípade biologických liekov na troch) poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach účinnej látky v povolenom obalovom materiáli a zahŕňajúcich dĺžku požadovaného obdobia na opakovanie skúšok alebo požadované			

podmienky skladovania.
2. Potvrdenie, že štúdie stability boli vykonané podľa súčasného schváleného protokolu. Štúdie musia dokazovať, že dohodnuté príslušné špecifikácie sa stále dodržiavajú.
3. Výtlačok schválených špecifikácií účinnej látky.
4. Odôvodnenie navrhovaných zmien.
*Poznámka: Obdobie na opakovanie skúšok sa nevzťahuje na biologickú/imunologickú účinnú látku.

B.I.e) Rozpätie výrobných parametrov a protokoly riadenia zmien po schválení

B.I.e.1 Zavedenie nového rozpätia výrobných parametrov alebo rozšírenie schváleného rozpätia výrobných parametrov pre účinnú látku, týkajúce sa:	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) jednej jednotkovej operácie vo výrobnom procese účinnej látky vrátane vyplývajúcich kontrol a/alebo skúšobných postupov v priebehu výrobného procesu		1, 2, 3	II
b) skúšobných postupov pre východiskové suroviny/čínidlá/medziprodukty a/alebo účinnú látku		1, 2, 3	II
Dokumenty			
1. Rozpätie výrobných parametrov bolo vypracované v súlade s príslušnými európskymi a medzinárodnými vedeckými usmerneniami. Výsledky štúdií liekov, procesov a analytických vývojových štúdií (preskúmať sa musí napríklad interakcia rôznych parametrov tvoriacich rozpätie výrobných parametrov, podľa potreby vrátane štúdií hodnotenia rizík a multivariačných štúdií) dokazujú, ak to prichádza do úvahy, že sa dosiahlo systematické mechanické chápanie vplyvu atribútov materiálu a parametrov procesov na rozhodujúce atribúty kvality účinnej látky.			
2. Opis rozpätia výrobných parametrov v tabuľkovej forme vrátane premenných veličín (podľa potreby atribútov materiálov a parametrov procesov) a ich navrhovaných rozsahov.			
3. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			

B.I.e.2 Zavedenie protokolu riadenia zmien po schválení v súvislosti s účinnou látkou	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1, 2, 3	II
Dokumenty			
1. Podrobný opis navrhovanej zmeny.			
2. Protokol riadenia zmien týkajúci sa účinnej látky.			
3. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			

B.I.e.3 Vypustenie schváleného protokolu riadenia zmien týkajúceho sa účinnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1, 2	IAIN
Podmienky			
1. Vypustenie schváleného protokolu riadenia zmien týkajúceho sa účinnej látky nie je výsledkom neočakávaných udalostí ani výsledkov, ktoré nezodpovedajú špecifikáciám, počas vykonania zmeny alebo zmien opísaných v protokole a nemá žiadny vplyv na už schválené			

informácie v spisovej dokumentácii.
Dokumenty
1. Odôvodnenie navrhovaného vypustenia.
2. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).

B.I.e.4 Zmeny schváleného protokolu riadenia zmien	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Významné zmeny schváleného protokolu riadenia zmien			II
b) Menej významné zmeny schváleného protokolu riadenia zmien, ktorými sa nemení stratégia definovaná v protokole		1	IB
Dokumenty			
1. Vyhlásenie, že akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti. Okrem toho vyhlásenie, že v prípade biologických/imunologických liekov sa nevyžaduje hodnotenie porovnateľnosti.			

B.I.e.5 Vykonanie zmien stanovených v schválenom protokole riadenia zmien	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Vykonanie zmeny si nevyžaduje ďalšie podporné údaje	1	1, 2, 4	IAIN
b) Vykonanie zmeny si vyžaduje ďalšie podporné údaje		1, 2, 3, 4	IB
c) Vykonanie zmeny biologického/imunologického lieku		1, 2, 3, 4, 5	IB
Podmienky			
1. Navrhovaná zmena bola vykonaná v úplnom súlade so schváleným protokolom riadenia zmien.			
Dokumenty			
1. Odkaz na schválený protokol riadenia zmien.			
2. Vyhlásenie, že zmena je v súlade so schváleným protokolom riadenia zmien a že výsledky štúdií spĺňajú kritériá prijateľnosti uvedené v protokole. Okrem toho vyhlásenie, že v prípade biologických/imunologických liekov sa nevyžaduje hodnotenie porovnateľnosti.			
3. Výsledky štúdií vykonaných v súlade so schváleným protokolom riadenia zmien.			
4. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			

5. Výtlačok schválených špecifikácií účinnej látky.

B.II. HOTOVÝ LIEK

B.II.a) Opis a zloženie

B.II.a.1 Zmena alebo prídanie ryhovania, reliéfov alebo iných značiek vrátane nahradenia alebo prídania atramentov používaných na označenie lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zmeny ryhovania, reliéfov alebo iných značiek	1, 2, 3, 4	1, 2	IAIN
b) Zmeny deliacej ryhy určenej na rozdelenie na rovnaké dávky		1, 2, 3	IB
Podmienky			
1. Špecifikácie platné na prepúšťanie do obehu a špecifikácie obdobia použiteľnosti hotového lieku sa nezmenili (okrem vzhľadu).			
2. Každý atrament musí zodpovedať príslušným farmaceutickým právnym predpisom.			
3. Deliace ryhy nie sú určené na rozdelenie na rovnaké dávky.			
4. Označenie lieku používané na diferenciáciu síl lieku by nemalo byť úplne vypustené.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane podrobného nákresu alebo písomného opisu súčasného a nového vzhľadu a podľa potreby vrátane revidovaných informácií o výrobku.			
2. Vzorky hotového lieku tam, kde to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).			
3. Výsledky príslušných skúšok Európskeho liekopisu, ktoré dokazujú rovnocennosť charakteristických vlastností/správne dávkovanie.			

B.II.a.2 Zmena tvaru alebo rozmerov liekovej formy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Tablety s okamžitým uvoľňovaním, tobolky, čapíky a vaginálne globule	1, 2, 3, 4	1, 4	IAIN
b) Enterosolventné liekové formy, liekové formy s riadeným alebo predĺženým uvoľňovaním a tablety s deliacou ryhou na rozdelenie na rovnaké dávky		1, 2, 3, 4, 5	IB
c) Prídanie novej testovacej súpravy na rádiofarmaceutický prípravok s iným objemom náplne			II
Podmienky			
1. Ak je to vhodné, profil rozpúšťania upraveného lieku je porovnateľný so starým profilom. V prípade rastlinných liekov, pri ktorých sa skúšanie rozpúšťania nedalo realizovať, je obdobie			

rozpadu nového lieku porovnateľné so starým liekom.
2. Špecifikácie pre uvoľňovanie a koniec obdobia použiteľnosti lieku sa nezmenili (okrem rozmerov).
3. Kvalitatívne alebo kvantitatívne zloženie a priemerná hmotnosť zostávajú nezmenené.
4. Zmena sa netýka ryhovanej tablety, ktorá je určená na rozdelenie na rovnaké dávky.
Dokumenty
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane podrobného nákresu súčasného a navrhovaného stavu a podľa potreby vrátane revidovaných informácií o výrobku.
2. Porovnávacie údaje o rozpúšťaní najmenej za jednu poloprevádzkovú šaržu súčasných a navrhovaných rozmerov (ak nie sú výrazné rozdiely v porovnateľnosti, pozri príslušné (humánne alebo veterinárne) pokyny pre biologickú dostupnosť). V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
3. Odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa príslušných (humánnych alebo veterinárnych) pokynov pre biologickú dostupnosť.
4. Vzorky hotového lieku tam, kde to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).
5. Výsledky príslušných skúšok Európskeho liekopisu, ktoré dokazujú rovnocennosť charakteristických vlastností/správne dávkovanie.
<i>Poznámka: V prípade B.II.e.5 písm. c) žiadateľov upozorňujeme, že akékoľvek zmeny „sily“ lieku si vyžadujú predloženie žiadosti o rozšírenie.</i>

B.II.a.3 Zmeny zloženia (pomocných látok) hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zmeny zložiek systému dochucovadiel alebo farbív			
1. Pridanie, vypustenie alebo nahradenie	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IAIN
2. Zväčšenie alebo zmenšenie	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Biologické veterinárne lieky na perorálne použitie, pri ktorých je farbivo alebo dochucovadlo dôležité pre prijímanie cieľovými živočíšnymi druhmi			II
b) Ostatné pomocné látky			
1. Akákoľvek menej významná úprava kvantitatívneho zloženia hotového lieku vzhľadom na pomocné látky	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kvalitatívne alebo kvantitatívne zmeny jednej alebo viacerých pomocných látok, ktoré môžu mať významný vplyv na			II

bezpečnosť, kvalitu alebo účinnosť lieku			
3. Zmena, ktorá sa týka biologického/imunologického lieku			II
4. Akákoľvek nová pomocná látka, ktorá zahŕňa použitie materiálov ľudského alebo živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje hodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti alebo riziku TSE (prenosnej spongiformnej encefalopatie)			II
5. Zmena, ktorá je podložená štúdiou bioekvivalencie			II
6. Nahradenie jedinej pomocnej látky porovnateľnou pomocnou látkou s rovnakými funkčnými charakteristickými vlastnosťami a na podobnej úrovni		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB
Podmienky			
1. Žiadna zmena funkčných charakteristických vlastností liekovej formy, napr. obdobia rozpadu, profilu rozpúšťania.			
2. Každá menej významná úprava zloženia na účel zachovania celkovej hmotnosti by sa mala vykonať pomocnou látkou, ktorá v súčasnosti tvorí významnú časť zloženia hotového lieku.			
3. Špecifikácia hotového lieku bola aktualizovaná len v súvislosti so vzhľadom/vôňou/chuťou a prípadne vypustením skúšky identifikácie.			
4. Štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH (s uvedením čísel šarží) a príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň v dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach, žiadateľ má k dispozícii údaje o uspokojivej stabilite najmenej za tri mesiace (v čase vykonania zmien typu IA a v čase oznámenia zmien typu IB) a profil stability je podobný stavu, ktorý je zaznamenaný v súčasnosti. Je poskytnutá záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení). Okrem toho by sa podľa potreby mali vykonať skúšky fotostability.			
5. Akékoľvek nové navrhované zložky musia byť v súlade s príslušnými smernicami (napr. so smernicami 94/36/ES a 2008/128/ES, pokiaľ ide o farbivá na použitie v potravinách, a so smernicou 88/388/EHS, pokiaľ ide o dochucovadlá).			
6. Žiadna nová zložka nezahŕňa použitie materiálov ľudského alebo živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje vyhodnocovanie údajov o vírusovej bezpečnosti alebo dodržiavanie platného <i>Pokynu pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov.</i>			
7. Tam, kde to prichádza do úvahy, zmena nemá vplyv na diferenciáciu síl a nemá negatívny vplyv na prijateľnosť pediatrických liekov z hľadiska chuti.			
8. Profil rozpúšťania nového lieku stanovený najmenej na dvoch poloprevádzkových šaržiach je porovnateľný so starým liekom (žiadne významné rozdiely týkajúce sa porovnateľnosti, pozri príslušné – humánne alebo veterinárne – pokyny pre biologickú dostupnosť). V prípade			

	rastlinných liekov, pri ktorých sa skúšanie rozpúšťania nedá realizovať, je obdobie rozpadu nového lieku porovnateľné so starým liekom.
9.	Zmena nie je dôsledkom problémov so stabilitou a nemala by viesť k potenciálnym bezpečnostným rizikám, t. j. diferenciacii síl.
10.	Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.
11.	Pre veterinárne lieky na perorálne použitie zmena nemá vplyv na príjem cieľovými živočíšnymi druhmi.
Dokumenty	
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA), podľa potreby vrátane metódy identifikácie akéhokoľvek nového farbiva a prípadne vrátane revidovaných informácií o výrobku.
2.	Vyhlasenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že, pokiaľ to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase vykonania zmeny k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a že dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa poskytnúť aj záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
3.	Výsledky štúdií stability, ktoré sa vykonali za podmienok ICH/VICH za príslušné parametre stability najmenej na dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržach za obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytne sa záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia na opakovanie skúšok údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
4.	Vzorka nového lieku, kde to prichádza do úvahy (pozri Oznámenie pre žiadateľov – Požiadavky na vzorky v členských štátoch).
5.	Buď osvedčenie o zhode s Európskym liekopisom v prípade akejkoľvek novej zložky zvieratá náchylného na riziko TSE, alebo tam, kde to prichádza do úvahy, listinný dôkaz, že konkrétny zdroj rizikového materiálu z hľadiska TSE predtým vyhodnotil príslušný orgán a preukázalo sa, že spĺňa požiadavky platného <i>Pokynu pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov</i> . V prípade každého takéhoto materiálu by mali byť uvedené tieto informácie: názov výrobcu, živočíšne druhy a tkanivá, z ktorých je materiál odvodený, krajina pôvodu zdrojových zvierat a jeho použitie. V prípade centralizovaného postupu by tieto informácie mali byť zahrnuté v aktualizovanej tabuľke A (a prípadne B) týkajúcej sa TSE.
6.	V prípade vhodnosti údaje, ktoré dokazujú, že nová pomocná látka nie je v rozpore so skúšobnými metódami uvedenými v špecifikáciách hotového lieku.
7.	Odôvodnenie zmeny/výberu pomocných látok atď. sa musí poskytnúť na základe náležitého farmaceutického vývoja (podľa potreby vrátane aspektov stability a antimikrobiálnej ochrany).
8.	V prípade pevných foriem dávky porovnávacie údaje o profile rozpúšťania najmenej za dve poloprevádzkové šarže hotového lieku v novom zložení a v starom zložení. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.

9.	Odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa najnovšieho <i>Pokynu pre skúmanie biologickej dostupnosti a bioekvivalencie</i> .
10.	V prípade veterinárnych liekov určených na použitie pre živočíšne druhy určené na produkciu potravín dôkaz, že pomocná látka je klasifikovaná podľa článku 14 ods. 2 písm. c) nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 zo 6. mája 2009 o stanovení postupov Spoločenstva na určenie limitov rezíduí farmakologicky účinných látok v potravinách živočíšneho pôvodu, o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 a o zmene smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES a nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, alebo ak nie je, odôvodnenie, že pomocná látka nemá farmakologickú účinnosť pri dávke, v ktorej sa podáva cieľovému zvierat'u.

