

II

(Sdělení)

SDĚLENÍ ORGÁNŮ, INSTITUCÍ A JINÝCH SUBJEKTŮ EVROPSKÉ UNIE

EVROPSKÁ KOMISE

Sdělení Komise – Podrobný pokyn pro detaily různých kategorií změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků

(2010/C 17/01)

1. ÚVOD

Dne 12. prosince 2008 bylo v Úředním věstníku zveřejněno nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků⁽¹⁾, dále jen „nařízení o změnách“. Cílem nařízení o změnách je stanovit jednoduchý, jednoznačný a pružnější právní rámec pro vyřizování změn registrací léčivých přípravků a zároveň zajistit vysokou úroveň ochrany veřejného zdraví a zdraví zvířat.

Nařízení o změnách stanoví obecná pravidla typů a klasifikace změn v článcích 2 a 3 a v příloze II. Ustanovení čl. 4 odst. 1 písm. a) dále ukládají Komisi úkol vypracovat podrobné pokyny pro detaily různých kategorií změn.

Tento pokyn tedy stanoví detaily klasifikace změn do následujících kategorií vymezených v článku 2 nařízení o změnách: malé změny typu IA, malé změny typu IB a velké změny typu II a stanoví případné další detaily vědeckých údajů, které mají být předloženy pro zvláštní změny, a způsob dokumentace těchto údajů. Nutno poznamenat, že obecná dokumentace, která doprovází každou žádost o změny registrace, je stanovena v příloze IV nařízení o změnách a v pokynu Komise pro provádění postupů stanovených v kapitolách II, III a IV nařízení Komise (ES) č. 1234/2008 ze dne 24. listopadu 2008 o posuzování změn registrací humánních a veterinárních léčivých přípravků.

Definice významné pro tento pokyn jsou stanoveny ve směrnici 2001/82/ES, směrnici 2001/83/ES, nařízení (ES) č. 726/2004 a v nařízení o změnách. Dále pro účely tohoto pokynu má výraz „zkušební postup“ tentýž význam jako „analytický postup“ a výraz „limity“ má tentýž význam jako „kritéria přijatelnosti“. „Parametrem specifikací“ se rozumí atribut jakosti, pro který je stanoven zkušební postup a limity, např. stanovení, identifikace, obsah vody. Přidání nebo vypuštění parametru specifikací tedy zahrnuje odpovídající zkušební metody a limity.

Odkazuje-li se v tomto pokynu na zvláštní změny, měla by být dotčená změna označena pomocí této struktury: X.N.x.n

- X odkazuje na velké písmeno kapitoly v příloze tohoto pokynu, kde je změna uvedena (např. A, B, C nebo D),
- N odkazuje na římskou číslici oddílu v rámci kapitoly, kde je změna uvedena (např. I, II, III...),
- x odkazuje na písmeno pododdílu v rámci kapitoly, kde je změna uvedena (např. a, b, c...),
- n odkazuje na číslo přiřazené v příloze tohoto pokynu zvláštní změně (např. 1, 2, 3...).

Tento pokyn bude pravidelně aktualizován s ohledem na doporučení vydaná v souladu s článkem 5 uvedeného nařízení a také na vědecký a technický pokrok.

(1) Úř. věst. L 334, 12.12.2008, s. 7.

2. POKYN KE KLASIFIKACI MALÝCH ZMĚN TYPU IA, MALÝCH ZMĚN TYPU IB A VELKÝCH ZMĚN TYPU II

Příloha tohoto pokynu sestává ze čtyř kapitol klasifikujících změny, které se týkají: A) administrativních změn; B) změn jakosti; C) změn bezpečnosti, účinnosti a farmakovigilance a D) zvláštních změn základních dokumentů o plazmě a základních dokumentů o antigenu vakcíny.

Pro každou kapitolu příloha obsahuje:

- seznam změn, které by měly být klasifikovány jako malé změny typu IA nebo velké změny typu II v souladu s definicemi článku 2 nařízení o změnách a s klasifikací stanovenou v příloze II nařízení o změnách. Je také uvedeno, které malé změny typu IA vyžadují okamžité ohlášení, jak je stanoveno v čl. 8 odst. 1 nařízení o změnách,
- seznam příkladů, které by měly být považovány za malé změny typu IB, přičemž se má za to, že se tato kategorie použije standardně, jak je stanoveno v článku 3 nařízení o změnách, a že příloha tohoto pokynu tedy neusiluje o stanovení vyčerpávajícího seznamu pro tuto kategorii změn.

Příloha se nezabývá klasifikací rozšíření, jelikož jejich vyčerpávající seznam je uveden v příloze I nařízení o změnách. Za rozšíření registrací musí být považovány všechny změny specifikované v příloze I nařízení o změnách; takto klasifikovat nelze žádnou jinou změnu.

Není-li splněna jedna nebo více podmínek stanovených v příloze tohoto pokynu pro malou změnu typu IA, lze dotčenou změnu předložit jako změnu typu IB, pokud změna není konkrétně klasifikována jako velká změna typu II.

Zvláštní podkladové údaje pro změny typu IB a typu II budou záviset na zvláštní povaze změny. V některých případech se odkazuje na zvláštní vědecké pokyny.

Dále, vede-li změna k revizi souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace (v tomto pokynu označované společně jako „informace o přípravku“), považuje se tato změna

za součást dané změny. V těchto případech musí být v rámci žádosti předloženy aktualizované informace o přípravku. Návrhy nebo vzorky by měly být poskytnuty podle „Pravidel pro léčivé přípravky v Evropském společenství“ (The rules governing medicinal products in the European Community), svazek 2A, Postupy týkající se registrací, kapitola 7, Obecné informace pokynů pro žadatele (dále jen „kapitola 7 pokynů pro žadatele“), nebo případ od případu na základě diskusí s referenčním členským státem či agenturou.

Aktualizovanou monografii Evropského lékopisu nebo lékopisu členského státu není zapotřebí oznámit příslušným orgánům v případě, že do šesti měsíců od zveřejnění aktualizované monografie je dosaženo souladu s ní a v registrační dokumentaci registrovaných léčivých přípravků je uveden odkaz na „platné znění“.

Každá změna obsahu registrační dokumentace, která doprovází certifikát shody s Evropským lékopisem, by měla být předložena Evropskému ředitelství pro kvalitu léčiv (EDQM). Je-li však certifikát revidován po vyhodnocení této změny EDQM, musí být příslušně aktualizována každá dotčená registrace.

S odkazem na přílohu I část III bod 1 směrnice 2001/83/ES se změny základních dokumentů o plazmě (dále jen „PMF“) a základních dokumentů o antigenu vakcíny (dále jen „VAMF“) řídí postupy hodnocení změn stanovenými v nařízení o změnách. Proto kapitola D v tomto pokynu stanoví seznam změn, které se konkrétně týkají těchto PMF nebo VAMF. Po přezkumu těchto změn musí být každá dotčená registrace aktualizována v souladu s kapitolou B.V tohoto pokynu. V případě, že dokumentace o lidské plazmě použité jako výchozí surovina pro léčivé přípravky pocházející z lidské plazmy není předložena jako PMF, měly by být změny této výchozí suroviny popsány v registrační dokumentaci také vyřizeny v souladu s touto přílohou.

Odkazy v tomto pokynu na změny registrační dokumentace se rozumí přidání, nahrazení nebo vypuštění, nejsou-li konkrétně označeny. Týkají-li se změny registrační dokumentace pouze redakčních úprav, neměly by být tyto změny obecně předkládány jako samostatná změna, ale lze je zahrnout do změny, která se týká uvedené části registrační dokumentace. V těchto případech by mělo být poskytnuto prohlášení, že redakční úpravy obsahu dotčené části registrační dokumentace nemění podstatu předložené změny.

PŘÍLOHA

	<i>Téma/Rozsah změn</i>	<i>Změna</i>	<i>Strana</i>
A.	ADMINISTRATIVNÍ ZMĚNY	1–7	4
B.	ZMĚNY JAKOSTI		5
I.	Účinná látka		5
	a) Výroba	1–5	5
	b) Kontrola účinné látky	1–2	9
	c) Systém uzavření obalu	1–3	11
	d) Stabilita	1	13
	e) Rozsah hodnot parametru	1–3	13
II.	Konečný přípravek		14
	a) Popis a složení	1–6	14
	b) Výroba	1–5	18
	c) Kontrola pomocných látek	1–4	23
	d) Kontrola konečného přípravku	1–3	25
	e) Systém uzavření obalu	1–7	26
	f) Stabilita	1	30
	g) Rozsah hodnot parametru	1–3	31
III.	Certifikát shody s Evropským lékopisem/TSE/monografie	1–2	32
IV.	Zdravotnické prostředky	1–3	34
V.	Změny registrace, které vyplývají z jiných regulačních postupů		35
	a) PMF/VAMF	1–2	35
	b) Postoupení	1	36
	c) Protokol řízení změn	1	37
C.	ZMĚNY BEZPEČNOSTI, ÚČINNOSTI, FARMAKOVIGILANCE		37
I.	Humánní a veterinární léčivé přípravky	1–9	37
II.	Veterinární léčivé přípravky – zvláštní změny	1–6	40
D.	PMF/VAMF	1–23	41

A. ADMINISTRATIVNÍ ZMĚNY

A.1 Změna jména a/nebo adresy držitele registrace	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1, 2	IA _{IN}
Podmínky			
1. Držitel registrace zůstane toutéž právnickou osobou.			
Dokumentace			
1. Formální doklad od příslušného úředního orgánu (např. obchodní komory), ve kterém je uvedeno nové jméno nebo nová adresa.			
2. Revidované informace o přípravku.			
A.2 Změna (vymyšleného) názvu léčivého přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) U centralizovaně registrovaných přípravků	1	1, 2	IA _{IN}
b) U vnitrostátně registrovaných přípravků		2	IB
Podmínky			
1. Kontrola agentury EMEA týkající se přijatelnosti nového názvu byla dokončena s kladným výsledkem.			
Dokumentace			
1. Kopie dopisu od agentury EMEA o přijatelnosti nového (vymyšleného) názvu.			
2. Revidované informace o přípravku.			
A.3 Změna názvu účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1, 2	1, 2	IA _{IN}
Podmínky			
1. Účinná látka zůstane stejná.			
2. U veterinárních léčivých přípravků pro zvířata určená k produkci potravin byl nový název před provedením této změny zveřejněn v nařízení (EHS) č. 470/2009.			
Dokumentace			
1. Doklad o přijetí WHO nebo kopie seznamu INN. U rostlinných léčivých přípravků prohlášení, že název je v souladu s Pokynem pro hodnocení jakosti rostlinných léčivých přípravků a s pokynem k prohlášení o rostlinných látkách a rostlinných přípravcích v (tradičních) rostlinných léčivých přípravcích.			
2. Revidované informace o přípravku.			
A.4 Změna jména a/nebo adresy výrobce (případně včetně míst kontroly jakosti) nebo dodavatele účinné látky, výchozí suroviny, čínidla nebo meziproductu používaného při výrobě účinné látky (jsou-li tyto údaje specifikovány v registrační dokumentaci přípravku), kde součástí schválené registrační dokumentace není certifikát shody s Evropským lékopisem	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1, 2, 3	IA
Podmínky			
1. Místo výroby a veškeré výrobní operace zůstanou stejné.			
Dokumentace			
1. Formální doklad od příslušného úředního orgánu (např. obchodní komory), ve kterém je uvedeno nové jméno a/nebo adresa.			
2. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).			
3. V případě změny jména držitele základního dokumentu o účinné látce aktualizované „potvrzení o přístupu“.			
A.5 Změna jména a/nebo adresy výrobce konečného přípravku, včetně míst kontroly jakosti	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Výrobce zodpovědný za uvolňování výrobních šarží	1	1, 2	IA _{IN}

b) Vše ostatní	1	1, 2	IA
Podmínky			
1. Místo výroby a veškeré výrobní operace zůstanou stejné.			
Dokumentace			
1. Kopie upraveného povolení výroby, je-li dostupná, nebo formální doklad od příslušného úředního orgánu (např. obchodní komory, nebo jestliže neexistuje, od regulační agentury), ve kterém je uvedeno nové jméno a/nebo adresa.			
2. Popřípadě změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokynů pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), popřípadě včetně revidovaných informací o přípravku.			
A.6 Změna kódu ATC/ATC Vet	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1, 2	IA
Podmínky			
1. Změna po udělení nebo pozměnění anatomicko-terapeuticko-chemického kódu (ATC)/anatomicko-terapeuticko-chemického veterinárního kódu (ATC Vet) ze strany WHO.			
Dokumentace			
1. Doklad o přijetí (WHO) nebo kopie seznamu kódů ATC (Vet).			
2. Revidované informace o přípravku.			
A.7 Vypuštění míst výroby (mimo jiné i pro účinné látky, meziprodukty nebo konečné přípravky), místa balení, výrobce zodpovědného za uvolňování výrobních šarží, místa, kde se uvolňování výrobních šarží vykonává, nebo dodavatele výchozí suroviny, činidla nebo pomocné látky (jsou-li tyto údaje uvedeny v registrační dokumentaci)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1, 2	1, 2	IA
Podmínky			
1. Mělo by zůstat alespoň jedno místo/jeden výrobce, který byl již povolen a který vykonává tutéž funkci jako místo (místa)/výrobce (výrobci) dotčení vypuštěním.			
2. Vypuštění by nemělo být důsledkem kritických nedostatků, které se týkají výroby.			
Dokumentace			
1. Formulář žádosti o změnu by měl zřetelně uvádět „současné“ a „navrhované“ výrobce, jak je uvedeno v oddíle 2.5 (část IA) formuláře žádosti.			
2. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), popřípadě včetně revidovaných informací o přípravku.			

B. ZMĚNY JAKOSTI

B.1 ÚČINNÁ LÁTKA

B.1.a Výroba

B.1.a.1 Změna výrobce výchozí suroviny/činidla/meziproduktu používaného ve výrobním procesu účinné látky nebo změna výrobce (případně včetně míst kontroly jakosti) účinné látky, kde součástí schválené registrační dokumentace není certifikát shody s Evropským lékopisem	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Navrhovaný výrobce je součástí téže farmaceutické skupiny jako v současnosti schválený výrobce	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA_{IN}
b) Zavedení nového výrobce účinné látky, která je podložena základním dokumentem o účinné látce (ASMF)			II

c) Navrhovaný výrobce používá podstatně jiný způsob syntézy nebo výrobní podmínky, což může potenciálně změnit významné charakteristiky jakosti účinné látky, jako je kvalitativní a/nebo kvantitativní profil nečistot, který vyžaduje kvalifikaci, nebo fyzikálně-chemické vlastnosti, jež mají dopad na biologickou dostupnost			II
d) Nový výrobce materiálu, pro který se vyžaduje posouzení virové bezpečnosti a/nebo rizika TSE			II
e) Změna se týká biologické účinné látky nebo výchozí suroviny/čínidla/meziproduktu používaného při výrobě biologického/imunologického přípravku			II
f) Změny zkušebních mechanismů kontroly jakosti účinné látky – nahrazení nebo přidání místa, kde se vykonává uvolňování/zkoušení šarží	2, 4	1, 5	IA

Podmínky

1. U výchozích surovin a činidel jsou specifikace (včetně kontrol v průběhu výrobního procesu a metod analýzy všech materiálů) totožné se specifikacemi, které již byly schváleny. U meziproductů a účinných látek jsou specifikace (včetně kontrol v průběhu výrobního procesu a metod analýzy všech materiálů), způsob přípravy (včetně velikosti šarže) a podrobný způsob syntézy stejné, jak již bylo schváleno.
2. Účinná látka není biologickou/immunologickou látkou ani sterilní.
3. Jsou-li v průběhu výrobního procesu použity materiály lidského nebo zvířecího původu, nepoužije výrobce žádného nového dodavatele, u kterého je nutné posouzení virové bezpečnosti nebo dodržování aktuálního *Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků*.
4. Byl úspěšně dokončen převod metod ze starého na nové pracoviště.

Dokumentace

1. Popřípadě změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Prohlášení držitele registrace, případně držitele ASMF, že způsob syntézy (nebo v případě rostlinných léčivých přípravků popřípadě způsob přípravy, zeměpisný zdroj, výroba rostlinné látky a způsob výroby), postupy kontroly jakosti a specifikace účinné látky a (případně) výchozí suroviny/čínidla/meziproduktu v procesu výroby účinné látky jsou stejné, jak již bylo schváleno.
3. TSE certifikát shody s Evropským lékopisem pro každý nový zdroj materiálu nebo případně listinný důkaz, že zvláštní zdroj materiálu s rizikem TSE již posoudil příslušný orgán a je v souladu s aktuálním *Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků*. Informace by měly obsahovat: Jméno výrobce, druhy a tkáně, jejichž derivátem materiál je, zemi původu zdrojových zvířat, využití materiálu a předchozí schválení. U centralizovaného postupu by tyto informace měly být uvedeny v aktualizované tabulce TSE A (případně B).
4. Údaje o analýze šarže (ve formě srovnávací tabulky) alespoň pro dvě šarže (minimální pilotní rozsah) účinné látky od současných a navrhovaných výrobců/míst.
5. Formulář žádosti o změnu by měl zřetelně uvádět „současné“ a „navrhované“ výrobce, jak je uvedeno v oddíle 2.5 (část IA) formuláře žádosti.
6. Prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti, pokud je účinná látka používána jako výchozí surovina, a prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti jako subjekt zodpovědný za uvolňování výrobních šarží. Tato prohlášení by měla uvádět, že výrobce (výrobci) účinné látky uvedený (uvedení) v žádosti při své činnosti dodržují podrobné pokyny pro správnou výrobní praxi výchozích surovin. Za určitých okolností může být přijatelné jedno prohlášení – viz poznámka u změny B.II.b.1.
7. Popřípadě závazek výrobce účinné látky, že informuje držitele povolení výroby o veškerých změnách výrobního procesu, specifikací a zkušebních postupech účinné látky.

B.I.a.2 Změny výrobního procesu účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malá změna výrobního procesu účinné látky	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
b) Podstatná změna výrobního procesu účinné látky, která může mít významný dopad na jakost, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku			II
c) Změna se týká biologické/imunologické látky nebo použití jiné chemicky vyrobené látky při výrobě biologického/imunologického léčivého přípravku a nesouvisí s protokolem			II
d) Změna se týká rostlinného léčivého přípravku, přičemž dochází ke změně: zeměpisného zdroje, způsobu výroby nebo výroby			II
e) Malá změna důvěrné části základního dokumentu o účinné látce		1, 2, 3, 4	IB

Podmínky

1. Nedojde k nepříznivé změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot nebo fyzikálně-chemických vlastností.
2. Způsob syntézy zůstává stejný, tzn. že meziproducty zůstanou stejné a v procesu nejsou použita žádná nová činidla, katalyzátory ani rozpouštědla. V případě rostlinných léčivých přípravků zůstane stejný zeměpisný zdroj, výroba rostlinné látky a způsob výroby.
3. Specifikace účinné látky nebo meziproductů zůstanou beze změn.
4. Změna je případně plně popsána ve veřejné části („pro žadatele“) základního dokumentu o účinné látce.
5. Účinná látka není biologickou/imunologickou látkou.
6. Změna se netýká zeměpisného zdroje, způsobu výroby ani výroby rostlinného léčivého přípravku.
7. Změna se netýká důvěrné části základního dokumentu o účinné látce.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků) a (popřípadě) schválený základní dokument o účinné látce, včetně přímého porovnání současného a nového procesu.
2. Údaje o analýze šarže (ve formě srovnávací tabulky) alespoň u dvou šarží (minimální pilotní rozsah) vyrobených podle v současnosti schváleného a navrhovaného procesu.
3. Kopie schválených specifikací účinné látky.
4. Prohlášení držitele registrace, popřípadě držitele ASMF, že nedošlo ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností, že způsob syntézy zůstává stejný a že specifikace účinné látky nebo meziproductů jsou beze změn.

Poznámka: U B.I.a.2.b, pro chemické účinné látky to platí pro podstatné změny způsobu syntézy nebo výrobních podmínek, jež mohou potenciálně změnit významné charakteristiky jakosti účinné látky, jako je kvalitativní a/nebo kvantitativní profil nečistot, který vyžaduje kvalifikaci, nebo fyzikálně-chemické vlastnosti, jež mají dopad na biologickou dostupnost.

B.I.a.3 Změna velikosti šarže (včetně rozsahů velikosti šarže) účinné látky nebo meziproductu	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Až 10násobné zvýšení v porovnání s velikostí šarže schválenou v současnosti	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
b) Omezení velikosti	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
c) Změna vyžaduje posouzení srovnatelnosti biologické/imunologické účinné látky			II
d) Více než 10násobné zvýšení v porovnání s velikostí šarže schválenou v současnosti		1, 2, 3, 4	IB

e) Rozsah u biologické/imunologické účinné látky se zvětší/zmenší bez změny procesu (např. zdvojení sortimentu)		1, 2, 3, 4	IB
--	--	-------------------	-----------

Podmínky

1. Veškeré změny způsobů výroby si vyžaduje pouze rozšíření nebo omezení výroby, např. používání jinak velkého zařízení.
2. Pro navrhovanou velikost šarže by měly být dostupné výsledky zkoušek alespoň dvou šarží podle specifikací.
3. Dotčený přípravek není biologickým/imunologickým léčivým přípravkem.
4. Změna nemá nepříznivý vliv na reprodukovatelnost procesu.
5. Změna by neměla být zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, ani znepokojením ohledně stability.
6. Specifikace účinné látky/meziproduktů zůstanou stejné.
7. Účinná látka není sterilní.
8. V současnosti schválená velikost šarže nebyla schválena prostřednictvím změny typu IA.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Čísla vyzkoušených šarží s navrhovanou velikostí šarže.
3. Údaje o analýze šarže (ve formě srovnávací tabulky) minimálně pro jednu výrobní šarži účinné látky, případně meziproduktu vyrobenou ve velikosti schválené v současnosti i v navrhované velikosti. Údaje o šarži pro další dvě úplné výrobní šarže by měly být poskytnuty na požádání a držitel registrace by je měl oznámit (spolu s návrhem opatření), jsou-li mimo rozsah specifikace.
4. Kopie schválených specifikací účinné látky (popřípadě meziproduktu).
5. Prohlášení držitele registrace, případně držitele ASMF, že změny způsobů výroby si vyžaduje pouze rozšíření nebo omezení výroby, např. používání jinak velkého zařízení, že změna nemá nepříznivý vliv na reprodukovatelnost procesu, že není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, ani znepokojení ohledně stability a že specifikace účinné látky/meziproduktů zůstanou stejné.