B.II.a.4 Zmena hmotnosti poťahu perorálnych foriem dávky alebo zmena hmotnosti puzdra toboľiek	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Pevné perorálne liekové formy	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Enterosolventné liekové formy a liekové formy s riadeným alebo predĺženým uvoľňovaním, pri ktorých je poťah rozhodujúcim faktorom mechanizmu uvoľňovania			II
Podmienky			
1. Profil rozpúšťania nového lieku stanovený najmenej na dvoch poloprevádzkových šaržiach je porovnateľný so starým liekom. V prípade rastlinných liekov, pri ktorých sa skúšanie rozpúšťania nedalo realizovať, je obdobie rozpadu nového lieku porovnateľné so starým liekom.			
2. Poťah nie je rozhodujúci faktor mechanizmu uvoľňovania.			
3. Špecifikácia hotového lieku bola aktualizovaná len v súvislosti s hmotnosťou a rozmermi, ak to prichádza do úvahy.			
4. Štúdie stability v súlade s príslušnými usmerneniami sa začali najmenej za dve poloprevádzkové alebo výrobné šarže a žiadateľ má v čase výkonu zmeny k dispozícii údaje o uspokojivej stabilite najmenej za tri mesiace a ubezpečenie, že tieto štúdie sa dokončia. Ak na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
2. Vyhlásenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že, pokiaľ to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase vykonania zmeny k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa poskytnúť aj záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení). Okrem toho by sa podľa potreby mali vykonať skúšky fotostability.			

B.II.a.5 Zmena koncentrácie jednodávkového parenterálneho lieku na úplné využitie, pričom množstvo účinnej látky na jednotku dávky (t. j. sila) zostáva rovnaké	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

B.II.a.6 Vypustenie vnútorného obalu rozpúšťadla/riediaceho roztoku z balenia	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1, 2	IB
Dokumenty			
1. Odôvodnenie vypustenia vrátane vyhlásenia o alternatívnych spôsoboch získania rozpúšťadla/riediaceho roztoku, potrebných na bezpečné a účinné používanie lieku.			
2. Revidované informácie o výrobku.			

B.II.b.1 Nahradenie alebo pridanie miesta výroby pre časť výrobného procesu alebo celý výrobný proces hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Miesto sekundárneho balenia	1, 2	1,3, 8	IAIN
b) Miesto primárneho balenia	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IAIN
c) Miesto, kde sa uskutočňuje výrobná operácia(-e) biologických/imunologických liekov alebo liekových foriem vyrobených zložitými výrobnými procesmi, okrem prepúšťania šarží do obehu, kontroly šarží a sekundárneho balenia			II
d) Miesto, ktoré si vyžaduje začiatočnú kontrolu alebo kontrolu zameranú na konkrétny liek			II
e) Miesto, kde sa uskutočňuje výrobná operácia(-e) nesterilných liekov, okrem prepúšťania šarží do obehu, kontroly šarží a sekundárneho balenia		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Miesto, kde sa uskutočňuje výrobná operácia(-e) sterilných liekov (vrátane liekov vyrobených s použitím aseptického metódy), okrem prepúšťania šarží do obehu, kontroly šarží a sekundárneho balenia, vynímajúc biologické/imunologické lieky		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Podmienky

- Úspešná kontrola vykonaná počas posledných troch rokov inšpekčnou službou jedného z členských štátov EÚ/EHP alebo krajiny, s ktorou má EÚ uzatvorenú dohodu o vzájomnom uznávaní správnej výrobnéj praxe (SVP).
- Miesto je náležite povolené (na výrobu príslušnej liekovej formy alebo lieku).
- Príslušný liek nie je sterilný liek.
- Ak to prichádza do úvahy, napríklad pri suspenziách a emulziách, je k dispozícii plán validácie alebo validácia výroby na novom mieste sa úspešne vykonala podľa platného protokolu aspoň na troch výrobných šaržiach.
- Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.

Dokumenty

- Doklad, že navrhované miesto je náležite povolené pre príslušnú liekovú formu alebo liek, t. j.:
v prípade miesta výroby v EÚ/EHP: kópia platného povolenia na výrobu; bude stačiť odkaz na databázu EudraGMP,
v prípade miesta výroby mimo EÚ/EHP a ak medzi príslušnou krajinou a EÚ existuje platná dohoda o vzájomnom uznávaní SVP: osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch dotknutým príslušným orgánom,
v prípade miesta výroby mimo EÚ/EHP a ak neexistuje takáto dohoda o vzájomnom uznávaní:

	osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch inšpekčnou službou jedného z členských štátov EÚ/EHP; bude stačiť odkaz na databázu EudraGMP.
2.	Ak to prichádza do úvahy, mali by byť uvedené čísla šarží (≥ 3) použitých vo validačnej štúdii, ich zodpovedajúca veľkosť a dátum výroby a mali by byť predložené validačné údaje alebo by mal byť predložený validačný protokol (plán).
3.	V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedení „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia hotových liekov, ako sa uvádza v oddiele 2.5 tlačiva žiadosti.
4.	Ak to prichádza do úvahy, výťahy schválených špecifikácií o uvoľňovaní a o konci obdobia použiteľnosti.
5.	Údaje z analýzy jednej výrobnej šarže a dvoch poloprevádzkových šarží simulujúcich výrobný proces (alebo dvoch prevádzkových šarží) a porovnávacie údaje za posledné tri šarže z predchádzajúceho miesta; údaje o šaržach za nasledujúce dve výrobné šarže by mali byť k dispozícii na požiadanie alebo by mali byť nahlásené, ak nezodpovedajú špecifikáciám (spolu s návrhom opatrení).
6.	V prípade polotuhých a kvapalných liekov, v ktorých je účinná látka prítomná v nerozpuštenej forme, primerané validačné údaje vrátane mikroskopického snímania rozdelenia a morfológie veľkosti častíc alebo akejkoľvek inej vhodnej zobrazovacej techniky.
7.	<p>i) Ak nové miesto výroby používa účinnú látku ako východiskovú surovinu – vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) v mieste zodpovednom za prepúšťanie šarží do obehu, že účinná látka je vyrobená v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobnej praxi pre východiskové suroviny prijatými Úniou.</p> <p>ii) Okrem toho, ak je nové miesto výroby umiestnené v EÚ/EHP a používa účinnú látku ako východiskovú surovinu – vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) nového miesta výroby, že používaná účinná látka sa vyrába v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobnej praxi pre východiskové suroviny prijatými Úniou.</p>
8.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
9.	Ak miesto výroby a primárne miesto balenia sú rozdielne, mali by sa uviesť a odsúhlasiť podmienky dopravy a hromadného skladovania.
Poznámky	
	<p>V prípade zmeny miesta výroby alebo nového miesta výroby v krajine mimo EÚ/EHP bez platnej dohody o vzájomnom uznávaní SVP s EÚ sa držiteľom povolenia na uvedenie na trh nariaďuje, aby konzultovali s dotknutými príslušnými orgánmi skôr, ako podajú oznámenie, a aby poskytli informácie o každej predchádzajúcej kontrole v EÚ/EHP v posledných 2 – 3 rokoch a/alebo o akejkoľvek plánovanej kontrole(-ách) v EÚ/EHP vrátane dátumov kontrol, kontrolovaných kategórií liekov, orgánu dohľadu a ďalších dôležitých informácií. To v prípade potreby uľahčí dohodu o kontrole správnej výrobnej praxe inšpekčnou službou jedného z členských štátov.</p> <p>Vyhlásenia kvalifikovanej osoby v súvislosti s účinnými látkami</p> <p>Držitelia povolenia na výrobu sú povinní používať ako východiskové suroviny účinné látky, ktoré boli vyrobené v súlade so SVP, takže od každého držiteľa povolenia na výrobu sa očakáva vyhlásenie, že ako východiskovú surovinu používa účinnú látku. Okrem toho, keďže kvalifikovaná osoba zodpovedná za certifikáciu šarží preberá všetku zodpovednosť za každú šaržu, od kvalifikovanej osoby zodpovednej za certifikáciu šarží sa očakáva ďalšie vyhlásenie,</p>

ak je miesto prepúšťania šarží do obehu iné ako uvedené miesto.

V mnohých prípadoch je zapojený len jeden držiteľ povolenia na výrobu, a preto sa bude vyžadovať len jedno vyhlásenie. Ak je však zapojených viac držiteľov ako jeden držiteľ povolenia na výrobu, namiesto poskytnutia viacerých vyhlásení môže byť prijateľné poskytnúť jediné vyhlásenie podpísané kvalifikovanou osobou (QP). Toto vyhlásenie sa bude akceptovať za predpokladu, že:

vo vyhlásení sa vysvetľuje, že je podpísané v mene všetkých zapojených kvalifikovaných osôb.

Toto riešenie sa zakladá na technickej dohode uvedenej v kapitole 7 Príručky SVP a na tom, že kvalifikovaná osoba, ktorá poskytuje vyhlásenie, je osoba určená v dohode ako osoba preberajúca konkrétnu zodpovednosť za dodržiavanie SVP výrobcami (-ami) účinnej látky. Poznámka: Toto riešenie podlieha kontrole príslušnými orgánmi.

Pripomíname žiadateľom, že kvalifikovaná osoba je k dispozícii držiteľovi povolenia na výrobu v súlade s článkom 41 smernice 2001/83/ES a článkom 45 smernice 2001/82/ES a je usadená v EÚ/EHP. Vyhlásenia pracovníkov zamestnaných výrobcami v tretích krajinách, vrátane tých, ktorí sú usadení v partnerských krajinách dohody o vzájomnom uznávaní, preto nie sú prijateľné.

Podľa článku 46a ods. 1 smernice 2001/83/ES a článku 50a ods. 1 smernice 2001/82/ES výroba zahŕňa úplnú alebo čiastočnú výrobu, dovoz, delenie, balenie alebo prezentáciu pred začlenením účinnej látky do lieku vrátane prebaľovania alebo opätovného označovania označeniami obalu, ktoré vykonáva distribútor.

Vyhlásenie sa nevyžaduje v prípade krvi alebo zložiek krvi, na ktoré sa vzťahujú požiadavky smernice Európskeho parlamentu a Rady 2002/98/ES.

B.II.b.2 Zmena dovozcu, mechanizmov prepúšťania šarží do obehu a skúšok kontroly kvality hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Nahradenie alebo pridanie miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola/skúšanie šarží	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
b) Nahradenie alebo pridanie miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola/skúšanie šarží pre biologický/imunologický liek, pričom ktorákoľvek zo skúšobných metód realizovaných v danom mieste je biologická/imunologická metóda			II
c) Nahradenie alebo pridanie výrobcu zodpovedného za dovoz a/alebo prepúšťanie šarží do obehu			
1. Nezahrňa kontrolu/skúšanie šarží	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IAIN
2. Vrátane kontroly/skúšania šarží	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IAIN
3. Vrátane kontroly/skúšania šarží v prípade biologického/imunologického lieku, pričom ktorákoľvek zo skúšobných metód realizovaných v danom mieste je biologická /imunologická/imunochemická metóda			II
Podmienky			
1. Výrobca zodpovedný za prepúšťanie šarží do obehu musí byť usídlený v EÚ/EHP. Minimálne jedno miesto prepúšťania šarží do obehu, ktoré je schopné osvedčiť skúšanie lieku na účely prepustenia šarže do obehu v rámci EÚ/EHP, zostáva v EÚ/EHP.			
2. Miesto má príslušné povolenie.			
3. Liek nie je biologický/imunologický liek.			
4. Presun metódy zo starého miesta alebo skúšobne na nové miesto alebo do novej skúšobne sa úspešne dokončil.			
5. Minimálne jedno miesto kontroly/skúšania šarží, ktoré je schopné vykonávať skúšanie lieku na účely prepustenia šarže do obehu v rámci EÚ/EHP, zostáva v EÚ/EHP alebo v krajine, ktorá má s EÚ uzavretú platnú dohodu o vzájomnom uznávaní SVP s vhodným rozsahom pôsobnosti.			
Dokumenty			
1. V prípade miesta v EÚ/EHP: pripojiť kópiu povolenia alebo povolení na výrobu, alebo ak neexistuje povolenie na výrobu, kópiu osvedčenia o súlade so SVP vydaného v posledných troch rokoch dotknutým príslušným orgánom. V prípade miesta výroby mimo EÚ/EHP a ak medzi príslušnou krajinou a EÚ existuje platná dohoda o vzájomnom uznávaní SVP: osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch dotknutým príslušným orgánom; ak takáto dohoda neexistuje, osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch príslušným orgánom EÚ/EHP.			

2.	V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedení „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia hotových liekov, dovozca, miesto kontroly/skúšania šarží a miesto prepúšťania šarží do obehu, ako sa uvádza v oddiele 2.5 tlačiva žiadosti o povolenie na uvedenie na trh.
3.	Len v prípade centralizovaného postupu: podľa potreby kontaktné údaje novej kontaktnej osoby v EÚ/EHP pre chyby liekov a stiahnutia liekov z trhu.
4.	Vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) zodpovednej za certifikáciu šarží, v ktorom sa uvádza, že výrobca alebo výrobcovia účinnej látky uvedení v povolení na uvedenie na trh pôsobia v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobných praxi pre východiskové suroviny. Za určitých okolností môže byť prijateľné jediné vyhlásenie – pozri poznámku v rámci zmeny č. B.II.b.1.
5.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane revidovaných informácií o výrobku, pokiaľ to prichádza do úvahy.