B.I.a.4 Změna zkoušek nebo limitů používaných v průběhu výrobního procesu při výrobě účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů v průběhu výrobního procesu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Přidání nové zkoušky a limitů v průběhu výrobního procesu	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Vypuštění nevýznamné zkoušky v průběhu výrobního procesu	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Rozšíření schválených zkušebních limitů v průběhu výrobního procesu, které může mít významný vliv na celkovou jakost účinné látky			II
e) Vypuštění zkoušky v průběhu výrobního procesu, které může mít významný vliv na celkovou jakost účinné látky			II
f) Přidání nebo nahrazení zkoušky v průběhu výrobního procesu v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí		1, 2, 3, 4, 6	IB

Podmínky

1. Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II).
2. Změna není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, např. novou nekvalifikovanou nečistotou; změnou celkových limitů nečistot.
3. Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
4. Zkušební postup se nemění nebo jsou jeho změny jen malé.

5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
6. Nová zkušební metoda není biologickou/immunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla pro biologickou účinnou látku (toto nezahrnuje standardní lékopisné mikrobiologické metody).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných zkoušek v průběhu výrobního procesu.
3. Údaje o každé nové nelékopisné analytické metodě a v příslušných případech také validační údaje.
4. Údaje o analýze šarže týkající se dvou výrobních šarží (tři výrobních šarží u biopreparátů, není-li odůvodněn jiný počet) účinné látky vztahující se na všechny parametry specifikací.
5. Odůvodnění/posouzení rizik od držitele registrace nebo případně držitele ASMF, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
6. Odůvodnění držitele registrace nebo případně držitele ASMF pro nové zkoušky a limity v průběhu výrobního procesu.

B.I.a.5 Změny účinné látky sezonní, prepandemické nebo pandemické vakcíny proti lidské chřipce	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Nahrazení kmene (kmenů) v sezonní, předpandemické nebo pandemické vakcíně proti lidské chřipce			II

B.I.b Kontrola účinné látky

B.I.b.1 Změna parametrů a/nebo limitů specifikací účinné látky, výchozí suroviny/meziproduktu/činidla používaného v procesu výroby účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů specifikací u léčivých přípravků, které podléhají úřednímu propouštění šarží	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
b) Zpřísnění limitů specifikací	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
c) Přidání nového parametru do specifikace s jeho odpovídající zkušební metodou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	IA
d) Vypuštění nevýznamného parametru ze specifikace (např. vypuštění zastaralého parametru)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Vypuštění parametru specifikací, které může mít významný vliv na celkovou jakost účinné látky a/nebo konečného přípravku			II
f) Změna mimo rozsah schválených limitů specifikací pro účinnou látku			II
g) Rozšíření schválených limitů specifikací u výchozích surovin/meziproduktů, které může mít významný vliv na celkovou jakost účinné látky a/nebo konečného přípravku			II
h) Přidání nebo nahrazení parametru specifikací v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí (netýká se biologické či imunologické látky)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Podmínky

1. Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II).
2. Změna není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, např. novou nekvalifikovanou nečistotou; změnou celkových limitů nečistot.

3. Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
4. Zkušební postup se nemění nebo jsou jeho změny jen malé.
5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
6. Zkušební metoda není biologickou/imunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla pro biologickou účinnou látku (toto nezahrnuje standardní lékopisné mikrobiologické metody).
7. Změna se netýká genotoxické nečistoty.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.
3. Údaje o každé nové analytické metodě a v příslušných případech také validační údaje.
4. Údaje o analýze šarže týkající se dvou výrobních šarží (tří výrobních šarží u biopreparátů, není-li odůvodněn jiný počet) příslušné látky vztahující se na všechny parametry specifikací.
5. Pokud je třeba, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, které se týkají alespoň jedné pilotní šarže obsahující účinnou látku odpovídající stávající a navrhované specifikaci. U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
6. Odůvodnění/posouzení rizik od držitele registrace nebo případně držitele ASMF, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
7. Odůvodnění držitele registrace nebo případně držitele ASMF pro nový parametr a limity specifikací.

B.1.b.2 Změna zkušební postupu pro účinnou látku nebo výchozí surovinu/činidlo/meziprodukt používaný v procesu výroby účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malé změny schváleného zkušební postupu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Vypuštění zkušební postupu pro účinnou látku nebo výchozí surovinu/činidlo/meziprodukt, je-li již povolen alternativní zkušební postup	7	1	IA
c) Jiné změny zkušební postupu (včetně nahrazení nebo přidání) pro činidlo, které nemá významný vliv na celkovou jakost účinné látky	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
d) Změna (nahrazení) biologické/immunologické/imunochemické zkušební metody nebo metody využívající biologického činidla pro biologickou účinnou látku, např. peptidová mapa, glyko-mapa atd.			II
e) Jiné změny zkušební postupu (včetně nahrazení nebo přidání) pro účinnou látku nebo výchozí surovinu/meziprodukt		1, 2	IB

Podmínky

1. Byly provedeny odpovídající validační studie v souladu s příslušnými pokyny a z výsledků je zřejmé, že aktualizovaný zkušební postup je alespoň rovnocenný předešlému.
2. Nedošlo k žádným změnám celkových limitů nečistot; nejsou zjištěny žádné nové nekvalifikované nečistoty.
3. Metoda analýzy by měla zůstat stejná (např. změna délky nebo teploty kolony, ale nikoli jiný typ kolony nebo metody).
4. Zkušební metoda není biologickou/immunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla pro biologickou účinnou látku (toto nezahrnuje standardní lékopisné mikrobiologické metody).
5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
6. Účinná látka není biologickou/immunologickou látkou.
7. Je již povolen alternativní zkušební postup pro daný parametr specifikací a tento postup nebyl přidán prostřednictvím oznámení IA/IA(IN).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu analytické metodiky, souhrnu validačních údajů a (popřípadě) revidovaných specifikací pro nečistoty.
2. Výsledky srovnávací validace, nebo je-li to odůvodněné, výsledky srovnávací analýzy ukazující, že současná zkouška a navrhovaná zkouška jsou rovnocenné. Tento požadavek neplatí v případě přidání nového zkušební postupu.

B.I.c. *Systém uzavření obalu*

B.I.c.1 Změna vnitřního obalu účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Kvalitativní a/nebo kvantitativní složení	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
b) Kvalitativní a/nebo kvantitativní složení pro sterilní a nezmrazené biologické/immunologické účinné látky			II
c) Tekuté účinné látky (nesterilní)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Podmínky

1. Navrhovaný obalový materiál musí být alespoň rovnocenný schválenému materiálu, pokud jde o jeho důležité vlastnosti.
2. Byly zahájeny příslušné studie stability za podmínek Mezinárodní konference o harmonizaci technických požadavků na registraci humánních léčivých přípravků (ICH), byly posouzeny příslušné parametry stability alespoň u dvou šarží pilotního nebo výrobního rozsahu a žadatel má v době zavedení změny k dispozici uspokojivé údaje o stabilitě za dobu alespoň tří měsíců. Údaje o stabilitě za tři měsíce však nemusí být ještě k dispozici, jestliže je navrhovaný obal odolnější než stávající obal. Uvedené studie musí být dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci doby použitelnosti/opakovaného zkoušení.
3. Netýká se sterilních, tekutých a biologických/immunologických účinných látek.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Příslušné údaje o novém obalu (např. srovnávací údaje o propustnosti např. pro O₂, CO₂, vlhkost), včetně potvrzení skutečnosti, že materiál vyhovuje příslušným lékopisným požadavkům nebo právním předpisům Unie o plastových materiálech a předmětech přicházejících do styku s potravinami.
3. V příslušných případech je třeba předložit důkaz, že nedochází k žádné interakci mezi obsahem a obalovým materiálem (např. žádná migrace složek navrhovaného materiálu do obsahu a žádná ztráta složek přípravku do obalu), včetně potvrzení skutečnosti, že materiál vyhovuje příslušným lékopisným požadavkům nebo právním předpisům Unie o plastových materiálech a předmětech přicházejících do styku s potravinami.
4. Prohlášení držitele registrace nebo případně držitele ASMF, že byly zahájeny požadované studie stability za podmínek ICH (s uvedením dotyčných čísel šarží), a pokud to má význam, že měl žadatel v době zavedení změny k dispozici požadované minimální uspokojivé údaje o stabilitě a že z dostupných údajů nevyplýval žádný problém. Rovněž je třeba poskytnout záruku, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.
5. Výsledky studií stability, které byly provedeny za podmínek ICH, pro příslušné parametry stability alespoň u dvou šarží pilotního nebo výrobního rozsahu za období přinejmenším 3 měsíců, a záruka, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schváleného období opakovaného zkoušení.
6. V případě potřeby porovnání stávajících a navrhovaných specifikací vnitřního obalu.

B.I.c.2 Změna parametrů a/nebo limitů specifikací vnitřního obalu účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů specifikací	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Přidání nového parametru do specifikace s jeho odpovídající zkušební metodou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA

c) Vypuštění nevýznamného parametru ze specifikace (např. vypuštění zastaralého parametru)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Přidání nebo nahrazení parametru specifikací v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí		1, 2, 3, 4, 6	IB

Podmínky

1. Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II), pokud již nebyla posouzena a odsouhlasena jako součást následného opatření.
2. Změna není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby obalového materiálu nebo během skladování účinné látky.
3. Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
4. Zkušební postup se nemění nebo jsou jeho změny jen malé.
5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.
3. Údaje o každé nové analytické metodě a v příslušných případech také validační údaje.
4. Údaje o analýze šarže týkající se dvou šarží vnitřního obalu vztahující se na všechny parametry specifikací.
5. Odůvodnění/posouzení rizik od držitele registrace nebo případně držitele ASMF, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
6. Odůvodnění držitele registrace nebo případně držitele ASMF pro nový parametr a limity specifikací.

B.I.c.3 Změna zkušební postupu pro vnitřní obal účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malé změny schváleného zkušební postupu	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Jiné změny zkušební postupu (včetně nahrazení nebo přidání)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Vypuštění zkušební postupu, je-li již povolen alternativní zkušební postup	5	1	IA

Podmínky

1. Byly provedeny odpovídající validační studie v souladu s příslušnými pokyny a z výsledků je zřejmé, že aktualizovaný zkušební postup je alespoň rovnocenný předešlému.
2. Metoda analýzy by měla zůstat stejná (např. změna délky nebo teploty kolony, ale nikoli jiný typ kolony nebo metody).
3. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
4. Účinná látka/konečný přípravek není biologickou/imunologickou látkou.
5. Stále je registrován zkušební postup pro daný parametr specifikací a tento postup nebyl přidán prostřednictvím oznámení IA/IA(IN).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu analytické metodiky a souhrnu validačních údajů.
2. Výsledky srovnávací validace, nebo je-li to odůvodněné, výsledky srovnávací analýzy ukazující, že současná zkouška a navrhovaná zkouška jsou rovnocenné. Tento požadavek neplatí v případě přidání nového zkušební postupu.

B.I.d Stabilita

B.I.d.1 Změna období opakovaného zkoušení/skladování nebo podmínek skladování účinné látky, kde součástí schválené registrační dokumentace není certifikát shody s Evropským lékopisem, který se týká období opakovaného zkoušení	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Období opakovaného zkoušení/skladování			
1. Zkrácení	1	1, 2, 3	IA
2. Prodloužení období opakovaného zkoušení na základě extrapolace údajů o stabilitě, které není v souladu s pokyny ICH (*)			II
3. Prodloužení období skladování biologické/ imunologické účinné látky, které není v souladu se schváleným protokolem o stabilitě			II
4. Prodloužení nebo zavedení období opakovaného zkoušení/skladování podložené údaji v reálném čase		1, 2, 3	IB
b) Podmínky skladování			
1. Zpřísnění podmínek skladování účinné látky	1	1, 2, 3	IA
2. Změna podmínek skladování biologických/ imunologických účinných látek, kdy nebyly provedeny studie stability v souladu s protokolem o stabilitě schváleným v současnosti			II
3. Změna podmínek skladování účinné látky		1, 2, 3	IB

Podmínky

1. Změna by neměla být zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, ani znepokojením ohledně stability.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků). Musí obsahovat výsledky příslušných studií stability v reálném čase provedených v souladu s příslušnými pokyny pro stabilitu alespoň u dvou (v případě biologických léčivých přípravků u tří) šarží účinné látky pilotního nebo výrobního rozsahu ve schváleném obalovém materiálu, které se týkají požadovaného období opakovaného zkoušení nebo požadovaných podmínek skladování.
2. Potvrzení, že studie stability byly provedeny podle v současnosti schváleného protokolu. Studie musí prokázat, že jsou stále splněny dohodnuté příslušné specifikace.
3. Kopie schválených specifikací účinné látky.

(*) Poznámka: Období opakovaného zkoušení se netýká biologické/imunologické účinné látky.

B.I.e Rozsah hodnot parametru

B.I.e.1 Zavedení nového nebo rozšíření schváleného rozsahu hodnot parametru (<i>design space</i>) pro účinnou látku, které se týká:	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Jedné jednotkové operace v procesu výroby účinné látky včetně výsledných kontrol a/nebo zkušebních postupů v průběhu výrobního procesu		1, 2, 3	II
b) Zkušebních postupů pro výchozí suroviny/činidla/meziprodukty a/nebo účinnou látku		1, 2, 3	II

Dokumentace

1. Rozsah hodnot parametru byl vyvinut v souladu s příslušnými evropskými a mezinárodními vědeckými pokyny. Výsledky studií vývoje přípravku a procesu a analytických vývojových studií (např. musí být prozkoumána interakce mezi různými parametry, které tvoří rozsah hodnot parametru, v příslušných případech včetně posouzení rizik a multivariacních studií), jež případně prokazují, že bylo dosaženo systematického porozumění mechanismu vlastností materiálu a parametrů procesu ve vztahu ke kritickým atributům jakosti účinné látky.
2. Popis rozsahu hodnot parametru ve formě tabulky, včetně proměnných (vlastnosti materiálu, případně parametry procesu) a jejich navrhovaných rozsahů.
3. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).

B.I.e.2 Zavedení protokolu řízení změn po schválení v souvislosti s účinnou látkou	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1, 2	II

Dokumentace

1. Podrobný popis navrhované změny.
2. Protokol řízení změn, který se týká účinné látky.

B.I.e.3 Vyuštění schváleného protokolu řízení změn, který se týká účinné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1	IA _{IN}

Podmínky

1. Vyuštění schváleného protokolu řízení změn, který se týká účinné látky, není zapříčiněno neočekávanými událostmi nebo výsledky mimo rozsah specifikací během zavádění změn popsanych v protokolu.

Dokumentace

1. Odůvodnění navrhovaného vyuštění.

B.II KONEČNÝ PŘÍPRAVEK**B.II.a Popis a složení**

B.II.a.1 Změna nebo přidání potisku, zaoblení nebo jiných označení, včetně nahrazení, nebo přidání inkoustu použitého pro označení přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Změny potisku, zaoblení nebo jiných označení	1, 2, 3	1, 2	IA _{IN}
b) Změny dělicí rýhy určené k rozdělení na rovnocenné dávky		1, 2, 3	IB

Podmínky

1. Nebyly změněny specifikace uvolňování konečného přípravku a konce doby použitelnosti (s výjimkou vzhledu).
2. Každý inkoust musí splňovat příslušné farmaceutické právní předpisy.
3. Dělicí rýha není určena k rozdělení na rovnocenné dávky.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně podrobného nákresu nebo písemného popisu současného a nového vzhledu, popřípadě revidovaných informací o přípravku.
2. Případně vzorky konečného přípravku (viz pokyny pro žadatele (NTA), Požadavky na vzorky v členských státech).
3. Výsledky příslušných zkoušek podle Evropského lékopisu, které prokazují rovnocenné vlastnosti/správné dávkování.

B.II.a.2 Změna tvaru nebo rozměrů lékové formy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Tablety s okamžitým uvolňováním, tobolky, čípky a vaginální kuličky	1, 2, 3, 4	1, 4	IA _{IN}
b) Enterosolventní lékové formy nebo lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním a tablety s dělicí rýhou, které mají být rozděleny na rovnocenné dávky		1, 2, 3, 4, 5	IB

Podmínky

1. Disoluční profil přípravku s upraveným složením je srovnatelný s předchozím. U rostlinných léčivých přípravků, kdy zkoušení disoluce nemusí být proveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s předchozí.
2. Nebyly změněny specifikace uvolňování a konce doby použitelnosti přípravku (s výjimkou rozměrů).
3. Kvalitativní a kvantitativní složení a střední hodnota hmotnosti zůstávají beze změn.
4. Změna se netýká tablety s dělicí rýhou, která má být rozdělena na rovnocenné dávky.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně podrobného nákresu současné a navrhované situace, popřípadě revidovaných informací o přípravku.
2. Srovnávací údaje o disoluci alespoň pro jednu pilotní šarži současných a navrhovaných rozměrů (bez významných rozdílů ve srovnatelnosti, viz příslušný pokyn pro biologickou dostupnost (pro humánní nebo veterinární léčivé přípravky)). U rostlinného léčivého přípravku mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
3. Odůvodnění nepředložení nové studie bioekvivalence podle příslušného pokynu pro biologickou dostupnost (pro humánní nebo veterinární léčivé přípravky).
4. Případně vzorky konečného přípravku (viz pokyny pro žadatele (NTA), Požadavky na vzorky v členských státech).
5. Výsledky příslušných zkoušek podle Evropského lékopisu, které prokazují rovnocenné vlastnosti/správné dávkování.

B.II.a.3 Změny složení (pomocných látek) konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Změny složek systému úpravy chuti nebo barvení			
1. Přidání, vypuštění nebo nahrazení	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Zvýšení nebo snížení	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	IA
3. Biologické veterinární léčivé přípravky k perorálnímu podání, u kterých je barvivo nebo látka pro úpravu chuti důležitá pro příjem cílovými druhy			II
b) Jiné pomocné látky			
1. Jakákoliv malá úprava kvantitativního složení konečného přípravku, pokud jde o pomocné látky	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kvalitativní nebo kvantitativní změny jedné nebo více pomocných látek, které mohou mít významný vliv na bezpečnost, jakost nebo účinnost léčivého přípravku			II
3. Změna, která se týká biologického/immunologického přípravku			II
4. Jakákoliv nová pomocná látka, která zahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, u nichž je nutné posouzení údajů o virové bezpečnosti nebo rizika TSE			II

5. Změna, která je podložena studií bioekvivalence			II
6. Nahrazení jedné pomocné látky srovnatelnou pomocnou látkou s týmiž funkčními vlastnostmi a na podobné úrovni		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Podmínky

1. Nedojde ke změně funkčních vlastností lékové formy, např. doby rozpadu, disolučního profilu.
2. Každá malá úprava složení, která má zachovat celkovou hmotnost, by měla být provedena prostřednictvím pomocné látky, jež v současnosti tvoří hlavní část složení konečného přípravku.
3. Specifikace konečného přípravku byla aktualizována, pouze pokud jde o vzhled/aroma/chuť, popřípadě vypuštění zkoušky totožnosti.
4. Byly zahájeny studie stability za podmínek ICH (s uvedením čísel šarží), byly posouzeny příslušné parametry stability alespoň u dvou šarží pilotního nebo výrobního rozsahu, žadatel má (v době zavedení změn typu IA a v době ohlášení změn typu IB) k dispozici uspokojivé údaje o stabilitě za dobu alespoň tří měsíců a profil stability se podobá v současnosti registrované situaci. Je poskytnuta záruka, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikace na konci schválené doby použitelnosti. Kromě toho by případně měla být provedena zkouška fotostability.
5. Veškeré nové navrhované složky musí být v souladu s příslušnými směrnici (např. se směrnicemi 94/36/ES a 2008/128/ES o barvivech pro použití v potravinách a se směrnicí 88/388/EHS, pokud jde o látky určené k aromatizaci).
6. Žádná nová složka nezahrnuje použití materiálů lidského nebo zvířecího původu, pro které je nutné posouzení údajů o virové bezpečnosti nebo dodržování aktuálního Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků.
7. Změna případně nemá vliv na rozlišování sil a u pediatrických složení nemá nepříznivý dopad na chuťovou přijatelnost.
8. Disoluční profil nového přípravku určený na základě minimálně dvou šarží pilotního rozsahu je srovnatelný s předchozím (bez významných rozdílů ve srovnatelnosti, viz příslušný pokyn pro biologickou dostupnost (pro humánní nebo veterinární léčivé přípravky)). U rostlinných léčivých přípravků, kdy zkoušení disoluce nemusí být proveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s předchozí.
9. Změna není důsledkem problémů se stabilitou ani by neměla vést k potenciálním obavám ohledně bezpečnosti, tj. rozlišování sil.
10. Dotčený přípravek není biologickým/immunologickým léčivým přípravkem.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), popřípadě včetně metody identifikace pro každé nové barvivo a revidovaných informací o přípravku.
2. Prohlášení, že byly zahájeny požadované studie stability za podmínek ICH (s uvedením dotyčných čísel šarží), a pokud to má význam, že měl žadatel v době zavedení změny k dispozici požadované minimální uspokojivé údaje o stabilitě a že z dostupných údajů nevyplýval žádný problém. Rovněž je třeba poskytnout záruku, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.
3. Výsledky studií stability pro příslušné parametry stability, které byly provedeny za podmínek ICH, alespoň u dvou šarží pilotního nebo výrobního rozsahu za období přinejmenším 3 měsíců a záruka, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.
4. Případně vzorek nového přípravku (viz Pokyny pro žadatele, Požadavky na vzorky v členských státech).
5. Certifikát shody s Evropským lékopisem pro každou novou složku ze zvířat vnímavých k riziku TSE nebo případně listinný důkaz, že zvláštní zdroj materiálu s rizikem TSE již posoudil příslušný orgán a je v souladu s rozsahem působnosti aktuálního Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků. Pro každý takovýto materiál by měly být uvedeny tyto informace: Jméno výrobce, druhy a tkáně, jejichž derivátem materiál je, země původu zdrojových zvířat a využití materiálu.