B.II.b.3 Zmena výrobného procesu hotového lieku vrátane medziproduktu používaného pri výrobe hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významná zmena výrobného procesu	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
b) Významné zmeny výrobného procesu, ktoré môžu mať významný vplyv na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť lieku			II
c) Liek je biologický/imunologický liek a zmena si vyžaduje vyhodnotenie porovnateľnosti			II
d) Zavedenie neštandardnej metódy sterilizácie v spotrebiteľskom balení			II
e) Zavedenie alebo zvýšenie prebytku, ktorý sa používa pre účinnú látku.			II
f) Menej významná zmena vo výrobnom procese vodnej perorálnej suspenzie		1, 2, 4, 6, 7,8	IB
Podmienky			
1.	Žiadna zmena kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt alebo fyzikálno-chemických vlastností.		
2.	Zmena sa týka buď tuhej perorálnej formy dávky/perorálneho roztoku s okamžitým uvoľňovaním, pričom príslušný liek nie je biologický/imunologický ani rastlinný liek, alebo sa zmena týka parametra(-ov) procesu, ktoré boli v kontexte predchádzajúceho hodnotenia posúdené ako bez vplyvu na kvalitu hotového lieku (bez ohľadu na typ lieku a/alebo formu dávky).		
3.	Princíp výroby vrátane jednotlivých krokov výroby zostávajú rovnaké, napr. spracovanie medziproduktov, a zmeny nenastali v žiadnom rozpúšťadle používanom vo výrobnom procese.		
4.	Súčasný registrovaný proces sa musí kontrolovať príslušnými kontrolami počas výrobného procesu a nevyžadujú sa žiadne zmeny týchto kontrol (rozšírenie ani vypustenie minimálnych		

	požiadaviek).
5.	Špecifikácie hotového lieku alebo medziproduktov nie sú zmenené.
6.	Nový proces musí viesť k zhodnému lieku, pokiaľ ide o všetky aspekty kvality, bezpečnosti a účinnosti.
7.	Príslušné štúdie stability v súlade s príslušnými usmerneniami sa začali najmenej za jednu poloprevádzkovú alebo výrobnú šaržu a žiadateľ má k dispozícii údaje o stabilite najmenej za tri mesiace. Je poskytnutá záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
Dokumenty	
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane priameho porovnania súčasného procesu s novým procesom.
2.	V prípade polotuhých a kvapalných liekov, v ktorých je účinná látka prítomná v nerozpuštenej forme: primeraná validácia zmeny vrátane mikroskopického snímania častíc na kontrolu viditeľných zmien v morfológii; porovnávacie údaje o veľkostnom zložení na základe vhodnej metódy.
3.	V prípade pevných foriem dávky: údaje o profile rozpúšťania za jednu reprezentatívnu výrobnú dávku a porovnávacie údaje najmenej za tri šarže z predchádzajúceho procesu; údaje za nasledujúce dve úplné výrobné šarže by mali byť k dispozícii na požiadanie alebo sa majú nahlásiť, ak nezodpovedajú špecifikáciám (spolu s návrhom opatrení). V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
4.	Odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa príslušných (humánnych alebo veterinárnych) pokynov pre biologickú dostupnosť.
5.	Pre zmeny parametra(-ov) procesu, ktoré boli posúdené ako bez vplyvu na kvalitu hotového lieku, vyhlásenie o dosiahnutí tohto záveru v kontexte skôr schváleného hodnotenia rizika.
6.	Kópia schválených špecifikácií na prepúšťanie do obehu a špecifikácií konca obdobia použiteľnosti.
7.	Údaje o analýze najmenej jednej šarže vyrobenej podľa súčasného schváleného procesu a jednej podľa navrhovaného procesu (formou porovnávacej tabuľky). Údaje o analýze dvoch nasledujúcich úplných výrobných šarží by mali byť dostupné na požiadanie, a ak nezodpovedajú špecifikáciám, držiteľ povolenia na uvedenie na trh ich má nahlásiť (spolu s návrhom opatrení).
8.	Vyhlásenie, že príslušné štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH (s uvedením príslušných čísel šarží), príslušné parametre stability boli vyhodnotené najmenej za jednu poloprevádzkovú alebo výrobnú šaržu, žiadateľ má v čase oznámenia k dispozícii údaje o uspokojivej stabilite najmenej za tri mesiace a profil stability je podobný stavu, ktorý je zaznamenaný v súčasnosti. Je poskytnutá záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).

B.II.b.4 Zmena veľkosti šarže (vrátane rozsahov veľkosti šarže) hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Až na desaťnásobok oproti pôvodnej schválenej veľkosti šarže	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Až desaťnásobné zmenšenie	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Zmena si vyžaduje hodnotenie porovnateľnosti biologického/imunologického lieku, resp. zmena veľkosti šarže vyžaduje novú štúdiu bioekvivalencie			II
d) Zmena sa týka všetkých ostatných liekových foriem vyrobených zložitými výrobnými procesmi			II
e) Viac ako desaťnásobné zväčšenie oproti pôvodne schválenej veľkosti šarže v prípade (perorálnych) liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Veľkosť šarže biologického/imunologického lieku sa zväčší/zmenší bez zmeny procesu (napr. zdvojenie linky)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Podmienky

- Zmena nemá vplyv na reprodukovateľnosť a/ani konzistentnosť lieku.
- Zmena sa týka zvyčajných perorálnych liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním alebo nesterilných liekových foriem s tekutým základom.
- Akékoľvek zmeny výrobných metód a/alebo kontrol počas výrobného procesu sú jedine tie zmeny, ktoré si vyžiadala zmena veľkosti šarže, napr. použitie zariadenia inej veľkosti.
- K dispozícii je plán validácie alebo validácia výroby sa úspešne vykonala podľa platného protokolu aspoň na troch šaržiach pri navrhovanej novej veľkosti šarže v súlade s príslušnými usmerneniami.
- Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.
- Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, alebo pochybností o stabilite.
- Veľkosť šarže je v rámci 10-násobku veľkosti šarže stanovenej v čase udelenia povolenia na uvedenie na trh alebo po následnej zmene, ktorá nebola schválená ako zmena typu IA.

Dokumenty

- Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
- Údaje o analýze aspoň jednej výrobných šarže vyrobenej v schválenej a jednej v navrhovanej veľkosti šarže (formou porovnávacej tabuľky). Údaje o analýze dvoch nasledujúcich úplných výrobných šarží by držiteľ povolenia na výrobu mal dať k dispozícii na požiadanie, a ak nezodpovedajú špecifikáciám, mal by ich nahlásiť (spolu s návrhom opatrení).

3.	Kópia schválených špecifikácií na prepúšťanie do obehu a špecifikácií konca obdobia použiteľnosti.
4.	Ak to prichádza do úvahy, mali by byť uvedené čísla šarží (≥ 3) použitých vo validačnej štúdií, ich zodpovedajúca veľkosť a dátum výroby a mali by byť predložené validačné údaje alebo by mal byť predložený validačný protokol (plán).
5.	Mali by sa poskytnúť výsledky validácie.
6.	Výsledky štúdií stability, ktoré sa vykonali za podmienok ICH/VICH za príslušné parametre stability najmenej na jednej poloprevádzkovej alebo výrobnej šarži za obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytne sa záruka, že tieto štúdie sa dokončia, a pokiaľ na konci schváleného obdobia na opakovanie skúšok údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení). V prípade biologických/imunologických látok: vyhlásenie, že hodnotenie porovnateľnosti sa nevyžaduje.

B.II.b.5 Zmena skúšok alebo minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Pridanie novej(-ých) skúšky(-ok) a minimálnych požiadaviek	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Vypustenie nevýznamnej skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu	1, 2, 7	1, 2, 6	IA
d) Vypustenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu, ktorá môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
e) Rozšírenie schválených minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
f) Pridanie alebo nahradenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
Podmienky			
1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).			
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty.			
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.			
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.			

5.	Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6.	Nová skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).
7.	Skúška uplatňovaná v priebehu výrobného procesu sa netýka kontroly rozhodujúceho parametra, napr.: skúšania, nečistôt (pokiaľ sa pri výrobe s úplnou istotou nepoužíva určité rozpúšťadlo), akýchkoľvek rozhodujúcich fyzikálnych vlastností (veľkosti častíc, objemovej hmotnosti, hustoty po strasení atď.), skúšky identity (pokiaľ neexistuje vhodná alternatívna kontrola), mikrobiologickej kontroly (pokiaľ sa nevyžaduje pre konkrétnu formu dávky).
Dokumenty	
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
2.	Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných skúšok a minimálnych požiadaviek uplatňovaných v priebehu výrobného procesu.
3.	Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4.	Údaje o analýze dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) hotového lieku za všetky parametre v špecifikáciách.
5.	Podľa potreby porovnávací údaje o profile rozpúšťania za hotový liek najmenej za jednu poloprevádzkovú šaržu vyrobenú s použitím súčasnej a jednu s použitím novej skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
6.	Odôvodnenie/zhodnotenie rizika, z ktorého vyplýva, že skúška uplatňovaná v priebehu výrobného procesu nie je významná alebo je zastaraná.
7.	Odôvodnenie novej skúšky a minimálnych požiadaviek počas výrobného procesu.

B.II.c) Kontrola pomocných látok

B.II.c.1 Zmena parametrov v špecifikáciách a/alebo minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pomocnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
d) Zmena mimo schváleného rozsahu minimálnych požiadaviek na špecifikáciu			II
e) Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktorý môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
f) Pridanie alebo nahradenie (okrem biologického alebo imunologického lieku) parametra v špecifikáciách spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
g) Ak pre pomocnú látku neexistuje monografia v Európskom liekopise alebo v národnom liekopise členského štátu, zmena špecifikácie z interného na neoficiálny liekopis alebo na liekopis tretej krajiny		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
Podmienky			
1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).			
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty.			
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.			
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.			
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.			
6. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).			
7. Zmena sa netýka genotoxickej nečistoty.			
8. Parameter v špecifikáciách sa netýka kontroly rozhodujúceho parametra, napr.: nečistôt (pokiaľ sa pri výrobe pomocnej látky s úplnou istotou nepoužíva určité rozpúšťadlo),			

akýchkoľvek rozhodujúcich fyzikálnych vlastností (veľkosti častíc, objemovej hmotnosti, hustoty po strasení atď.),
 skúšky identity (pokiaľ neexistuje vhodná alternatívna kontrola),
 mikrobiologickej kontroly (pokiaľ sa nevyžaduje pre konkrétnu formu dávky).

Dokumenty

1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4. Údaje o analýze dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických pomocných látok) pomocnej látky za všetky parametre v špecifikáciách.
5. Podľa potreby porovnávacie údaje o profile rozpúšťania hotového lieku aspoň za jednu poloprevádzkovú šaržu obsahujúcu pomocnú látku, ktorá zodpovedá súčasnej, a jednu, ktorá zodpovedá navrhovanej špecifikácii. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
6. Ak je to vhodné, odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa príslušných (humánnych, veterinárnych) *usmernení o biologickej dostupnosti*.
7. Odôvodnenie/posúdenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný alebo je zastaraný.
8. Odôvodnenie nového parametra a minimálnych požiadaviek na špecifikáciu.

B.II.c.2 Zmena skúšobného postupu pre pomocnú látku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už povolený alternatívny skúšobný postup	5	1	IA
c) Podstatná zmena alebo nahradenie biologickej/imunologickej/imunochemickej skúšobnej metódy alebo metódy využívajúcej biologické činidlo			II
d) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo prídania)		1, 2	IB
Podmienky			
1. Vykonali sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.			
2. Nenastali zmeny minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty; nezistili sa žiadne nové nevymedzené nečistoty.			

3.	Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).
4.	Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).
5.	Alternatívny skúšobný postup je už povolený pre parameter v špecifikáciách a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu IA/IA(IN).
Dokumenty	
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky, zhrnutia validačných údajov, revidovaných špecifikácií pre nečistoty (pokiaľ prichádzajú do úvahy).
2.	Porovnávacie výsledky validácie alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie výsledky analýzy, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade pridania nového skúšobného postupu.

B.II.c.3 Zmena zdroja pomocnej látky alebo činidla s rizikom z hľadiska TSE (prenosnej spongiformnej encefalopatie)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Z rizikového materiálu z hľadiska TSE na materiál rastlinného alebo syntetického pôvodu			
1. V prípade pomocných látok alebo činidiel, ktoré sa nepoužívajú pri výrobe biologickej/imunologickej účinnej látky alebo biologického/imunologického lieku	1	1	IA
2. V prípade pomocných látok alebo činidiel, ktoré sa používajú pri výrobe biologickej/imunologickej účinnej látky alebo biologického/imunologického lieku		1, 2	IB
b) Zmena alebo zavedenie rizikového materiálu z hľadiska TSE alebo nahradenie materiálu s rizikom TSE iným rizikovým materiálom z hľadiska TSE, na ktorý sa nevzťahuje TSE osvedčenie o zhode			II
Podmienky			
1. Špecifikácie platné na prepúšťanie do obehu a špecifikácie obdobia použiteľnosti pomocnej látky a hotového lieku zostávajú rovnaké.			
Dokumenty			
1. Vyhlásenie výrobcu alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že materiál je čisto rastlinného alebo syntetického pôvodu.			
2. Štúdiá rovnocennosti materiálov a vplyvu na výrobu konečného materiálu a na správanie (napr. charakteristické vlastnosti rozpúšťania) hotového lieku.			

B.II.c.4 Zmena syntézy alebo extrakcie neliekopisnej pomocnej látky (ak je opísaná v spisovej dokumentácii) alebo novej pomocnej látky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významná zmena syntézy alebo extrakcie neliekopisnej pomocnej látky alebo novej pomocnej látky	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Vplyv na špecifikácie alebo zmena fyzikálno-chemických vlastností pomocnej látky, s možným vplyvom na kvalitu hotového lieku			II
c) Pomocná látka je biologická/imunologická látka			II
Podmienky			
1. Spôsob syntetizácie a špecifikácie je totožný a nedochádza k zmene kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt (okrem zvyškových rozpúšťadiel za predpokladu, že sú kontrolované v súlade s minimálnymi požiadavkami ICH/VICH), ani fyzikálno-chemických vlastností.			
2. Pomocné látky sú vylúčené.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
2. Údaje o analýze najmenej dvoch aspoň poloprevádzkových šarží pomocnej látky vyrobených súčasným a novým postupom (formou porovnávacej tabuľky).			
3. Podľa potreby porovnávacie údaje o profile rozpúšťania hotového lieku najmenej za dve aspoň poloprevádzkové šarže. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.			
4. Kópie schválenej a (prípadne) novej špecifikácie pomocnej látky.			

B.II.d) Kontrola hotového lieku

B.II.d.1 Zmena parametrov v špecifikáciách a/alebo minimálnych požiadaviek na špecifikáciu hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre lieky, ktoré podliehajú oficiálnemu prepúšťaniu šarží do obehu orgánom pre kontrolu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA

d)	Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra, ako sú pach a chuť alebo identifikačná skúška pre farbiace alebo ochucujúce látky)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
e)	Zmena mimo schváleného rozsahu minimálnych požiadaviek na špecifikáciu			II
f)	Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktorý môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
g)	Pridanie alebo nahradenie (okrem biologického alebo imunologického lieku) parametra v špecifikáciách spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
h)	Aktualizácia spisovej dokumentácie na dosiahnutie súladu s ustanoveniami aktualizovanej všeobecnej monografie Európskeho liekopisu pre hotový liek*	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{IN}
i)	Zavádza sa Európsky liekopis 2.9.40 Rovnorodosť dávkových jednotiek, ktorý nahrádza súčasne registrovanú metódu, a to buď Európsky liekopis 2.9.5 (Hmotnostná rovnorodosť), alebo Európsky liekopis 2.9.6 (Obsahová rovnorodosť)	1, 2, 10	1, 2, 4	IA

Podmienky

1.	Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo postupu pri zmene typu II) okrem prípadov, ak podporná dokumentácia už bola vyhodnotená a odsúhlasená ako súčasť iného opatrenia.
2.	Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty.
3.	Akákolvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.
4.	Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
5.	Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6.	Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku.
7.	Zmena sa netýka žiadnych nečistôt (vrátane genotoxickej nečistoty) ani rozpúšťania.
8.	Zmena sa týka aktualizácie minimálnych požiadaviek mikrobiologických kontrol na zosúladenie s aktuálnym liekopisom, pričom v súčasnosti registrované minimálne požiadavky mikrobiologických kontrol (súčasná situácia) sú v súlade so stavom spreď januára 2008 (neharmonizované), a neobsahuje žiadne ďalšie špecifikované kontroly požiadaviek liekopisu

pre konkrétnu formu dávky, pričom navrhované kontroly sú v súlade s harmonizovanou monografiou.
9. Parameter v špecifikáciách alebo návrh na konkrétnu formu dávky sa netýka rozhodujúceho parametra, napríklad: skúšania, nečistôt (pokiaľ sa pri výrobe hotového lieku s úplnou istotou nepoužíva určité rozpúšťadlo), akýchkoľvek rozhodujúcich fyzikálnych vlastností (tvrdosti alebo drobivosti nepotiahnutých tabliet, rozmerov atď.), skúšky, ktorá sa vyžaduje pre konkrétnu formu dávky v súlade so všeobecnými oznámeniami Európskeho liekopisu, akejkoľvek žiadosti o vynechanie skúšania.
10. Navrhovaná kontrola je úplne v súlade s tabuľkou 2.9.40.-1 monografie 2.9.40 Európskeho liekopisu a nezahŕňa alternatívny návrh na skúšanie rovnorodosti dávkových jednotiek pomocou odchýlok v hmotnosti namiesto obsahovej rovnorodosti, keď je obsahová rovnorodosť uvedená v tabuľke 2.9.40.-1.
Dokumenty
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4. Údaje o analýze dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) hotového lieku za všetky parametre v špecifikáciách.
5. Podľa potreby porovnávacie údaje o profile rozpúšťania hotového lieku najmenej za jednu poloprevádzkovú šaržu zodpovedajúcu súčasnej špecifikácii a jednu zodpovedajúcu navrhovanej špecifikácii. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
6. Odôvodnenie/posúdenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný alebo je zastaraný.
7. Odôvodnenie nového parametra v špecifikáciách a minimálnych požiadaviek na špecifikáciu.
*Poznámka: Aktualizovanú monografiu Európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu nie je potrebné oznamovať príslušným orgánom v prípade, že sa v spisovej dokumentácii povoleného lieku uvedie odkaz na „aktuálne vydanie“. Táto zmena sa preto uplatňuje na prípady, keď technická dokumentácia neobsahovala odkaz na aktualizovanú monografiu liekopisu, pričom zmena predstavuje odkaz na aktualizovanú verziu.

B.II.d.2 Zmena skúšobného postupu pre hotový liek	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3, 4,	1,2	IA

b)	Vypustenie skúšobného postupu, ak je už schválená alternatívna metóda	4	1	IA
c)	Podstatná zmena alebo nahradenie biologickej/imunologickej/imunochemickej skúšobnej metódy alebo metódy využívajúcej biologické činidlo alebo nahradenie biologického referenčného prípravku, na ktorý sa nevzťahuje schválený protokol			II
d)	Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo pridania)		1, 2	IB
e)	Aktualizácia skúšobného postupu na dosiahnutie zhody s aktualizovanou všeobecnou monografiou Európskeho liekopisu	2, 3, 4, 5	1	IA
f)	Na vyjadrenie zhody s Európskym liekopisom a na odstránenie odkazu na zastarané vnútorné skúšobné metódy a číslo skúšobnej metódy*	2, 3, 4, 5	1	IA
Podmienky				
1. Vykonali sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.				
2. Nenastali zmeny minimálnych požiadaviek na celkové nečistoty; nezistili sa žiadne nové nevymedzené nečistoty.				
3. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).				
4. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).				
5. Registrovaný skúšobný postup už obsahuje odkaz na všeobecnú monografiu Európskeho liekopisu, pričom prípadné zmeny sú menej významné a vyžadujú si aktualizáciu technickej dokumentácie.				
Dokumenty				
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky, zhrnutia validačných údajov, revidovaných špecifikácií pre nečistoty (pokiaľ prichádzajú do úvahy).				
2. Porovnávacie výsledky validácie alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie výsledky analýzy, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade pridania nového skúšobného postupu.				
*Poznámka: Aktualizovanú monografiu Európskeho liekopisu nie je potrebné oznamovať príslušným orgánom v prípade, že sa v spisovej dokumentácii povoleného lieku uvedie odkaz na „aktuálne vydanie“.				

B.II.d.3 Zmeny týkajúce sa zavedenia prepúšťania do obehu v reálnom čase alebo parametrického prepúšťania	Podmienky, ktoré majú	Dokumenty, ktoré majú byť	Typ konania
--	------------------------------	----------------------------------	--------------------

do obehu pri výrobe hotového lieku	byť splnené	predložené	
			II

B.II.e) Systém uzáveru obalu

B.II.e.1 Zmena vnútorného obalu hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie			
1. Pevné liekové formy	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Polotuhé a nesterilné kvapalné liekové formy		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilné lieky a biologické/imunologické lieky			II
4. Zmena sa týka balenia so slabšou ochranou, spolu so súvisiacimi zmenami podmienok skladovania a/alebo skrátenia obdobia použiteľnosti.			II
b) Zmena typu obalu alebo prídanie nového obalu			
1. Pevné, polotuhé a nesterilné kvapalné liekové formy		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilné lieky a biologické/imunologické lieky			II
3. Vypustenie bezprostredného vnútorného obalu, ktoré nevedie k úplnému vypusteniu sily alebo liekovej formy	4	1, 8	IA
Podmienky			
1. Zmena sa týka len toho istého typu balenia/obalu (napr. z blistra na iný blister).			
2. Navrhovaný obalový materiál musí byť aspoň rovnocenný so schváleným materiálom, pokiaľ ide o príslušné vlastnosti.			
3. Príslušné štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH, príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň v dvoch poloprevádzkových alebo prevádzkových šaržiach a žiadateľ má v čase vykonania zmeny k dispozícii údaje o uspokojivej stabilite najmenej za tri mesiace. Ak je však navrhované balenie odolnejšie ako existujúce balenie, napr. hrubšie blistrové balenie, údaje o stabilite za tri mesiace nemusia byť ešte k dispozícii. Tieto štúdie sa musia dokončiť a pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).			
4. Zostávajúce formy lieku musia byť primerané pokynom na dávkovanie a dĺžke liečby, ako sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane revidovaných informácií o výrobku, pokiaľ to prichádza do úvahy.			
2. Primerané údaje o novom balení (porovnávacie údaje o priepustnosti napr. pre O ₂ , CO ₂ a vlhkosť).			

3.	Pokiaľ to prichádza do úvahy, musí sa poskytnúť dôkaz, že nedochádza k interakcii medzi obsahom a obalovým materiálom (napr. nedochádza k migrácii zložiek navrhovaného materiálu do obsahu a obal neodoberá lieku žiadne zložky), vrátane potvrdenia, že materiál je v súlade s príslušnými liekopisnými požiadavkami alebo právnymi predpismi Únie o plastových materiáloch a predmetoch prichádzajúcich do kontaktu s potravinami.
4.	Vyhlásenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že, pokiaľ to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase vykonania zmeny k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa poskytnúť aj záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
5.	Výsledky štúdií stability, ktoré sa vykonali za podmienok ICH/VICH za príslušné parametre stability najmenej na dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach za obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytnete sa záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia na opakovanie skúšok údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
6.	Porovnávací tabuľka špecifikácií súčasného a navrhovaného vnútorného obalu, pokiaľ to prichádza do úvahy.
7.	Vzorky nového obalu/uzáveru tam, kde to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch/EMA).
8.	Vyhlásenie, že zostávajúca veľkosť alebo veľkosti balenia je/sú konzistentná(-é) s režimom dávkovania a dĺžkou liečby a primeraná(-é) pokynom na dávkovanie, ako sú schválené v súhrne charakteristických vlastností lieku.
Poznámka: V prípade B.II.e.1 písm. b) upozorňujeme žiadateľov, že akákoľvek zmena, ktorá vedie k „novej liekovej forme“, vyžaduje predloženie žiadosti o rozšírenie.	

B.II.e.2 Zmena parametrov v špecifikáciách a/alebo minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre vnútorný obal hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Pridanie alebo nahradenie parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	IB
Podmienky			
1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu			

vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby.
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
Dokumenty
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4. Údaje o analýze dvoch šarží vnútorného obalu za všetky parametre v špecifikáciách.
5. Odôvodnenie/posúdenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný alebo že je zastaraný.
6. Odôvodnenie nového parametra v špecifikáciách a minimálnych požiadaviek na špecifikáciu.

B.II.e.3 Zmena skúšobného postupu pre vnútorný obal hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo pridania)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už povolený alternatívny skúšobný postup	5	1	IA
Podmienky			
1. Primerané validačné štúdie boli vykonané v súlade s príslušnými usmerneniami a z validačných štúdií vyplýva, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.			
2. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).			
3. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.			
4. Účinná látka/hotový liek nie je biologická(-ý)/imunologická(-ý).			
5. Alternatívny skúšobný postup je už povolený pre parameter v špecifikáciách a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu IA/IA(IN).			
Dokumenty			

1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky a zhrnutia validačných údajov.
2. Porovnávacie výsledky validácie alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie výsledky analýzy, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade pridania nového skúšobného postupu.

B.II.e.4 Zmena tvaru alebo rozmerov obalu alebo uzáveru (vnútorný obal)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Nesterilné lieky	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Zmena tvaru alebo rozmerov sa týka základnej časti obalového materiálu, ktorá môže mať významný vplyv na dodávanie, používanie, bezpečnosť alebo stabilitu hotového lieku.			II
c) Sterilné lieky		1, 2, 3, 4	IB

Podmienky

1. Žiadna zmena kvalitatívneho alebo kvantitatívneho zloženia vnútorného obalu.
2. Zmena sa netýka základnej časti obalového materiálu, ktorá má vplyv na dodávanie, používanie, bezpečnosť alebo stabilitu hotového lieku.
3. V prípade zmeny voľného priestoru nad liekom alebo zmeny pomeru povrchu k objemu sa začali štúdie stability v súlade s príslušnými usmerneniami a príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň na dvoch poloprevádzkových (troch v prípade biologických/imunologických liekov) alebo výrobných šaržiach a žiadateľ má k dispozícii údaje o stabilite najmenej za tri mesiace (šesť mesiacov v prípade biologických/imunologických liekov). Je poskytnutá záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).

Dokumenty

1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane opisu, podrobného nákresu a zloženia materiálu vnútorného obalu alebo uzáveru, a vrátane revidovaných informácií o výrobku, ak to prichádza do úvahy.
2. Ak to prichádza do úvahy, vzorky nového vnútorného obalu/uzáveru (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).
3. V prípade sterilných liekov sterilizovaných v spotrebiteľskom balení boli vykonané opakované validačné štúdie. Mali by sa uviesť čísla šarží použitých v nových validačných štúdiách, pokiaľ to prichádza do úvahy.
4. V prípade zmeny voľného priestoru nad liekom alebo zmeny pomeru povrchu k objemu vyhlásenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH/VICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že, pokiaľ to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase vykonania zmeny (pri oznámení o zmene typu IA) a v čase podania žiadosti (pri oznámení o zmene

typu IB) k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a dostupné údaje nenaznačovali žiadny problém. Mala by sa poskytnúť aj záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nebudú zodpovedať špecifikáciám, alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).