U centralizovaného postupu by tyto informace měly být uvedeny v aktualizované tabulce TSE A (případně B).

6. Případně údaje, které prokazují, že nová pomocná látka nezesnadňuje zkušební metody specifikací konečného přípravku.
7. Odůvodnění změny/volby pomocných látek atd. musí být poskytnuto na základě příslušného farmaceutického vývoje (včetně aspektů stability, případně antimikrobiální konzervace).
8. U pevných lékových forem srovnávací údaje o disolučním profilu alespoň u dvou šarží pilotního rozsahu pro konečný přípravek s novým a starým složením. U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
9. Odůvodnění nepředložení nové studie bioekvivalence podle aktuálního pokynu pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence.
10. U veterinárních léčivých přípravků určených pro použití u zvířat určených k produkci potravin důkaz, že pomocná látka je klasifikována podle čl. 14 odst. 2 písm. c) nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 ze dne 6. května 2009, kterým se stanoví postupy Společenství pro stanovení limitů reziduí farmakologicky účinných látek v potravinách živočišného původu, kterým se zrušuje nařízení Rady (EHS) č. 2377/90 a kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/82/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, nebo pokud ne, odůvodnění, že pomocná látka nemá v dávce, ve které je podávána cílovému zvířeti, farmakologickou aktivitu.

B.II.a.4 Změna hmotnosti potahu lékových forem k perorálnímu podání nebo změna hmotnosti prázdňových tobolek	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Pevné lékové formy	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Enterosolventní lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním, kde je potah kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování			II

Podmínky

1. Disoluční profil nového přípravku určený na základě minimálně dvou šarží pilotního rozsahu je srovnatelný s předchozím. U rostlinných léčivých přípravků, kdy zkoušení disoluce nemusí být proveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s předchozí.
2. Potah není kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování.
3. Specifikace konečného přípravku byla aktualizována, pouze pokud jde v příslušných případech o hmotnost a rozměry.
4. Byly zahájeny studie stability v souladu s příslušnými pokyny alespoň u dvou šarží pilotního nebo výrobního rozsahu a žadatel má k dispozici v době zavedení změny uspokojivé údaje o stabilitě za dobu alespoň tří měsíců a záruku, že uvedené studie budou dokončeny. Údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Prohlášení, že byly zahájeny požadované studie stability za podmínek ICH (s uvedením dotyčných čísel), a pokud to má význam, že měl žadatel v době zavedení změny k dispozici požadované minimální uspokojivé údaje o stabilitě a že z dostupných údajů nevyplýval žádný problém. Rovněž je třeba poskytnout záruku, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti. Kromě toho by případně měla být provedena zkouška fotostability.

B.II.a.5 Změna koncentrace jednodávkového parenterálního přípravku k použití celého obsahu, kde množství účinné látky na jednu jednotkovou dávku (tj. síla) zůstává stejné	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
B.II.a.6 Vypuštění rozpouštěcího obalu z balení	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1, 2	IB

Dokumentace

1. Odůvodnění vypuštění, včetně prohlášení o alternativních způsobech získání rozpouštědla/ředidla nutného k bezpečnému a účinnému užívání léčivého přípravku.
2. Revidované informace o přípravku.

B.II.b Výroba

B.II.b.1 Nahrazení nebo přidání místa výroby pro celý výrobní proces konečného přípravku nebo jeho část	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Místo balení do vnějšího obalu	1, 2	1, 3, 8	IA _{IN}
b) Místo balení do vnitřního obalu	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
c) Místo, kde dochází k jakékoliv výrobní operaci (výrobním operacím), kromě uvolňování výrobních šarží, kontroly šarží a balení do vnějšího obalu, pro biologické/imunologické léčivé přípravky			II
d) Místo, které vyžaduje počáteční inspekci nebo specifickou inspekci přípravku			II
e) Místo, kde dochází k jakékoliv výrobní operaci (výrobním operacím), kromě uvolňování výrobních šarží, kontroly šarží a balení do vnitřního a vnějšího obalu, pro nesterilní léčivé přípravky		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
f) Místo, kde dochází k jakékoliv výrobní operaci (výrobním operacím), kromě uvolňování výrobních šarží, kontroly šarží a balení do vnějšího obalu, pro sterilní léčivé přípravky vyrobené aseptickou metodou, mimo biologické/immunologické léčivé přípravky		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	IB

Podmínky

- Uspokojivá inspekce provedená v posledních třech letech inspekčním útvarem jednoho z členských států EHP nebo země, kde existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání správné výrobní praxe mezi dotčenou zemí a EU.
- Místo s příslušným povolením (výroby dotčené lékové formy nebo přípravku).
- Dotčený přípravek není sterilní.
- Případně, například pro suspenze a emulze, je dostupný plán validace nebo byla úspěšně provedena validace výroby v novém místě podle současného protokolu alespoň se třemi šaržemi výrobního rozsahu.
- Dotčený přípravek není biologickým/immunologickým léčivým přípravkem.

Dokumentace

- Důkaz, že navrhované místo má příslušné povolení pro dotčenou lékovou formu nebo přípravek, tj.:

Pro místo výroby v EHP: kopie současného povolení výroby. Jakmile bude v provozu veřejná verze, postačí odkaz na databázi EudraGMP.

Pro místo výroby mimo EHP, kde existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání správné výrobní praxe mezi dotčenou zemí a EU: certifikát správné výrobní praxe vydaný příslušným orgánem nejdéle před 3 lety.

Pro místo výroby mimo EHP, kde žádná takováto dohoda o vzájemném uznávání neexistuje: certifikát správné výrobní praxe vystavený nejdéle před 3 lety inspekčním útvarem jednoho z členských států EHP. Jakmile bude v provozu veřejná verze, postačí odkaz na databázi EudraGMP.

- Případně by měla být uvedena čísla šarží, velikost odpovídajících šarží a datum výroby šarží (33) použitých při validačních studiích a měly by být předloženy validační údaje nebo protokol o validaci (plán validace).
- Formulář žádosti o změnu by měl zřetelně uvádět „současné“ a „navrhované“ výrobce konečného přípravku, jak je uvedeno v oddíle 2.5 (část IA) formuláře žádosti.
- Případně kopie schválených specifikací uvolňování a konce doby použitelnosti.
- Údaje o analýze šarže pro jednu výrobní šarži a dvě šarže pilotního rozsahu simulující výrobní proces (nebo dvě výrobní šarže) a srovnávací údaje o posledních třech šaržích z předchozího místa; na požádání by měly být dostupné údaje o příštích dvou výrobních šaržích nebo by měly být oznámeny (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací.

6. Pro polotuhá a tekutá složení, ve kterých je účinná látka přítomná v nerozpuštěné formě, příslušné validační údaje včetně mikroskopického zobrazení distribuce velikosti částic a morfologie.
7. i) Jestliže nové místo výroby používá účinnou látku jako výchozí surovinu – prohlášení kvalifikované osoby zodpovědné v místě za uvolňování výrobních šarží, že účinná látka je vyrobena v souladu s podrobnými pokyny pro správnou výrobní praxi výchozích surovin přijatými Uníí.
- ii) Dále, jestliže se nové místo výroby nachází v EHP a používá účinnou látku jako výchozí surovinu – prohlášení kvalifikované osoby z nového místa výroby, že používaná účinná látka je vyrobena v souladu s podrobnými pokyny pro správnou výrobní praxi výchozích surovin přijatými Uníí.
8. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
9. Liší-li se místo výroby a místo balení do vnitřního obalu, měly by být specifikovány a validovány podmínky přepravy a skladování nerozpuštěných přípravků.

Poznámky: V případě změny nebo nového místa výroby v zemi mimo EHP bez funkční dohody o vzájemném uznávání správné výrobní praxe s EU se držitelům registrace doporučuje, aby se před podáním oznámení nejdříve poradili s příslušnými orgány a aby poskytli informace o jakékoliv předchozí inspekci EHP za poslední 2–3 roky a/nebo o jakékoliv plánované inspekci (plánovaných inspekci) EHP včetně dat inspekce, kategorie přípravku, u něhož byla (má být) inspekce provedena, orgánu dozoru a dalších příslušných informací. Usnadní tak v případě potřeby zařízení inspekce správné výrobní praxe inspekčním útvarům jednoho z členských států.

Prohlášení kvalifikované osoby v souvislosti s účinnou látkou

Držitelé povolení výroby jsou povinni používat jako výchozí suroviny pouze účinné látky, které byly vyrobeny v souladu se správnou výrobní praxí, proto se od každého držitele povolení výroby, jenž používá účinnou látku jako výchozí surovinu, očekává prohlášení. Kromě toho, jelikož kvalifikovaná osoba zodpovědná za certifikaci šarží přebírá celkovou zodpovědnost za každou šarží, očekává se další prohlášení od kvalifikované osoby zodpovědné za certifikaci šarží, když se liší místo, kde se uvolňování výrobních šarží vykonává, od výše uvedeného místa.

V mnoha případech jde pouze o jednoho držitele povolení výroby, a proto bude požadováno pouze jedno prohlášení. Ide-li však o více než jednoho držitele povolení výroby, může být přijatelné poskytnout jedno prohlášení podepsané jednou kvalifikovanou osobou než více prohlášení. To bude přijato za předpokladu, že:

Z prohlášení jednoznačně vyplývá, že je podepsáno jménem všech dotyčných kvalifikovaných osob.

Mechanismy jsou podloženy technickou dohodou popsanou v kapitole 7 zásad správné výrobní praxe a kvalifikovaná osoba, která prohlášení poskytuje, je v dohodě označena jako osoba, jež přebírá zvláštní zodpovědnost za soulad výrobce (výrobců) účinné látky se správnou výrobní praxí. Poznámka: Tyto mechanismy podléhají inspekci příslušných orgánů.

Žadatelům se připomíná, že kvalifikovaná osoba je k dispozici držitelé povolení výroby podle článku 41 směrnice 2001/83/ES a článku 45 směrnice 2001/82/ES a nachází se v EHP. Proto nejsou přijatelná prohlášení od personálu zaměstnaného výrobcem ve třetích zemích, včetně zaměstnanců, kteří se nacházejí v partnerských zemích dohody o vzájemném uznávání.

Podle čl. 46a odst. 1 směrnice 2001/83/ES a čl. 50a odst. 1 směrnice 2001/82/ES zahrnuje výroba jak úplnou, tak dílčí výrobu, dovoz, rozdělování, balení nebo úpravy balení před použitím v léčivém přípravku, včetně přebalování a pře značování, které provádí distributor.

Prohlášení se nepožaduje pro krev nebo krevní složky, ty podléhají požadavkům směrnice 2002/98/ES.

B.II.b.2 Změna mechanismů uvolňování výrobních šarží a zkoušení kontroly jakosti konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Nahrazení nebo přidání místa, kde se vykonává kontrola/zkoušení šarží	2, 3, 4	1, 2, 5	IA
b) Nahrazení nebo přidání výrobce zodpovědného za uvolňování výrobních šarží			
1. Nezařazení kontroly/zkoušení šarží	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Zařazení kontroly/zkoušení šarží	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Zařazení kontroly/zkoušení šarží pro biologický/imunologický přípravek a jednou ze zkušebních metod prováděných v uvedeném místě je biologická/immunologická/immunochemická metoda			II

Podmínky

1. Výrobce zodpovědný za uvolňování výrobních šarží musí mít sídlo v EHP.
2. Místo má příslušné povolení.
3. Přípravek není biologickým/immunologickým léčivým přípravkem.
4. Byl úspěšně dokončen převod metod ze starého na nové pracoviště nebo do nové zkušební laboratoře.

Dokumentace

- Pro místo v EHP: Připojte kopii povolení výroby, nebo pokud povolení výroby neexistuje, osvědčení o dodržování správné výrobní praxe vystavené příslušným orgánem nejdéle před 3 lety.

Pro místo výroby mimo EHP, kde existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání správné výrobní praxe mezi dotčenou zemí a EU: certifikát správné výrobní praxe vystavený příslušným orgánem nejdéle před 3 lety. Pokud žádná takováto dohoda neexistuje, certifikát správné výrobní praxe vystavený nejdéle před 3 lety příslušným orgánem EU/EHP.

- Formulář žádosti o změnu by měl zřetelně uvádět „současné“ a „navrhované“ výrobce konečného přípravku, jak je uvedeno v oddíle 2.5 (část IA) formuláře žádosti.
- Pouze pro centralizovaný postup: kontaktní údaje nové kontaktní osoby v EHP pro případné závady a stažení přípravku.
- Prohlášení kvalifikované osoby zodpovědné za certifikaci šarží, které uvádí, že výrobce (výrobci) účinné látky uvedeny (uvedení) v registraci při své činnosti dodržují podrobné pokyny pro správnou výrobní praxi výchozích surovin. Za určitých okolností může být přijatelné jedno prohlášení – viz poznámka u změny B.II.b.1.
- Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), popřípadě včetně revidovaných informací o přípravku.

B.II.b.3 Změna výrobního procesu konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malá změna výrobního procesu pevné lékové formy k perorálnímu podání s okamžitým uvolňováním nebo perorálních roztoků	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	IA
b) Podstatné změny výrobního procesu, které mohou mít významný dopad na jakost, bezpečnost a účinnost léčivého přípravku			II
c) Přípravek je biologickým/immunologickým léčivým přípravkem a změna vyžaduje posouzení srovnatelnosti			II
d) Zavedení nestandardní metody terminální sterilizace			II
e) Zavedení nebo zvýšení nadsazení, které je použito pro účinnou látku			II
f) Malá změna výrobního procesu vodné perorální suspenze		1, 2, 4, 6, 7, 8	IB

Podmínky

- Nedojde ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot nebo fyzikálně-chemických vlastností.
- Dotčený přípravek není biologickým/immunologickým ani rostlinným léčivým přípravkem.
- Princip výroby včetně jednotlivých etap výroby zůstane stejný, např. zpracování meziproductů, a nedojde k žádným změnám žádného výrobního rozpouštědla používaného v tomto procesu.
- V současnosti registrovaný proces musí být kontrolován příslušnými kontrolami v průběhu výrobního procesu a tyto kontroly nevyžadují žádné změny (rozšíření nebo vypuštění limitů).
- Specifikace konečného přípravku nebo meziproductů zůstanou beze změn.
- Nový proces musí vést k totožnému přípravku, pokud jde o veškeré aspekty jakosti, bezpečnosti a účinnosti.
- Byly zahájeny příslušné studie stability v souladu s příslušnými pokyny alespoň u jedné šarže pilotního nebo výrobního rozsahu a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě za dobu alespoň tří měsíců. Je poskytnuta záruka, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.

Dokumentace

- Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně přímého srovnání současného a nového procesu.

2. Pro polotuhé a tekuté přípravky, ve kterých je účinná látka přítomná v nerozpuštěné formě: příslušná validace změny včetně mikroskopického zobrazení částic, aby se zkontrolovaly viditelné změny morfologie; srovnávací údaje distribuce velikosti podle příslušné metody.
3. Pro pevné lékové formy: údaje o disolučním profilu jedné reprezentativní výrobní šarže a srovnávací údaje o posledních třech šaržích z předchozího procesu; na požádání by měly být dostupné údaje o příštích dvou úplných výrobních šaržích nebo by měly být oznámeny (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikace. U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
4. Odůvodnění nepředložení nové studie bioekvivalence podle příslušného pokynu pro biologickou dostupnost (pro humánní nebo veterinární léčivé přípravky).
5. V případě změny procesu sterilizace by měly být poskytnuty validační údaje.
6. Kopie schválených specifikací uvolňování a konce doby použitelnosti.
7. Údaje o analýze šarže (ve formě srovnávací tabulky) minimálně pro jednu šarži vyrobenou v současnosti schváleným i navrhovaným procesem. Údaje o šaržích pro příští dvě úplné výrobní šarže by měly být poskytnuty na požádání a držitel registrace by je měl oznámit (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikace.
8. Prohlášení, že byly zahájeny příslušné studie stability za podmínek ICH (s uvedením dotyčných čísel šarží), byly posouzeny příslušné parametry stability přinejmenším u jedné šarže pilotního nebo výrobního rozsahu, žadatel má v době ohlášení k dispozici uspokojivé údaje o stabilitě alespoň za dobu tří měsíců a profil stability se podobá v současnosti registrované situaci. Je poskytnuta záruka, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.

B.II.b.4 Změna velikosti šarže (včetně rozsahů velikostí šarže) konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Až 10násobná v porovnání s velikostí šarže schválenou v současnosti	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
b) Až 10násobné omezení	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) Změna vyžaduje posouzení srovnatelnosti biologického/imunologického léčivého přípravku			II
d) Změna se týká všech ostatních lékových forem vyráběných komplexními výrobními procesy			II
e) Více než 10násobné zvýšení v porovnání s velikostí šarže pro okamžité uvolňování schválenou v současnosti		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
f) Rozsah u biologického/immunologického léčivého přípravku se zvětší/zmenší bez změny procesu (např. zdvojení sortimentu)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Podmínky

1. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost a/nebo konzistenci přípravku.
2. Změna se týká standardních lékových forem k perorálnímu podání s okamžitým uvolňováním nebo nesterilních lékových forem s tekutým základem.
3. Veškeré změny způsobu výroby a/nebo kontrol v průběhu výrobního procesu si vyžaduje pouze změna velikosti šarže, např. používání jinak velkého zařízení.
4. Je dostupný plán validace nebo byla úspěšně provedena validace výroby podle současného protokolu alespoň se třemi šaržemi v navrhované nové velikosti šarže v souladu s příslušnými pokyny.
5. Dotčený přípravek není biologickým/immunologickým léčivým přípravkem.
6. Změna by neměla být zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, ani znepokojením ohledně stability.
7. V současnosti schválená velikost šarže nebyla schválena prostřednictvím změny typu IA.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).

2. Údaje o analýze šarže (ve formě srovnávací tabulky) minimálně pro jednu výrobní šarži vyrobenou ve velikosti schválené v současnosti i v navrhované velikosti. Údaje o šaržích pro příští dvě úplné výrobní šarže by měly být poskytnuty na požádání a držitel registrace by je měl oznámit (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací.
3. Kopie schválených specifikací uvolňování a konce doby použitelnosti.
4. Případně by měla být uvedena čísla šarží, velikost odpovídajících šarží a datum výroby šarží (≥ 3) použitých při validační studii nebo by měl být předložen protokol o validaci (plán validace).
5. Měly by být poskytnuty výsledky validace.
6. Výsledky studií stability pro příslušné parametry stability, které byly provedeny za podmínek ICH alespoň u jedné šarže pilotního nebo výrobního rozsahu za období přinejmenším 3 měsíců, a záruka, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), jestliže budou mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti. Pro biologické/imunologické přípravky: prohlášení, že není zapotřebí posouzení srovnatelnosti.

B.II.b.5 Změna zkoušek nebo limitů používaných v průběhu výrobního procesu konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů zkoušek v průběhu výrobního procesu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Přidání nových zkoušek a limitů	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
c) Vypuštění nevýznamné zkoušky v průběhu výrobního procesu	1, 2	1, 2, 6	IA
d) Vypuštění zkoušky v průběhu výrobního procesu, které může mít významný vliv na celkovou jakost konečného přípravku			II
e) Rozšíření schválených limitů podle IPC, které může mít významný vliv na celkovou jakost konečného přípravku			II
f) Přidání nebo nahrazení zkoušky v průběhu výrobního procesu v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Podmínky

1. Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II).
2. Změna není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, např. novou nekvalifikovanou nečistotou; změnou celkových limitů nečistot.
3. Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
4. Zkušební postup se nemění nebo jsou jeho změny jen malé.
5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
6. Nová zkušební metoda není biologickou/imunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla pro biologickou účinnou látku (toto nezahrnuje standardní lékopisné mikrobiologické metody).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných zkoušek a limitů používaných v průběhu výrobního procesu.
3. Údaje o každé nové analytické metodě a v příslušných případech také validační údaje.
4. Údaje o analýze šarže týkající se dvou výrobních šarží (tří výrobních šarží u biopreparátů, není-li odůvodněn jiný počet) konečného přípravku a vztahující se na všechny parametry specifikací.
5. Pokud je třeba, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, které se týkají alespoň jedné pilotní šarže vyrobené pomocí stávajících a nových zkoušek v průběhu výrobního procesu. U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
6. Odůvodnění/posouzení rizik, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
7. Odůvodnění nových zkoušek a limitů používaných během výrobního procesu.

B.II.c Kontrola pomocných látek

B.II.c.1 Změna parametrů a/nebo limitů specifikací u pomocné látky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů specifikací	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Přidání nového parametru do specifikace spolu s jeho odpovídající zkušební metodou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
c) Vypuštění nevýznamného parametru specifikací (např. vypuštění zastaralého parametru)	1, 2	1, 2, 7	IA
d) Změna mimo rozsah schválených limitů specifikací			II
e) Vypuštění parametru specifikací, které může mít významný vliv na celkovou jakost konečného přípravku			II
f) Přidání nebo nahrazení parametru specifikací v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí (netýká se biologického či imunologického přípravku)		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Podmínky

- Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II).
- Změna není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, např. novou nekvalifikovanou nečistotou; změnou celkových limitů nečistot.
- Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
- Zkušební postup se nemění nebo jsou jeho změny jen malé.
- Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
- Zkušební metoda není biologickou/imunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla (toto nezahrnuje standardní lékopisné mikrobiologické metody).
- Změna se netýká genotoxické nečistoty.

Dokumentace

- Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
- Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.
- Údaje o každé nové analytické metodě a v příslušných případech také validační údaje.
- Údaje o analýze šarže týkající se dvou výrobních šarží (tří výrobních šarží u biologických pomocných látek) pomocné látky a vztahující se na všechny parametry specifikací.
- Pokud je třeba, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, které se týkají alespoň jedné pilotní šarže obsahující pomocnou látku odpovídající stávající a navrhované specifikaci. U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
- Odůvodnění nepředložení nové studie bioekvivalence podle příslušných (humánních nebo veterinárních) pokynů o *biologické dostupnosti*, je-li třeba.
- Odůvodnění/posouzení rizik, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
- Odůvodnění nového parametru specifikací a příslušných limitů.