B.II.e.5 Zmena veľkosti balenia hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zmena počtu jednotiek (napr. tabliet, ampuliek atď.) v balení			
1. Zmena v rozsahu veľkostí balenia, ktoré sú povolené v súčasnosti	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Zmena mimo rozsahu veľkostí balenia, ktoré sú povolené v súčasnosti		1, 2, 3	IB
b) Vypustenie veľkosti alebo veľkostí balenia	3	1, 2	IA
c) Zmena hmotnosti/objemu náplne sterilných viacdávkových (alebo jednodávkových s čiastočným využitím) parenterálnych liekov, vrátane biologických/imunologických liekov			II
d) Zmena hmotnosti/objemu náplne neparenterálnych viacdávkových (alebo jednodávkových s čiastočným využitím) liekov		1, 2, 3	IB
Podmienky			
1. Nová veľkosť balenia by mala zodpovedať dávkovaniu a dĺžke liečby, ako sú schválené v súhrne charakteristických vlastností lieku.			
2. Materiál vnútorného obalu zostáva rovnaký.			
3. Zostávajúca(-e) forma(-y) lieku musí(musia) byť primeraná(-é) pokynom na dávkovanie a dĺžke liečby, ako sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane revidovaných informácií o výrobku, pokiaľ to prichádza do úvahy.			
2. Odôvodnenie novej/zostávajúcej veľkosti balenia, z ktorého vyplýva, že nová/zostávajúca veľkosť je konzistentná s režimom dávkovania a dĺžkou liečby, ako sú schválené v súhrne charakteristických vlastností lieku.			
3. Vyhlásenie, že v prípade liekov, pri ktorých by sa mohol prejaviť vplyv na parametre stability, sa budú vykonávať štúdie stability v súlade s príslušnými usmerneniami. Údaje sa majú nahlasovať, len ak nezodpovedajú špecifikáciám (spolu s návrhom opatrení).			
Poznámka: V prípade B.II.e.5 písm. c) a d) žiadateľov upozorňujeme, že akékoľvek zmeny „sily“ lieku si vyžadujú predloženie žiadosti o rozšírenie.			

B.II.e.6 Zmena ktorejkoľvek časti (vnútorného) obalového materiálu, ktorá nie je v kontakte s hotovým liekom (napríklad farba odklápacích uzáverov, farba kódovacích krúžkov na ampuliach, zmena krytu ihly – použitie iného plastu)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zmena, ktorá má vplyv na informácie o výrobku	1	1	IA _{IN}
b) Zmena, ktorá nemá vplyv na informácie o výrobku	1	1	IA
Podmienky			
1. Zmena sa netýka časti obalového materiálu, ktorá má vplyv na dodávanie, používanie, bezpečnosť alebo stabilitu hotového lieku.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane revidovaných informácií o výrobku, pokiaľ to prichádza do úvahy.			

B.II.e.7 Zmena dodávateľa zložiek alebo pomôcok, ktoré sú súčasťou balenia (ak sú uvedené v spisovej dokumentácii).	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Vypustenie dodávateľa	1	1	IA
b) Nahradenie alebo pridanie dodávateľa	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Akákoľvek zmena dodávateľov inhalačnej komory pre aerosólové dávkovače			II
Podmienky			
1. Nie sú vypustené zložky ani pomôcky, ktoré sú súčasťou balenia.			
2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie zložiek alebo pomôcok, ktoré sú súčasťou balenia, ako aj špecifikácie dizajnu zostávajú rovnaké.			
3. Špecifikácie a metóda kontroly kvality sú prinajmenšom rovnocenné.			
4. Metóda a podmienky sterilizácie zostávajú rovnaké, pokiaľ to prichádza do úvahy.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
2. V prípade pomôcok pre lieky na humánne použitie doklad o označení CE.			
3. Ak to prichádza do úvahy, porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.			

B.II.f) Stabilita

B.II.f.1 Zmena obdobia použiteľnosti alebo podmienok skladovania hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Skrátenie obdobia použiteľnosti hotového lieku			
1. V predajnom balení	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Po prvom použití	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Po nariadení alebo rekonštitúcii	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Predĺženie obdobia použiteľnosti hotového lieku			
1. V predajnom balení (na základe údajov získaných v reálnom čase)		1, 2, 3	IB
2. Po prvom použití (na základe údajov získaných v reálnom čase)		1, 2, 3	IB
3. Po nariadení alebo rekonštitúcii (na základe údajov získaných v reálnom čase)		1, 2, 3	IB
4. Predĺženie obdobia použiteľnosti na základe extrapolácie údajov o stabilite, ktoré nie je v súlade s usmerneniami ICH/VICH*			II
5. Predĺženie obdobia použiteľnosti biologického/imunologického lieku v súlade so schváleným protokolom o stabilite		1, 2, 3	IB
c) Zmena podmienok skladovania biologických liekov, keď štúdie stability neboli vykonané v súlade so schváleným protokolom o stabilite			II
d) Zmena podmienok skladovania hotového lieku alebo nariadeného/rekonštituovaného lieku		1, 2, 3	IB
e) Zmena schváleného protokolu o stabilite	1, 2	1, 4	IA
Podmienky			
1. Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, alebo pochybností o stabilite.			
2. Zmena sa netýka rozšírenia kritérií prijateľnosti v skúšaných parametroch, odstránenia parametrov stability ani zníženia frekvencie skúšania.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA). To musí obsahovať výsledky primeraných štúdií stability (pokrývajúcich celú dobu použiteľnosti) vykonaných v reálnom čase v súlade s príslušnými usmerneniami o stabilite najmenej na dvoch poloprevádzkových šaržiach ¹ hotového lieku v povolenom obalovom materiáli a/alebo podľa potreby po prvom použití alebo rekonštitúcii; ak to prichádza do úvahy, mali by byť zahrnuté výsledky vhodných mikrobiologických skúšok.			

¹ Poloprevádzkové šarže sa môžu akceptovať pri prijatí záväzku preveriť dĺžku použiteľnosti na prevádzkových šaržiach.
2. Revidované informácie o výrobku.
3. Kópia schválenej špecifikácie obdobia použiteľnosti hotového lieku a pokiaľ to prichádza do úvahy, špecifikácií platných po nariedení/rekonštitúcii alebo po prvom použití.
4. Odôvodnenie navrhovanej zmeny alebo zmien.
*Poznámka: Extrapolácia nie je uplatniteľná na biologický/imunologický liek.

B.II.g) Rozpätie výrobných parametrov a protokol riadenia zmien po schválení

B.II.g.1 Zavedenie nového rozpätia výrobných parametrov alebo rozšírenie schváleného rozpätia výrobných parametrov pre hotový liek, týkajúce sa:	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) jednej alebo viacerých jednotkových operácií vo výrobnom procese hotového lieku vrátane vyplývajúcich kontrol a/alebo skúšobných postupov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu		1, 2, 3	II
b) skúšobných postupov pre pomocné látky/medziprodukty a/alebo hotový liek.		1, 2, 3	II
Dokumenty			
1. Výsledky štúdií vývoja lieku a procesov (podľa potreby vrátane štúdií na hodnotenie rizík a multivariačných štúdií), ktoré dokazujú, že sa dosiahlo systematické mechanické pochopenie vplyvu atribútov materiálov a parametrov procesov na rozhodujúce atribúty kvality hotového lieku.			
2. Opis rozpätia výrobných parametrov vo forme tabuliek vrátane premenných veličín (prípadne atribútov materiálov a parametrov procesov) a ich navrhovaných rozsahov.			
3. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			

B.II.g.2 Zavedenie protokolu riadenia zmien po schválení týkajúceho sa hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1, 2, 3	II
Dokumenty			
1. Podrobný opis navrhovanej zmeny.			
2. Protokol riadenia zmien týkajúci sa hotového lieku.			
3. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			

B.II.g.3 Vypustenie schváleného protokolu riadenia zmien týkajúceho sa hotového lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1, 2	IA _{IN}
Podmienky			
1. Vypustenie schváleného protokolu riadenia zmien týkajúceho sa hotového lieku nie je výsledkom neočakávaných udalostí ani výsledkov, ktoré nezodpovedajú špecifikáciám, počas vykonania zmeny alebo zmien opísaných v protokole a nemá žiadny vplyv na už schválené informácie v spisovej dokumentácii.			

Dokumenty
1. Odôvodnenie navrhovaného vypustenia.
2. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).

B.II.g.4 Zmeny schváleného protokolu riadenia zmien	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Významné zmeny schváleného protokolu riadenia zmien			II
b) Menej významné zmeny schváleného protokolu riadenia zmien, ktorými sa nemení stratégia definovaná v protokole		1	IB
Dokumenty			
1. Vyhlásenie, že akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti. Okrem toho vyhlásenie, že v prípade biologických/imunologických liekov sa nevyžaduje hodnotenie porovnateľnosti.			

B.II.g.5 Vykonanie zmien stanovených v schválenom protokole riadenia zmien	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Vykonanie zmeny nevyžaduje ďalšie podporné údaje	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Vykonanie zmeny vyžaduje ďalšie podporné údaje		1, 2, 3, 4	IB
c) Vykonanie zmeny biologického/imunologického lieku		1, 2, 3, 4, 5	IB
Podmienky			
1. Navrhovaná zmena bola vykonaná v úplnom súlade so schváleným protokolom riadenia zmien, čo vyžaduje jej bezodkladné oznámenie po vykonaní.			
Dokumenty			
1. Odkaz na schválený protokol riadenia zmien.			
2. Vyhlásenie, že zmena je v súlade so schváleným protokolom riadenia zmien a že výsledky štúdií spĺňajú kritériá prijateľnosti uvedené v protokole. Okrem toho vyhlásenie, že v prípade biologických/imunologických liekov sa nevyžaduje hodnotenie porovnateľnosti.			
3. Výsledky štúdií vykonaných v súlade so schváleným protokolom riadenia zmien.			
4. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
5. Výtlačok schválených špecifikácií hotového lieku.			

B.II.h) Bezpečnosť cudzorodých látok

B.II.h.1 Aktualizácia informácií o „Zhodnotení bezpečnosti cudzorodých látok“ (oddiel 3.2.A.2)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Štúdie týkajúce sa výrobných krokov skúmaných prvýkrát pre jednu alebo viac cudzorodých látok			II
b) Nahradenie zastaraných štúdií týkajúcich sa výrobných krokov a cudzorodých látok, ktoré už boli oznámené v spisovej dokumentácii			
1) s úpravami v hodnotení rizika			II
2) bez úprav v hodnotení rizika		1, 2, 3	IB
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie vrátane uvedenia nových štúdií na preskúmanie schopnosti výrobných krokov inaktivovať cudzorodé látky alebo znížiť ich prítomnosť.			
2. Odôvodnenie, že štúdie nemenia hodnotenie rizík.			
3. Zmena informácií o výrobku (kde to prichádza do úvahy).			

B.III CEP/TSE/MONOGRAFIE

B.III.1 Predloženie nového alebo aktualizovaného certifikátu zhody s Európskym liekopisom alebo vypustenie certifikátu zhody s Európskym liekopisom: pre účinnú látku pre východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt používané v procese výroby účinnej látky pre pomocnú látku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Certifikát zhody s Európskym liekopisom pre príslušnú monografiu Európskeho liekopisu			
1. Nový certifikát od už schváleného výrobcu	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Aktualizovaný certifikát od už schváleného výrobcu	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nový certifikát od nového výrobcu (nahradenie alebo pridanie)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
4. Vypustenie certifikátov (v prípade, že existuje viac certifikátov na materiál)	10	3	IA
5. Nový certifikát pre účinnú látku, ktorá nie je sterilná a ktorá je určená na použitie v sterilnom lieku, ak sa v posledných krokoch syntézy používa voda a pri materiáli sa neuvádza, že neobsahuje endotoxíny		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
b) TSE certifikát zhody s Európskym liekopisom pre účinnú látku/východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt/pomocnú látku			
1. Nový certifikát pre účinnú látku od nového alebo už schváleného výrobcu	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Nový certifikát pre východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt alebo pomocnú látku od nového alebo už schváleného výrobcu	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Aktualizovaný certifikát od už schváleného výrobcu	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Vypustenie certifikátov (v prípade, že existuje viac certifikátov na materiál)	10	3	IA
5. Nový/aktualizovaný certifikát od už schváleného/nového výrobcu, ktorý používa materiály ľudského alebo živočíšneho pôvodu, pri ktorých sa vyžaduje hodnotenie rizika so zreteľom na potenciálne znečistenie cudzorodými látkami			II
Podmienky			

1.	Špecifikácie platné na prepúšťanie do obehu a špecifikácie obdobia použiteľnosti hotového lieku zostávajú rovnaké.
2.	Nemenia sa (okrem sprísnenia) doplňujúce (vzhľadom na Európsky liekopis) špecifikácie pre nečistoty (okrem zvyškových rozpúšťadiel za predpokladu, že sú v súlade s ICH/VICH) ani požiadavky na konkrétne lieky (napr. profily veľkosti častíc, polymorfná forma), pokiaľ to prichádza do úvahy.
3.	Výrobný proces účinnej látky, východiskovej suroviny/čínidla/medziproduktu nezahŕňa použitie materiálov ľudského alebo živočíšneho pôvodu, pri ktorých sa vyžaduje hodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti.
4.	Len v prípade účinnej látky: táto látka sa bude skúšať bezprostredne pred použitím, ak v certifikáte zhody s Európskym liekopisom nie je uvedené žiadne obdobie na opakovanie skúšok alebo ak v spisovej dokumentácii zatiaľ nie sú uvedené údaje na podporu obdobia na opakovanie skúšok.
5.	Účinná látka/východisková surovina/čínidlo/medziprodukt/pomocná látka nie je sterilná.
6.	Látka nie je zahrnutá vo veterinárnom lieku na použitie pre druhy zvierat náchylné na TSE.
7.	V prípade veterinárnych liekov: nenastala zmena zdroja materiálu.
8.	V prípade rastlinných účinných látok: spôsob výroby, fyzická forma, extrakčné rozpúšťadlo a podiel extrakcie rastlinnej látky (DER) by mali zostať rovnaké.
9.	Ak sa v lieku na parenterálne použitie používa želatína vyrobená z kostí, mala by byť vyrobená výlučne v súlade s príslušnými požiadavkami danej krajiny.
10.	V spisovej dokumentácii zostáva uvedený aspoň jeden výrobca pre tú istú látku.
11.	Ak účinná látka nie je sterilná, ale má byť použitá v sterilnom lieku, potom podľa CEP v posledných krokoch syntézy nesmie byť použitá voda, alebo, ak sa použije, k účinnej látke musí byť priložené vyhlásenie, že neobsahuje bakteriálne endotoxíny.
Dokumenty	
1.	Výtlačok súčasného (aktualizovaného) certifikátu zhody s Európskym liekopisom.
2.	V prípade pridania miesta výroby by v tlačive žiadosti o zmenu mali byť jasne uvedení „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia, ako sa uvádza v oddiele 2.5 tlačiva žiadosti.
3.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ).
4.	Pokiaľ to prichádza do úvahy, dokument poskytujúci informácie o materiáloch, ktoré patria do rozsahu pôsobnosti <i>Pokynov pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov</i> , vrátane materiálov, ktoré sa používajú pri výrobe účinnej látky/pomocnej látky. V prípade každého takéhoto materiálu by mali byť uvedené tieto informácie: názov výrobcu, živočíšne druhy a tkanivá, z ktorých je materiál odvodený, krajina pôvodu zdrojových zvierat a jeho použitie. V prípade centralizovaného postupu by tieto informácie mali byť zahrnuté v aktualizovanej tabuľke A (a prípadne B) týkajúcej sa TSE.
5.	Ak to prichádza do úvahy, v prípade účinnej látky vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) každého držiteľa povolenia na výrobu uvedeného v žiadosti, ktorý účinnú látku používa ako východiskovú surovinu, a vyhlásenie kvalifikovanej osoby každého držiteľa povolenia na výrobu uvedeného v žiadosti ako zodpovedného za prepúšťanie šarží do obehu. V týchto

vyhláseniach by malo byť uvedené, že výrobca alebo výrobcovia účinnej látky uvedení v žiadosti pôsobia v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobných praxi pre východiskové suroviny. Za určitých okolností môže byť prijateľné jediné vyhlásenie – pozri poznámku v rámci zmeny č. B.II.b.1. Aj pri výrobe medziproduktov sa vyžaduje vyhlásenie kvalifikovanej osoby, pričom – pokiaľ ide o aktualizácie certifikátov pre účinné látky a medziprodukty – vyhlásenie kvalifikovanej osoby sa vyžaduje, len ak nastala zmena súčasných uvedených miest výroby v porovnaní s predchádzajúcou registrovanou verziou certifikátu.

6. Primeraný dôkaz, ktorý potvrdzuje, že voda používaná v záverečných krokoch syntézy účinnej látky je v súlade s príslušnými požiadavkami na kvalitu vody pre farmaceutické použitie.

B.III.2 Zmena na dosiahnutie zhody s Európskym liekopisom alebo s národným liekopisom členského štátu	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zmena špecifikácie(-í) látky, ktorá pôvodne nebola uvedená v Európskom liekopise, s cieľom dosiahnuť úplný súlad s Európskym liekopisom alebo s národným liekopisom členského štátu			
1. Účinná látka	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Pomocná látka/východisková surovina účinnej látky	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
b) Zmena na dosiahnutie zhody s aktualizáciou príslušnej monografie Európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Zmena špecifikácií z národného liekopisu členského štátu na Európsky liekopis	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
Podmienky			
1.	Zmena sa robí výhradne na dosiahnutie zhody s liekopisom. Všetky skúšky uvedené v špecifikácii musia po zmene zodpovedať liekopisnému štandardu s výnimkou akýchkoľvek ďalších doplnkových skúšok.		
2.	Nemení sa špecifikácia (doplňujúce požiadavky liekopisu) pre špecifické vlastnosti lieku (napr. profily veľkosti častíc, polymorfná forma alebo napr. biologické skúšky, agregáty).		
3.	Žiadne významné zmeny kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt, okrem prípadov, ak sa príslenia špecifikácie.		
4.	Nevyžaduje sa dodatočná validácia novej alebo zmenenej liekopisnej metódy.		
5.	V prípade rastlinných účinných látok: spôsob výroby, fyzická forma, extrakčné rozpúšťadlo a podiel extrakcie rastlinnej látky (DER) by mali zostať rovnaké.		
Dokumenty			
1.	Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).		
2.	Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.		

3. Údaje o analýze dvoch výrobných šarží príslušnej látky za všetky skúšky v novej špecifikácii (formou porovnávacej tabuľky) a ďalej, pokiaľ to prichádza do úvahy, porovnávacie údaje o profile rozpúšťania hotového lieku najmenej za jednu poloprevádzkovú šaržu. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.

4. Údaje, ktoré dokazujú vhodnosť monografie na kontrolu látky, napr. porovnanie potenciálnych nečistôt so zoznamom nečistôt v liekopisnej monografii.

Poznámka: Aktualizovanú monografiu Európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu nie je potrebné oznamovať príslušným orgánom v prípade, že sa v spisovej dokumentácii povoleného lieku uvedie odkaz na „aktuálne vydanie“.

B.IV Zdravotnícke pomôcky

B.IV.1 Zmena odmerného zariadenia alebo aplikátora	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Pridanie alebo nahradenie zariadenia, ktoré nie je súčasťou vnútorného obalu			
1. Zariadenie s označením CE	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Zariadenie bez označenia CE len v prípade veterinárnych liekov		1, 3, 4	IB
3. Inhalačná komora pre aerosólové dávkovače alebo iné zariadenie, ktoré môže mať významný vplyv na podanie účinnej látky v lieku (napr. rozprašovač).			II
b) Vypustenie zariadenia	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Pridanie alebo nahradenie zariadenia, ktoré je súčasťou vnútorného obalu			II
Podmienky			
1. Navrhované odmerné zariadenie alebo aplikátor musia presne podať požadovanú dávku príslušného lieku v súlade so schváleným dávkovaním a mali by byť k dispozícii výsledky zodpovedajúcich štúdií.			
2. Nové zariadenie je kompatibilné s liekom.			
3. Zmena by nemala viesť k závažným zmenám informácií o výrobku.			
4. Stále je možné presné podávanie lieku.			
5. V prípade veterinárnych liekov zariadenie nie je rozhodujúce pre bezpečnosť osoby, ktorá liek podáva.			
6. Zdravotnícka pomôcka sa nepoužíva ako rozpúšťadlo lieku.			
7. Ak je navrhované zariadenie určené na meranie, na meraciu funkciu zariadenia by sa malo vzťahovať označenie CE.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane opisu, podrobného nákresu, zloženia materiálu zariadenia a dodávateľa, pokiaľ to prichádza do úvahy, a prípadne vrátane revidovaných informácií o výrobku.			
2. Doklad o označení CE, pričom pri zariadení určenom na meranie by doklad o označení CE mal obsahovať aj 4-miestny číselný kód notifikovaného orgánu.			
3. Údaje, ktoré dokazujú správnosť, presnosť a kompatibilitu zariadenia.			
4. Vzorky nového zariadenia, pokiaľ to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).			
5. Odôvodnenie vypustenia zariadenia.			

Poznámka: V prípade B.IV.1 písm. c) upozorňujeme žiadateľov, že každá zmena, ktorá vedie k „novej liekovej forme“, vyžaduje predloženie žiadosti o rozšírenie.

B.IV.2 Zmena parametrov v špecifikáciách a/alebo minimálnych požiadaviek na špecifikáciu pre odmerné zariadenie alebo aplikátor pre veterinárne lieky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Sprísnenie minimálnych požiadaviek na špecifikáciu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Rozšírenie schválených minimálnych požiadaviek na špecifikáciu, ktoré má významný vplyv na celkovú kvalitu zariadenia.			II
d) Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktoré má významný vplyv na celkovú kvalitu zariadenia.			II
e) Pridanie parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
Podmienky			
1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať minimálne požiadavky na špecifikáciu vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II) okrem prípadov, ak podporná dokumentácia už bola vyhodnotená a odsúhlasená ako súčasť iného opatrenia.			
2. Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby.			
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu minimálnych požiadaviek platných v súčasnosti.			
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký			
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA).			
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.			
3. Podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a zhrnutie validačných údajov.			
4. Údaje o analýze dvoch výrobných šarží za všetky skúšky v novej špecifikácii.			
5. Odôvodnenie/posúdenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný alebo že je zastaraný.			
6. Odôvodnenie nového parametra a minimálnych požiadaviek na špecifikáciu.			

B.IV.3 Zmena skúšobného postupu odmerného zariadenia alebo aplikátora pre veterinárne lieky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Menej významná zmena schváleného skúšobného postupu	1, 2	1, 2	IA
b) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo pridania)	1, 3	1, 2	IA
c) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už povolený alternatívny skúšobný postup	4	1	IA
Podmienky			
1. Vykonali sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.			
2. Analytická metóda by mala zostať rovnaká.			
3. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.			
4. Alternatívny skúšobný postup je už povolený pre parameter v špecifikáciách a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu IA/IA(IN).			
Dokumenty			
1. Zmena príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložená vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky a zhrnutia validačných údajov.			
2. Porovnávacie výsledky validácie alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie výsledky analýzy, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade pridania nového skúšobného postupu.			

B.V. Zmeny v povolení na uvedenie na trh vyplývajúce z iných regulačných postupov**B.V.a) Referenčný spis o plazme (RSoP)/referenčný spis o vakcínových antigénoch (RSoVA)**

B.V.a.1 Zahrnutie nového, aktualizovaného alebo zmeneného referenčného spisu o plazme do spisovej dokumentácie povolenia na uvedenie lieku na trh (postup pre 2. krok RSoP)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Prvé zahrnutie nového referenčného spisu o plazme, ktoré má vplyv na vlastnosti hotového lieku			II
b) Prvé zahrnutie nového referenčného spisu o plazme, ktoré nemá vplyv na vlastnosti hotového lieku		1, 2, 3, 4	IB
c) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného referenčného spisu o plazme, pričom zmeny majú vplyv na vlastnosti hotového lieku		1, 2, 3, 4	IB
d) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného referenčného spisu o plazme, pričom zmeny nemajú vplyv na vlastnosti hotového lieku	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
Podmienky			
1. Aktualizovaný alebo zmenený referenčný spis o plazme dostal certifikát zhody s právnymi predpismi Únie v súlade s prílohou I k smernici 2001/83/ES.			
Dokumenty			
1. Vyhlásenie, že certifikát RSoP a hodnotiaca správa sú plne uplatniteľné pre povolený liek, držiteľ RSoP poskytol certifikát RSoP, hodnotiacu správu a spisovú dokumentáciu RSoP držiteľovi povolenia na uvedenie na trh (ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh je rozdielna osoba ako držiteľ RSoP) a že certifikát RSoP a hodnotiaca správa nahrádzajú predchádzajúce dokumenty RSoP pre toto povolenie na uvedenie na trh.			
2. Certifikát RSoP a hodnotiaca správa.			
3. Vyhlásenie znalca, v ktorom sú uvedené všetky zmeny zavedené v certifikovanom RSoP a je vyhodnotený potenciálny vplyv na hotové lieky vrátane hodnotenia osobitných rizík lieku.			
4. V tlačive žiadosti o zmenu by mal byť jasne uvedený „súčasný“ a „navrhovaný“ certifikát RSoP agentúry EMA (kódové číslo) v spisovej dokumentácii povolenia na uvedenie na trh. V prípade vhodnosti by v tlačive žiadosti o zmenu mali byť jasne uvedené aj všetky ostatné RSoP, s ktorými je liek spojený, aj keď nie sú predmetom žiadosti.			

B.V.a.2 Zahrnutie nového, aktualizovaného alebo zmeneného referenčného spisu o vakcínových antigénoch do spisovej dokumentácie povolenia na uvedenie lieku na trh (postup pre 2. krok RSoVA)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Prvé zahrnutie nového referenčného spisu o vakcínových antigénoch			II
b) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného referenčného spisu o vakcínových antigénoch, pri ktorom zmeny majú vplyv na vlastnosti hotového lieku		1, 2, 3, 4	IB
c) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného referenčného spisu o vakcínových antigénoch, pri ktorom zmeny nemajú vplyv na vlastnosti hotového lieku	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
Podmienky			
1. Aktualizovaný alebo zmenený referenčný spis o vakcínových antigénoch dostal certifikát zhody s právnymi predpismi Únie v súlade s prílohou I k smernici 2001/83/ES.			
Dokumenty			
1. Vyhlásenie, že certifikát RSoVA a hodnotiaca správa sú plne uplatniteľné pre povolený liek, držiteľ RSoVA predložil certifikát RSoVA, hodnotiacu správu a spisovú dokumentáciu RSoVA držiteľovi povolenia na uvedenie na trh (ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh je rozdielna osoba ako držiteľ RSoVA) a že certifikát RSoVA a hodnotiaca správa nahrádzajú predchádzajúce dokumenty RSoVA pre toto povolenie na uvedenie na trh.			
2. Certifikát RSoVA a hodnotiaca správa.			
3. Vyhlásenie znalca, v ktorom sa uvádzajú všetky zmeny zavedené v certifikovanom RSoVA a je vyhodnotený potenciálny vplyv na hotové lieky vrátane hodnotenia osobitných rizík lieku.			
4. V tlačive žiadosti o zmenu by mal byť jasne uvedený „súčasný“ a „navrhovaný“ certifikát RSoVA agentúry EMA (kódové číslo) v spisovej dokumentácii povolenia na uvedenie na trh. V prípade vhodnosti by v tlačive žiadosti o zmenu mali byť jasne uvedené všetky ostatné RSoVA, s ktorými je liek spojený, aj keď nie sú predmetom žiadosti.			

B.V.b) Postúpenie

B.V.b.1 Aktualizácia spisovej dokumentácie týkajúcej sa kvality na vykonanie výsledku postupu pri predložení podnetu Únie	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zmenou sa implementujú výsledky postúpenia	1	1, 2	IA _{IN}
b) Zosúladenie spisovej dokumentácie týkajúcej sa kvality nebolo súčasťou postúpenia a úlohou aktualizácie je zosúladiť ju			II
Podmienky			
1. Výsledok si nevyžaduje ďalšie vyhodnocovanie.			
Dokumenty			
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na príslušné rozhodnutie Komisie.			
2. Zmeny zavedené počas postupu pri predložení podnetu by mali byť v podaní oznámenia o zmene jasne zvýraznené.			