B.II.c.2 Změna zkušební postupu pro pomocnou látku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malé změny schváleného zkušební postupu	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Vypuštění zkušební postupu, je-li již povolen alternativní zkušební postup	5	1	IA
c) Nahrazení biologické/imunologické/imunochemické zkušební metody nebo metody využívající biologického činidla			II

d) Jiné změny zkušební postupu (včetně nahrazení nebo přidání)		1, 2	IB
---	--	-------------	-----------

Podmínky

1. Byly provedeny odpovídající validační studie v souladu s příslušnými pokyny a z jejich výsledků vyplývá, že aktualizovaný zkušební postup je alespoň rovnocenný předešlému.
2. Nedošlo k žádným změnám celkových limitů nečistot; nejsou zjištěny žádné nové nekvalifikované nečistoty.
3. Metoda analýzy by měla zůstat stejná (např. změna délky nebo teploty kolony, ale nikoli jiný typ kolony nebo metody).
4. Zkušební metoda není biologickou/imunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla (toto nezahrnuje standardní lékopisné mikrobiologické metody).
5. Je již povolen alternativní zkušební postup pro daný parametr specifikací a tento postup nebyl přidán prostřednictvím oznámení IA/IA(IN).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu analytické metodiky, souhrnu validačních údajů a (případně) revidovaných specifikací pro nečistoty.
2. Výsledky srovnávací validace nebo, je-li to odůvodněné, výsledky srovnávací analýzy ukazující, že současná zkouška a navrhovaná zkouška jsou rovnocenné. Tento požadavek neplatí v případě přidání nového zkušební postupu.

B.II.c.3 Změna zdroje pomocné látky nebo činidla s rizikem TSE	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Nahrazení materiálu s rizikem TSE rostlinným nebo syntetickým materiálem			
1. U pomocných látek nebo činidel nepoužívaných při výrobě biologické/imunologické účinné látky ani v biologickém/imunologickém léčivém přípravku	1	1	IA
2. U pomocných látek nebo činidel používaných při výrobě biologické/imunologické účinné látky nebo v biologickém/imunologickém léčivém přípravku		1, 2	IB
b) Změna nebo zavedení materiálu s rizikem TSE nebo nahrazení materiálu s rizikem TSE, na který se nevztahuje TSE certifikát shody, jiným materiálem s rizikem TSE			II

Podmínky

1. Specifikace pomocné látky a konečného přípravku při propuštění a na konci doby použitelnosti se nemění.

Dokumentace

1. Prohlášení výrobce nebo držitele rozhodnutí o registraci materiálu, že je materiál čistě rostlinného nebo syntetického původu.
2. Studie ekvivalence daných materiálů, vlivu na výrobu konečného materiálu a vlivu na chování konečného přípravku (např. disoluční vlastnosti).

B.II.c.4 Změna syntézy nebo extrakce nelékopisné pomocné látky (pokud je popsána v registrační dokumentaci)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malá změna syntézy nebo extrakce nelékopisné pomocné látky	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
b) Změna má vliv na specifikace nebo dochází ke změně fyzikálně-chemických vlastností pomocné látky, která může ovlivnit jakost konečného přípravku			II
c) Pomocná látka je biologickou/imunologickou látkou			II

Podmínky

1. Způsob syntézy a specifikace jsou totožné a nedochází ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot (s výjimkou reziduálních rozpouštědel za předpokladu, že jsou kontrolována v souladu s limity (V)ICH)) ani fyzikálně-chemických vlastností.
2. Adjuvans jsou vyloučena.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Údaje o analýze šarže (v podobě srovnávací tabulky) týkající se alespoň dvou šarží (v minimálním pilotním rozsahu) pomocné látky vyrobené starým a novým výrobním postupem.
3. Pokud je třeba, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, které se týkají alespoň dvou šarží (v minimálním pilotním rozsahu). U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
4. Kopie schválených a (případných) nových specifikací pomocné látky.

B.II.d *Kontrola konečného přípravku*

B.II.d.1 Změna parametrů a/nebo limitů specifikací u konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů specifikací	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Zpřísnění limitů specifikací u léčivých přípravků, které podléhají úřednímu propouštění šarží	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
c) Přidání nového parametru do specifikace spolu s jeho odpovídající zkušební metodou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
d) Vypuštění nevýznamného parametru specifikací (např. vypuštění zastaralého parametru)	1, 2	1, 2, 6	IA
e) Změna mimo rozsah schválených limitů specifikací			II
f) Vypuštění parametru specifikací, které může mít významný vliv na celkovou jakost konečného přípravku			II
g) Přidání nebo nahrazení parametru specifikací v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí (netýká se biologického či imunologického přípravku)		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Podmínky

1. Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II).
2. Změna není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, např. novou nekvalifikovanou nečistotou; změnou celkových limitů nečistot.
3. Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
4. Zkušební postup se nemění nebo jsou jeho změny jen malé.
5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
6. Zkušební metoda není biologickou/imunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla pro biologickou účinnou látku.
7. Změna se netýká genotoxické nečistoty.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.
3. Údaje o každé nové analytické metodě a v příslušných případech také validační údaje.

4. Údaje o analýze šarže týkající se dvou výrobních šarží (tří výrobních šarží u biopreparátů, není-li odůvodněn jiný počet) konečného přípravku a vztahující se na všechny parametry specifikací.
5. Pokud je třeba, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, které se týkají alespoň jedné pilotní šarže odpovídající stávající a navrhované specifikaci. U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.
6. Odůvodnění/posouzení rizik, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
7. Odůvodnění nového parametru specifikací a příslušných limitů.

B.II.d.2 Změna zkušební postupu pro konečný přípravek	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malé změny schváleného zkušební postupu	1, 2, 3, 4	1,2	IA
b) Vpuštění zkušební postupu, je-li již povolena alternativní metoda	4	1	IA
c) Nahrazení biologické/imunologické/imunochemické zkušební metody nebo metody využívající biologického činidla			II
d) Jiné změny zkušební postupu (včetně nahrazení nebo přidání)		1, 2	IB

Podmínky

1. Byly provedeny odpovídající validační studie v souladu s příslušnými pokyny a z jejich výsledků vyplývá, že aktualizovaný zkušební postup je alespoň rovnocenný předešlému.
2. Nedošlo k žádným změnám celkových limitů nečistot; nejsou zjištěny žádné nové nekvalifikované nečistoty.
3. Metoda analýzy by měla zůstat stejná (např. změna délky nebo teploty kolony, ale nikoli jiný typ kolony nebo metody).
4. Zkušební metoda není biologickou/imunologickou/imunochemickou metodou ani metodou využívající biologického činidla (toto nezahrnuje standardní lékopisné mikrobiologické metody).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu analytické metodiky, souhrnu validačních údajů a (případně) revidovaných specifikací pro nečistoty.
2. Výsledky srovnávací validace nebo, je-li to odůvodněné, výsledky srovnávací analýzy ukazující, že současná zkouška a navrhovaná zkouška jsou rovnocenné. Tento požadavek neplatí v případě přidání nového zkušební postupu.

B.II.d.3 Změny související se zavedením propouštění v reálném čase nebo parametrického propouštění při výrobě konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II

Dokumentace

B.II.e. Systém uzavření obalu

B.II.e.1 Změna vnitřního obalu konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Kvalitativní a kvantitativní složení			
1. Pevné lékové formy	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA
2. Polotuhé a nesterilní tekuté lékové formy		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilní léčivé přípravky a biologické/imunologické léčivé přípravky			II
4. Změna se týká balení s horšími ochrannými vlastnostmi a jsou s ní spojeny změny podmínek skladování a/nebo zkrácení doby použitelnosti			II

b) Druh obalu			
1. Pevné, polotuhé a nesterilní tekuté lékové formy		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilní léčivé přípravky a biologické/ imunologické léčivé přípravky			II

Podmínky

- Změna se týká pouze stejného druhu obalu/balení (např. blistr se nahrazuje jiným blistrem).
- Navrhovaný obalový materiál musí být alespoň rovnocenný schválenému materiálu, pokud jde o jeho důležité vlastnosti.
- Byly zahájeny příslušné studie stability za podmínek ICH, byly posouzeny příslušné parametry stability alespoň u dvou šarží pilotního nebo výrobního rozsahu a žadatel má v době zavedení změny k dispozici uspokojivé údaje o stabilitě za dobu alespoň tří měsíců. Údaje o stabilitě za tři měsíce však nemusí být ještě k dispozici, jestliže je navrhovaný obal odolnější než stávající obal, např. jde o blistr o větší tloušťce. Uvedené studie musí být dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), budou-li mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.

Dokumentace

- Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), případně včetně revidovaných informací o přípravku.
- Příslušné údaje o novém obalu (srovnávací údaje o propustnosti např. pro O₂, CO₂ a vlhkost).
- V příslušných případech je třeba předložit důkaz, že nedochází k žádné interakci mezi obsahem a obalovým materiálem (např. žádná migrace složek navrhovaného materiálu do obsahu a žádná ztráta složek přípravku do obalu), včetně potvrzení skutečnosti, že materiál vyhovuje příslušným lékopisným požadavkům nebo právním předpisům Unie o plastových materiálech a předmětech přicházejících do styku s potravinami.
- Prohlášení, že byly zahájeny požadované studie stability za podmínek ICH (s uvedením dotýcných čísel šarží), a pokud to má význam, že měl žadatel v době zavedení změny k dispozici požadované minimální uspokojivé údaje o stabilitě a že z dostupných údajů nevyplýval žádný problém. Rovněž je třeba poskytnout záruku, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), budou-li mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.
- Výsledky studií stability, které byly provedeny za podmínek ICH pro příslušné parametry stability alespoň u dvou šarží pilotního nebo výrobního rozsahu za období přinejmenším 3 měsíců. Poskytne se rovněž záruka, že tyto studie budou dokončeny a údaje budou okamžitě předloženy příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), budou-li mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.
- V případě potřeby srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací vnitřního obalu.
- Pokud je třeba, vzorky nového obalu/uzávěru (viz pokyny pro žadatele (NTA), Požadavky na vzorky v členských státech/EMA).

Poznámka: Pokud jde o změnu B.II.e.1 písm. b), žadatelům se připomíná, že u každé změny, jejímž výsledkem je „nová léková forma“, se vyžaduje podání žádosti o rozšíření.

B.II.e.2 Změna parametrů a/nebo limitů specifikací u vnitřního obalu konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů specifikací	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Přidání nového parametru do specifikace spolu s jeho odpovídající zkušební metodou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Vypuštění nevýznamného parametru specifikací (např. vypuštění zastaralého parametru)	1, 2	1, 2, 5	IA
d) Přidání nebo nahrazení parametru specifikací v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí		1, 2, 3, 4, 6	IB

Podmínky

- Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II).
- Změna není zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby.
- Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
- Zkušební postup se nemění nebo jsou jeho změny jen malé.