C. ZMENY TÝKAJÚCE SA BEZPEČNOSTI, ÚČINNOSTI A DOHĽADU NAD LIEKMI

C.I HUMÁNNE A VETERINÁRNE LIEKY

C.I.1 Zmena(-y) súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov na vykonanie výsledku postupu pri predložení podnetu Únie	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Liek patrí do definovaného rozsahu pôsobnosti postupu	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Liek nepatrí do definovaného rozsahu pôsobnosti postupu, ale zmenou(-ami) sa vykonáva výsledok postupu a od držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa nevyžaduje predloženie žiadnych doplňujúcich nových údajov		1, 2, 3	IB
c) Liek nepatrí do definovaného rozsahu pôsobnosti postupu, ale zmenou(-ami) sa vykonáva výsledok postupu a držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil nové doplňujúce údaje		1, 3	II
Podmienky			
1. Zmena zavádza znenie požadované orgánom a nevyžaduje predloženie doplňujúcich informácií ani ďalšie hodnotenie.			
Dokumenty			
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na príslušné rozhodnutie Komisie alebo súhlas koordinačnej skupiny CMDh (podľa vhodnosti) s pripojeným súhrnom charakteristických vlastností lieku, označeniami obalu alebo písomnou informáciou pre používateľov.			
2. Vyhlásenie, že navrhovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú totožné, pokiaľ ide o príslušné oddiely, s tými, ktoré sú uvedené v prílohe k rozhodnutiu Komisie alebo súhlasu koordinačnej skupiny CMDh (podľa vhodnosti).			
3. Revidované informácie o výrobku.			

C.I.2 Zmena(-y) súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov generických/hybridných/biologicky podobných liekov na základe vyhodnotenia tej istej zmeny v prípade referenčného lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Vykonanie zmeny alebo zmien, pri ktorých sa od držiteľa povolenia na uvedenie na trh nevyžaduje predloženie žiadnych nových doplňujúcich údajov		1, 2	IB

b) Vykonanie zmeny alebo zmien, ktoré si vyžadujú ďalšie odôvodnenie novými doplňujúcimi údajmi, ktoré má predložiť držiteľ povolenia na uvedenie na trh (napr. o porovnateľnosti)			II
Dokumenty			
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: žiadosť EMA/príslušného vnútroštátneho orgánu, pokiaľ to prichádza do úvahy.			
2. Revidované informácie o výrobku.			

C.I.3 Zmena(-y) súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov humánnych liekov na vykonanie výsledku postupu týkajúceho sa správ o periodickom rozbere bezpečnosti lieku alebo štúdií o bezpečnosti po vydaní povolenia, alebo výsledku hodnotenia vykonaného príslušným orgánom podľa článku 45 alebo 46 nariadenia (ES) č. 1901/2006	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zpracovanie znenia schváleného príslušným orgánom	1	1, 2	IA _{IN}
b) Vykonanie zmeny alebo zmien, ktoré si vyžadujú ďalšie odôvodnenie novými doplňujúcimi údajmi, ktoré má predložiť držiteľ povolenia na uvedenie na trh		2	II
Podmienky			
1. Zmena zavádza znenie požadované príslušným orgánom a nevyžaduje si predloženie doplňujúcich informácií ani ďalšie hodnotenie.			
Dokumenty			
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na súhlas/hodnotiacu správu príslušného orgánu.			
2. Revidované informácie o výrobku.			

C.I.4 Zmena(-y) súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov v dôsledku nových údajov o kvalite, predklinických a klinických údajov alebo údajov týkajúcich sa dohľadu nad liekmi	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II
Poznámka: Táto zmena sa neuplatňuje, ak sa nové údaje predložili v rámci zmeny C.I.13. V takých prípadoch zmena(-y) súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a/alebo písomnej informácie pre používateľov spadá(-ajú) do pôsobnosti zmeny C.I.13.			

C.I.5 Zmena právneho postavenia lieku v prípade centrálne povolených liekov	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) V prípade generických/hybridných/biologicky podobných liekov v dôsledku schválenej zmeny právneho postavenia referenčného lieku		1, 2	IB
b) Všetky ostatné zmeny právneho postavenia			II
Dokumenty			
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: dôkaz o povolení zmeny právneho postavenia (napr. odkaz na príslušné rozhodnutie Komisie).			
2. Revidované informácie o výrobku.			
Poznámka: V prípade vnútroštátne povolených liekov schválených prostredníctvom postupu vzájomného uznávania/decentralizovaného postupu (MRP/DCP) sa zmena právneho postavenia má vybavovať na vnútroštátnej úrovni (nie prostredníctvom zmeny založenej na MRP).			

C.I.6 Zmena terapeutickkej indikácie	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Pridanie novej terapeutickkej indikácie alebo úprava schválenej terapeutickkej indikácie			II
b) Vypustenie terapeutickkej indikácie			IB
Poznámka: Ak sa zmena uskutoční v súvislosti s vykonaním výsledku postupu pri predložení podnetu, uplatňuje sa zmena C.I.1; ak sa v prípade generického/hybridného/biologicky podobného lieku vykonala tá istá zmena pre referenčný liek, uplatňuje sa zmena C.I.2.			

C.I.7 Vypustenie:	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) liekovej formy		1, 2	IB
b) sily		1, 2	IB
Dokumenty			
1. Vyhlásenie, že zostávajúce formy lieku sú primerané vzhľadom na pokyny na dávkovanie a trvanie liečby, ako sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.			
2. Revidované informácie o výrobku.			
Poznámka: V prípadoch, že pre danú liekovú formu alebo silu bolo udelené povolenie na uvedenie na trh, ktoré je samostatné vzhľadom na povolenie na uvedenie na trh pre iné liekové formy alebo sily, takéto vypustenie nebude predstavovať zmenu, ale zrušenie povolenia na uvedenie na trh.			

C.I.8 Zavedenie alebo zmeny súhrnu systému dohľadu nad liekmi pre lieky na humánne použitie*	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zavedenie súhrnu systému dohľadu nad liekmi, zmeny kvalifikovanej osoby zodpovednej za dohľad nad liekmi (QPPV) (vrátane kontaktných údajov) a/alebo zmeny miesta hlavného súboru systému dohľadu nad liekmi (PSMF)		1, 2	IA _{IN}
Dokumenty			
1. Súhrn systému dohľadu nad liekmi alebo aktualizácia relevantných prvkov (podľa potreby):			
<ul style="list-style-type: none"> • Dôkaz o tom, že žiadateľ má k dispozícii QPPV a vyhlásenie podpísané žiadateľom, v ktorom sa uvádza, že žiadateľ má potrebné prostriedky na splnenie úloh a zodpovedností uvedených v hlave IX smernice 2001/83/ES. • Kontaktné údaje QPPV, členské štáty, v ktorých má QPPV sídlo a vykonáva svoje úlohy. • Miesto PSMF. 			
2. PSMF (ak je k dispozícii).			
<p>Poznámka: Zmena sa vzťahuje na zavedenie PSMF bez ohľadu na to, či technická dokumentácia povolenia na uvedenie na trh obsahuje podrobný opis systému dohľadu nad liekmi (Detailed Description of the Pharmacovigilance System, DDPS), alebo nie.</p> <p>Keď začne fungovať databáza podľa článku 57, zmeny QPPV vrátane kontaktných údajov (telefónne a faxové čísla, poštová adresa a e-mailová adresa) a zmeny miesta PSMF (ulica, mesto, PSČ, krajina) možno aktualizovať jedine prostredníctvom databázy podľa článku 57 (bez potreby zmeny).</p> <p>Ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh využije možnosť aktualizovať uvedené informácie prostredníctvom databázy podľa článku 57, v povolení na uvedenie na trh musí uviesť, že aktualizované informácie o týchto údajoch sú obsiahnuté v databáze.</p> <p>* Pri zavádzaní nového systému dohľadu nad veterinárnymi liekmi postupujte podľa bodu C.II.7.</p>			

C.I.9 Zmena(-y) existujúceho systému dohľadu nad liekmi uvedené v podrobnom opise systému dohľadu nad liekmi (DDPS)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zmena QPPV a/alebo kontaktných údajov QPPV a/alebo záložného postupu	1	1	IA _{IN}
b) Zmena(-y) databázy o bezpečnosti a/alebo dôležitých podmienok zmlúv o plnení povinností dohľadu nad liekmi a/alebo zmena miesta, na ktorom sa vykonávajú činnosti dohľadu nad liekmi	1, 2, 3	1	IA _{IN}
c) Iná zmena(-y) DDPS, ktorá nemá vplyv na činnosť systému dohľadu nad liekmi (napr. zmena dôležitého miesta uchovávaní/archivácie, administratívne zmeny)	1	1	IA

d) Zmena alebo zmeny DDPS v dôsledku vyhodnotenia toho istého DDPS v súvislosti s iným liekom toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh	4	1, 2	IA_{IN}
Podmienky			
1. Systém dohľadu nad liekmi zostáva nezmenený.			
2. Databázový systém bol validovaný (v príslušných prípadoch).			
3. Prenos údajov z iných databázových systémov bol validovaný (v príslušných prípadoch).			
4. Tie isté zmeny DDPS sú zavedené pre všetky lieky toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh (tá istá konečná verzia DDPS).			
Dokumenty			
1. Najnovšia verzia DDPS a, pokiaľ to pripadá do úvahy, najnovšia verzia príloh pre konkrétne lieky. Tieto dokumenty by v prípade zmien QPPV mali zahŕňať a) súhrnný životopis novej QPPV, b) dôkaz registrácie QPPV v systéme EudraVigilance a c) nové vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh a QPPV o ich dostupnosti a o prostriedkoch na oznamovanie negatívnych reakcií, ktoré podpisuje nová QPPV a držiteľ povolenia na uvedenie na trh a ktoré odráža akékoľvek následné zmeny, napr. zmeny organizačnej schémy. Ak QPPV a/alebo kontaktné údaje QPPV nie sú zahrnuté do DDPS, alebo ak DDPS neexistuje, predloženie revidovanej verzie DDPS sa nevyžaduje a má sa poskytnúť tlačivo žiadosti.			
2. Odkaz na žiadosť/postup a liek, pri ktorom bola zmena(-y) prijatá(-é).			
Poznámka: C.I.9 sa vzťahuje na zmeny existujúceho systému dohľadu nad liekmi 1) pre veterinárne lieky a 2) pre humánne lieky, ktoré zatiaľ nemajú zavedený hlavný súbor systému dohľadu nad liekmi. Poznámka pre písm. a): keď začne fungovať databáza podľa článku 57, zmeny QPPV vrátane kontaktných údajov (telefónne a faxové čísla, poštová adresa a e-mailová adresa) možno aktualizovať jedine prostredníctvom databázy podľa článku 57 (bez potreby zmeny). Ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh využije možnosť aktualizovať tieto informácie prostredníctvom databázy podľa článku 57, v povolení na uvedenie na trh musí uviesť, že aktualizované informácie o týchto údajoch sú uvedené v databáze. Poznámka pre písm. d): vyhodnotenie DDPS predloženého ako súčasť novej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh/rozšírenie/zmenu môže predstavovať dôvod na zmeny v tomto DDPS na žiadosť príslušného vnútroštátneho orgánu/EMA. V takom prípade tie isté zmeny môžu byť zavedené do DDPS v iných povoleniach na uvedenie na trh toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh podaním (zskupenej) žiadosti o zmenu typu IA _{IN} .			

C.I.10 Zmena frekvencie a/alebo dátumu predkladania správ o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (periodic safety update reports, PSUR) pre humánne lieky	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1, 2	IA_{IN}

Podmienky
1. Zmena frekvencie a/alebo dátumu predkladania správ PSUR bola schválená výborom CHMP/koordinačnou skupinou CMDh/príslušným vnútroštátnym orgánom.
Dokumenty
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na súhlas príslušného orgánu (v prípade povolení na uvedenie na trh udelených v rámci centralizovaného postupu, odkaz na súhlas výboru CHMP).
2. Revidovaná frekvencia a/alebo dátum predkladania správ PSUR. (V prípade liekov povolených v rámci centralizovaného postupu by mal byť poskytnutý celý súbor príloh, vrátane revidovanej prílohy II.)
Poznámka: táto zmena sa uplatňuje len v prípade, keď je cyklus správ PSUR stanovený v povolení na uvedenie na trh iným spôsobom než uvedením odkazu na zoznam referenčných dátumov Únie a keď sa predloženie správy PSUR vyžaduje.

C.I.11 Zavedenie alebo zmena(-y) povinností a podmienok povolenia na uvedenie na trh, vrátane plánu riadenia rizík	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zapracovanie znenia schváleného príslušným orgánom	1	1, 2	IA _{IN}
b) Vykonanie zmeny alebo zmien, ktoré vyžadujú ďalšie odôvodnenie doplnujúcimi novými údajmi, ktoré má predložiť držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ak sa vyžaduje významné hodnotenie príslušným orgánom*			II
Podmienky			
1. Zmena zavádza opatrenie požadované orgánom a nevyžaduje predloženie doplnujúcich informácií ani ďalšie hodnotenie.			
Dokumenty			
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na príslušné rozhodnutie príslušného orgánu.			
2. Aktualizácia príslušného oddielu v spisovej dokumentácii.			
Poznámka: Táto zmena sa vzťahuje na situáciu, keď sa zavádzaná zmena týka len podmienok a/alebo povinností povolenia na uvedenie na trh vrátane plánu riadenia rizík, podmienok a/alebo povinností povolení na uvedenie na trh za výnimočných okolností a podmieneného povolenia na uvedenie na trh. *Zavedenie plánu riadenia rizík na základe požiadavky príslušného orgánu si vždy vyžaduje významné hodnotenie.			

C.I.12 Zahrnutie alebo vypustenie čierneho symbolu a vysvetľujúcich vyhlásení pre lieky v zozname liekov, na	Podmienky, ktoré majú	Dokumenty, ktoré majú byť	Typ konania
---	------------------------------	----------------------------------	--------------------

ktoré sa vzťahuje dodatočné sledovanie	byť splnené	predložené	
	1	1, 2	IA _{IN}
Podmienky			
1. Liek je zahrnutý do zoznamu liekov, na ktoré sa vzťahuje dodatočné sledovanie, alebo je z neho odstránený (podľa vhodnosti).			
Dokumenty			
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na zoznam liekov, na ktoré sa vzťahuje dodatočné sledovanie.			
2. Revidované informácie o výrobku.			
Poznámka: Táto zmena sa vzťahuje na situáciu, v ktorej zahrnutie alebo vypustenie čierneho symbolu a vysvetľujúcich vyhlásení nie je súčasťou iného konania v súvislosti s povolením na uvedenie na trh (napr. konania o obnovení alebo zmene s vplyvom na informácie o výrobku).			

C.I.13 Iné zmeny, ktoré nie sú konkrétne uvedené inde v tejto prílohe a ktoré zahŕňajú predloženie štúdií príslušnému orgánu*	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II
<p>Poznámka: V prípadoch, keď posúdenie predložených údajov príslušným orgánom vedie k zmene súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov, zmena sa vzťahuje na príslušnú zmenu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu alebo písomnej informácie pre používateľov.</p> <p>Táto zmena sa rovnako vzťahuje aj na zahrnutie vyhlásenia o súlade podľa článku 28 ods. 3 nariadenia (ES) č. 1901/2006 (za predpokladu, že požiadavky uvedené v nariadení (ES) č. 1901/2006 boli splnené).</p> <p>* Táto zmena sa nevzťahuje na zmeny, ktoré možno podľa iného oddielu tejto prílohy štandardne považovať za zmeny typu IB.</p>			

C.II VETERINÁRNY LIEK – ŠPECIFICKÉ ZMENY

C.II.1 Zmeny týkajúce sa zmeny alebo pridania cieľových druhov zvierat neurčených na produkciu potravín	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

C.II.2 Vypustenie cieľových druhov zvierat určených na produkciu potravín alebo druhov zvierat neurčených na produkciu potravín	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Vypustenie v dôsledku záležitosti bezpečnosti			II
b) Vypustenie, ktoré nie je dôsledkom záležitosti bezpečnosti		1, 2	IB

Dokumenty			
1. Odôvodnenie vypustenia cieľového druhu zvierat			
2. Revidované informácie o výrobku			

C.II.3 Zmeny ochranej lehoty veterinárneho lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

C.II.4 Zmeny týkajúce sa nahradenia alebo prídania sérotypu, kmeňa, antigénu alebo kombinácie sérotypov, kmeňov alebo antigénov v prípade veterinárnej vakcíny proti vtácej chrípke, slintačke a krívačke alebo katarálnej horúčke oviec (modrý jazyk).	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

C.II.5 Zmeny týkajúce nahradenia kmeňa v prípade veterinárnej vakcíny proti chrípke koní	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

C.II.6 Zmeny v označovaní alebo v písomnej informácii pre používateľov, ktoré nemajú súvislosť so súhrnom charakteristických vlastností lieku	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Administratívne informácie týkajúce sa zástupcu držiteľa		1	IA_{IN}
b) Ďalšie zmeny		1	IB
Dokumenty			
1. Revidované informácie o výrobku.			

C.II.7 Zavedenie nového systému dohľadu nad liekmi	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Zavedenie systému, ktorý nebol posúdený dotknutým príslušným vnútroštátnym orgánom/agentúrou EMA vo vzťahu k inému lieku toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh			II
b) Zavedenie systému, ktorý bol posúdený dotknutým príslušným vnútroštátnym orgánom/agentúrou EMA vo vzťahu k inému lieku toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh(*)		1, 2	IB
Dokumenty			
1. Nový podrobný opis systému dohľadu nad liekmi (Detailed Description of the Pharmacovigilance System, DDPS).			
2. Odkaz na žiadosť/postup a liek, pri ktorých bol DDPS vyhodnotený v predchádzajúcom hodnotení.			
(*) Poznámka: Táto zmena sa vzťahuje na situáciu, v ktorej sa platnosť už vyhodnoteného systému dohľadu nad liekmi bude musieť vyhodnotiť pre nové predmetné povolenia na uvedenie na trh (napr. v čase prevodu povolenia na uvedenie na trh).			

C.II.8 Zmena frekvencie a/alebo dátumu predkladania správ o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1	IA_{IN}

Podmienky
1. Zmena frekvencie a/alebo dátumu predkladania PSUR bola schválená príslušným orgánom.
Dokumenty
1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: príslušné rozhodnutie príslušného orgánu.

D. RSoP/RSoVA

D.1 Zmena názvu a/alebo adresy držiteľa certifikátu RSoVA	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1	IA _{IN}
Podmienky			
1. Držiteľom certifikátu RSoVA musí zostať tá istá právnická osoba.			
Dokumenty			
1. Oficiálny dokument príslušného úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov alebo nová adresa.			

D.2 Zmena názvu a/alebo adresy držiteľa certifikátu RSoP	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1	IA _{IN}
Podmienky			
1. Držiteľom certifikátu RSoP musí zostať tá istá právnická osoba.			
Dokumenty			
1. Oficiálny dokument príslušného úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov alebo nová adresa.			

D.3 Zmena alebo prevod súčasného držiteľa certifikátu RSoP na nového držiteľa certifikátu RSoP, t. j. na inú právnickú osobu	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}
Dokumenty			
1. Dokument obsahujúci údaje o totožnosti (názov a adresa) súčasného držiteľa RSoP (postupujúci) a údaje o totožnosti (názov a adresa) osoby, v prospech ktorej sa má prevod uskutočniť (príjemca) spolu s navrhovaným dátumom vykonania – podpísaný oboma spoločnosťami.			
2. Kópia strany „Osvedčenie o súlade referenčného spisu o plazme (RSoP) s právnymi predpismi Spoločenstva agentúry EMA“ najnovšieho osvedčenia RSoP.			
3. Doklad o zriadení nového držiteľa (výpis z obchodného registra a jeho preklad do angličtiny) – podpísaný oboma spoločnosťami.			
4. Potvrdenie o prevode úplnej dokumentácie RSoP od počiatkovej certifikácie RSoP príjemcovi – podpísané oboma spoločnosťami.			

5. Splnomocnenie vrátane kontaktných údajov osoby zodpovednej za komunikáciu medzi príslušným orgánom a držiteľom RSoP – podpísané príjemcom.
6. List so záväzkom plniť všetky otvorené a (prípadné) zostávajúce záväzky – podpísaný príjemcom.

D.4 Zmena názvu a/alebo adresy transfúznej stanice vrátane stredísk odberu krvi/plazmy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1, 2	1, 2, 3	IA
Podmienky			
1. Transfúznou stanicou musí zostať tá istá právnická osoba.			
2. Zmena musí byť administratívna (napr. zlúčenie, prevzatie); zmena názvu transfúznej stanice/strediska odberu za predpokladu, že transfúzna stanica zostáva tá istá.			
Dokumenty			
1. Podpísané vyhlásenie, že zmena nepredstavuje zmenu systému kvality v transfúznej stanici.			
2. Podpísané vyhlásenie, že zoznam stredísk odberu sa nemení.			
3. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP.			

D.5 Nahradenie alebo pridanie strediska odberu krvi/plazmy v rámci transfúznej stanice, ktorá je už zahrnutá v RSoP	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1, 2, 3	IB
Dokumenty			
1. Epidemiologické údaje o vírusových markeroch týkajúce sa strediska odberu krvi/plazmy za posledné tri roky. V prípade novootvoreného strediska(-ísk) alebo v prípade, že ešte nie sú k dispozícii údaje, vyhlásenie, že epidemiologické údaje budú poskytnuté v čase nasledujúcej (-ich) ročnej(-ých) aktualizácie(-í).			
2. Vyhlásenie, že stredisko pracuje za tých istých podmienok ako ostatné strediská patriace k tej istej transfúznej stanici, ktoré sú špecifikované v štandardnej zmluve medzi transfúznou stanicou a držiteľom RSoP.			
3. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP.			

D.6 Vypustenie alebo zmena (prevádzkového/iného ako prevádzkového) štatútu stanice(-íc)/strediska(-ísk) využívaných na odber krvi/plazmy alebo na skúšanie odberov a zmesí plazmy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1, 2	1	IA
Podmienky			

1. Dôvod vypustenia alebo zmeny štatútu by nemal súvisieť so záležitosťou SVP.
2. V prípade zmeny štatútu z iného ako prevádzkového na prevádzkový by stanica(-e)/stredisko (-á) mali dosahovať súlad s právnymi predpismi, pokiaľ ide o kontroly.
Dokumenty
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP.

D.7 Pridanie novej transfúznej stanice na odber krvi/plazmy, ktorá nie je zahrnutá v RSoP	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

D.8 Nahradenie alebo pridanie strediska odberu krvi na skúšanie odberov a/alebo zmesí plazmy v rámci stanice, ktorá je už zahrnutá v RSoP	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1, 2	IB

Dokumenty
1. Vyhlásenie, že skúšanie sa vykonáva na základe tých istých SOP a/alebo skúšobných metód, aké sú už prijaté.
2. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP.

D.9 Pridanie novej transfúznej stanice na skúšanie odberov a/alebo zmesí plazmy, ktorá nie je zahrnutá v RSoP	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

D.10 Nahradenie alebo pridanie novej transfúznej stanice alebo strediska(-ísk) odberu, v ktorých sa skladuje plazma	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1, 2	IB

Dokumenty
1. Vyhlásenie, že miesto, v ktorom sa vykonáva skladovanie, pracuje na základe tých istých štandardných operačných postupov (SOP), aké sú už prijaté.
2. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP.

D.11 Vypustenie transfúznej stanice alebo strediska(-ísk), v ktorých sa skladuje plazma	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1	IA

Podmienky
1. Dôvod vypustenia by nemal súvisieť so záležitosťami SVP.
Dokumenty
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP.

D.12 Nahradenie alebo pridanie organizácie podieľajúcej sa na preprave plazmy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1	IB
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP vrátane zoznamu všetkých transfúzných staníc využívajúcich túto dopravnú organizáciu, zhrnutia systému zavedeného na zabezpečenie, aby sa preprava vykonávala za primeraných podmienok (čas, teplota a dodržiavanie SVP), a potvrdenia, že podmienky prepravy sú overované a potvrdzuje sa ich správnosť.			

D.13 Vypustenie organizácie podieľajúcej sa na preprave plazmy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1	IA
Podmienky			
1. Dôvod vypustenia by nemal súvisieť so záležitosťami SVP.			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP.			

D.14 Pridanie testovacej súpravy s označením CE na testovanie jednotlivých odberov ako novej testovacej súpravy alebo ako náhrady existujúcej testovacej súpravy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1, 2	IA
Podmienky			
1. Nová testovacia súprava má označenie CE.			
Dokumenty			
1. Zoznam skúšobných miest, kde sa súprava používa.			
2. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP vrátane aktualizovaných informácií o testovaní, vyžadovaných v „Usmerneniach o požiadavkách na RSoP týkajúcich sa vedeckých údajov“.			

D.15 Pridanie testovacej súpravy bez označenia CE na testovanie jednotlivých odberov ako novej testovacej súpravy alebo ako náhrady existujúcej testovacej súpravy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Nová testovacia súprava nebola predtým schválená v RSoP pre žiadne stredisko odberu krvi na testovanie odberov			II
b) Nová testovacia súprava bola predtým schválená v RSoP pre iné stredisko(-á) odberu krvi na testovanie odberov		1, 2	IA
Dokumenty			
1. Zoznam skúšobných stredísk, v ktorých sa súprava používa v súčasnosti, a zoznam skúšobných stredísk, v ktorých sa súprava bude používať.			
2. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP vrátane aktualizovaných informácií o testovaní, vyžadovaných v „Usmerneniach o požiadavkách na RSoP týkajúcich sa vedeckých údajov“.			

D.16 Zmena súpravy/metódy používanej na testovanie zmesí (testovanie na protilátky alebo antigény alebo test NAT – test kyseliny nukleovej)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

D.17 Zavedenie alebo rozšírenie postupu na držanie na sklade	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
	1	1	IA
Podmienky			
1. Postup držania na sklade je prísnejší (napr. prepustenie až po opätovnom preskúšaní darcov).			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely spisovej dokumentácie RSoP vrátane dôvodov zavedenia alebo predĺženia lehoty držania na sklade, miest, v ktorých sa držanie na sklade uskutočňuje, a dôvodov zmien postupu vrátane rozhodovacieho stromu zahŕňajúceho nové podmienky.			

D.18 Odstránenie lehoty držania na sklade alebo jej skrátenie	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
		1	IB

Dokumenty
1. Aktualizované príslušné oddiely spisovej dokumentácie RSoP.

D.19 Nahradenie alebo pridanie obalov na krv (napr. vakov, fliaš)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Nové obaly na krv majú označenie CE	1, 2	1	IA
b) Nové obaly na krv nemajú označenie CE			II
Podmienky			
1. Obal má označenie CE.			
2. Kritériá kvality krvi v obale zostávajú nezmenené.			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP vrátane názvu obalu, výrobcu, špecifikácie riešenia na zabránenie zrážania krvi, potvrdenia o označení CE a názvu transfúzných staníc, v ktorých sa obal používa.			

D.20 Zmena skladovania/prepravy	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
a) Podmienky skladovania a/alebo prepravy	1	1	IA
b) Maximálny čas skladovania plazmy	1, 2	1	IA
Podmienky			
1. Zmena by mala sprísniť podmienky a mala by byť v súlade s požiadavkami Európskeho liekopisu na frakcionáciu ľudskej plazmy.			
2. Maximálny čas skladovania je kratší ako predtým.			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSoP vrátane podrobného opisu nových podmienok, potvrdenia o validácii podmienok skladovania/prepravy a názvu transfúznej stanice alebo staníc, v ktorých sa zmena uskutočňuje (ak to prichádza do úvahy).			

D.21 Zavedenie testu pre vírusové markery, keď toto zavedenie bude mať závažný vplyv na hodnotenie vírusových rizík	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II

D.22 Zmena prípravy zmesi plazmy (napr. spôsobu prípravy, veľkosti zmesi, skladovania vzoriek zmesi	Podmienky, ktoré majú	Dokumenty, ktoré majú byť	Typ konania

plazmy)	byť splnené	predložené	
		1	IB
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely spisovej dokumentácie RSoP.			

D.23 Zmena krokov, ktoré sa budú prijímať, ak by sa spätne zistilo, že odber(-y) mali byť vylúčené zo spracovania (postup „look-back“)	Podmienky, ktoré majú byť splnené	Dokumenty, ktoré majú byť predložené	Typ konania
			II