5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.
3. Údaje o každé nové analytické metodě a v příslušných případech také validační údaje.
4. Údaje o analýze šarže týkající se dvou šarží vnitřního obalu a vztahující se na všechny parametry specifikací.
5. Odůvodnění/posouzení rizik, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
6. Odůvodnění nového parametru specifikací a příslušných limitů.

B.II.e.3 Změna zkušební postupu pro vnitřní obal konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malé změny schváleného zkušební postupu	1, 2, 3	1, 2	IA
b) Jiné změny zkušební postupu (včetně nahrazení nebo přidání)	1, 3, 4	1, 2	IA
c) Vpuštění zkušební postupu, je-li již povolen alternativní zkušební postup	5	1	IA

Podmínky

1. Byly provedeny odpovídající validační studie v souladu s příslušnými pokyny a z výsledků validačních studií vyplývá, že aktualizovaný zkušební postup je alespoň rovnocenný předešlému.
2. Metoda analýzy by měla zůstat stejná (např. změna délky nebo teploty kolony, ale nikoli jiný typ kolony nebo metody).
3. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
4. Účinná látka/konečný přípravek nemají biologickou/imunologickou povahu.
5. Je již povolen alternativní zkušební postup pro daný parametr specifikací a tento postup nebyl přidán prostřednictvím oznámení IA/IA(IN).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu analytické metodiky a souhrnu validačních údajů.
2. Výsledky srovnávací validace nebo, je-li to odůvodněné, výsledky srovnávací analýzy ukazující, že současná zkouška a navrhovaná zkouška jsou rovnocenné. Tento požadavek neplatí v případě přidání nového zkušební postupu.

B.II.e.4 Změna tvaru nebo rozměrů obalu nebo uzávěru (vnitřní obal)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Nesterilní léčivé přípravky	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
b) Změna tvaru nebo rozměrů se týká základní složky obalového materiálu, která může mít významný vliv na podání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku			II
c) Sterilní léčivé přípravky		1, 2, 3, 4	IB

Podmínky

1. Žádná změna kvalitativního ani kvantitativního složení obalu.
2. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje podání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku.
3. V případě změny volného prostoru nad přípravkem nebo změny poměru povrchu k objemu byly zahájeny studie stability v souladu s příslušnými pokyny, byly posouzeny příslušné parametry stability alespoň u dvou šarží pilotního rozsahu (tří u biologických/immunologických léčivých přípravků) nebo výrobního rozsahu a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce (šest měsíců u biologických/immunologických léčivých přípravků). Poskytne se záruka, že uvedené studie budou dokončeny a že údaje budou okamžitě předloženy příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), budou-li mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu, podrobného nákresu a složení materiálu obalu nebo uzávěru a případně včetně revidovaných informací o přípravku.
2. Případně vzorky nového obalu/uzávěru (viz Pokyny pro žadatele (NTA), Požadavky na vzorky v členských státech).
3. V případě sterilních přípravků sterilizovaných v konečném obalu byly provedeny revalidační studie. Případně by měla být uvedena čísla šarží použitých v revalidačních studiích.
4. V případě změny volného prostoru nad přípravkem nebo změny poměru povrchu k objemu prohlášení, že byly zahájeny požadované studie stability za podmínek ICH (s uvedením příslušných čísel šarží), že žadatel měl k dispozici požadované minimální uspokojivé údaje o stabilitě v době zavedení změny (u oznámení typu IA) nebo v době podání oznámení (u oznámení typu IB) a že z dostupných údajů nevyplýval žádný problém. Rovněž je třeba poskytnout záruku, že uvedené studie budou dokončeny a údaje se okamžitě předloží příslušným orgánům (spolu s návrhem opatření), budou-li mimo rozsah specifikací nebo potenciálně mimo rozsah specifikací na konci schválené doby použitelnosti.

B.II.e.5 Změna velikosti balení konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Změna počtu jednotek (např. tablet, ampulí atd.) v balení			
1. Změna v rozsahu velikosti balení schválené v současné době	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Změna mimo rozsah velikosti balení schválené v současné době		1, 2, 3	IB
b) Vypuštění velikosti (velikostí) balení	3	1, 2	IA
c) Změna hmotnosti či objemu náplně u sterilních vícedávkových (nebo jednodávkových pro částečné použití) parenterálních léčivých přípravků a biologických/immunologických vícedávkových parenterálních léčivých přípravků			II
d) Změna hmotnosti či objemu náplně u neparenterálních vícedávkových přípravků (nebo jednodávkových pro částečné použití)		1, 2, 3	IB

Podmínky

1. Nová velikost balení by měla být v souladu s dávkováním a délkou léčby schválenými v souhrnu údajů o přípravku.
2. Materiál vnitřního obalu zůstává stejný.
3. Zbylé aspekty úpravy (úprav) přípravku musí odpovídat pokynům k dávkování a délce léčby uvedeným v souhrnu údajů o přípravku.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), případně včetně revidovaných informací o přípravku.
2. Odůvodnění nových/zbývajících velikostí balení, z něhož vyplývá, že nové/zbývajících velikostí jsou v souladu s režimem dávkování a délkou užívání schválenými v souhrnu údajů o přípravku.
3. Prohlášení, že u přípravků, u nichž by mohly být ovlivněny parametry stability, budou provedeny studie stability v souladu s příslušnými pokyny. Údaje (včetně návrhu opatření) je třeba ohlásit pouze v případě, že jsou mimo rozsah specifikací.

Poznámka: Pokud jde změnu B.II.e.5 písm. c) a d) žadatelům se připomíná, že u každé změny „síly“ léčivého přípravku se vyžaduje podání žádosti o rozšíření.

B.II.e.6 Změna jakékoli složky materiálu (vnitřního obalu, která není v kontaktu s konečným přípravkem (např. barva odklápecích uzávěrů, barevné kódovací kroužky na ampulích, změna krytu jehly (použití jiného plastu))	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Změna ovlivňující informace o přípravku	1	1	IA _{IN}
b) Změna neovlivňující informace o přípravku	1	1	IA

Podmínky

1. Změna se netýká složky obalového materiálu, která ovlivňuje podání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), případně včetně revidovaných informací o přípravku.

B.II.e.7 Změna dodavatele složek nebo zdravotnických prostředků, které jsou součástí balení (pokud jsou uvedeny v registrační dokumentaci)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Vypuštění dodavatele	1	1	IA
b) Nahrazení nebo přidání dodavatele	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
c) Jakákoli změna dodavatelů pomůcek pro aplikaci inhalátorů odměřených dávek			II

Podmínky

1. Nedochozí k vypuštění složky ani zdravotnického prostředku, které jsou součástí balení.
2. Kvalitativní a kvantitativní složení složek/zdravotnického prostředku, které jsou součástí balení, a specifikace návrhu se nemění.
3. Specifikace a metoda kontroly jakosti jsou alespoň rovnocenné.
4. Přichází-li to v úvahu, metoda a podmínky sterilizace se nemění.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. U zdravotnických prostředků pro humánní léčivé přípravky doklad o označení CE.
3. Případně srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.

B.II.f Stabilita

B.II.f.1 Změna doby použitelnosti nebo podmínek skladování konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zkrácení doby použitelnosti konečného přípravku			
1. V prodejním balení	1	1, 2, 3	IA _{IN}
2. Po prvním otevření	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Po naředění nebo rekonstituci	1	1, 2, 3	IA _{IN}
b) Prodloužení doby použitelnosti konečného přípravku			
1. V prodejním balení (doloženo údaji v reálném čase)		1, 2, 3	IB
2. Po prvním otevření (doloženo údaji v reálném čase)		1, 2, 3	IB
3. Po naředění nebo rekonstituci (doloženo údaji v reálném čase)		1, 2, 3	IB
4. Prodloužení doby použitelnosti na základě extrapolace údajů o stabilitě nikoli podle pokynů ICH (*)			II
5. Prodloužení doby skladování biologického/ imunologického léčivého přípravku v souladu se schváleným protokolem o stabilitě		1, 2, 3	IB
c) Změna podmínek skladování biologických léčivých přípravků, pokud studie stability nebyly provedeny v souladu se schváleným protokolem o stabilitě			II
d) Změna podmínek skladování konečného přípravku nebo naředěného/rekonstituovaného přípravku		1, 2, 3	IB

Podmínky

1. Změna by neměla být zapříčiněna neočekávanými událostmi, které nastaly během výroby, ani znepokojením ohledně stability.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků). Musí zahrnovat výsledky odpovídajících studií stability v reálném čase (pro celou dobu použitelnosti) provedených v souladu s příslušnými pokyny ke stabilitě alespoň u dvou šarží pilotního rozsahu¹ konečného přípravku v registrovaném obalovém materiálu a/nebo po prvním otevření, případně rekonstituci. Má-li to význam, je třeba uvést výsledky příslušných mikrobiologických zkoušek.

¹Šarže pilotního rozsahu jsou přijatelné spolu se závazkem ověřit dobu použitelnosti na šaržích výrobního rozsahu.

2. Revidované informace o přípravku.
3. Kopie schválené specifikace pro konec doby použitelnosti konečného přípravku a případně specifikace pro dobu po naředění/rekonstituci nebo po prvním otevření.

(*) *Poznámka:* Extrapolace se netýká biologických/immunologických léčivých přípravků.

B.II.g Rozsah hodnot parametru (design space)

B.II.g.1 Zavedení nového nebo rozšíření schváleného rozsahu hodnot parametru (design space) pro konečný přípravek s výjimkou biopreparátů, které se týká:	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Jedné nebo několika jednotkových operací v procesu výroby konečného přípravku včetně výsledných kontrol a/nebo zkušebních postupů používaných v průběhu výrobního procesu		1, 2, 3	II
b) Zkušebních postupů pro pomocné látky/meziprodukty a/nebo konečný přípravek		1, 2, 3	II

Dokumentace

1. Výsledky studií vývoje přípravku a procesu (v příslušných případech včetně posouzení rizik a multivaričních studií), jež prokazují, že bylo dosaženo systematického porozumění mechanismu vlastností materiálu a parametrů procesu ve vztahu ke kritickým atributům jakosti konečného přípravku.
2. Popis rozsahu hodnot parametru ve formě tabulky, včetně proměnných (vlastnosti materiálu, případně parametry procesu) a jejich navrhovaných rozsahů.
3. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).

B.II.g.2 Zavedení protokolu řízení změn po schválení v souvislosti s konečným přípravkem	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1, 2	II

Dokumentace

1. Podrobný popis navrhované změny.
2. Protokol řízení změn, který se týká konečného přípravku.

B.II.g.3 Vypuštění schváleného protokolu řízení změn, který se týká konečného přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1	IA _{IN}

Podmínky

1. Vypuštění schváleného protokolu řízení změn, který se týká konečného přípravku, není důsledkem neočekávaných událostí nebo výsledků mimo specifikace během provádění změn popsanych v protokolu.

Dokumentace

1. Odůvodnění navrhovaného vypuštění.

B.III CERTIFIKÁT SHODY S EVROPSKÝM LÉKOPISEM/TSE/MONOGRAFIE

B.III.1 Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem:	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
pro účinnou látku pro výchozí surovinu/čínidlo/meziprodukt používané ve výrobním procesu účinné látky pro pomocnou látku			
a) Evropský lékopisný certifikát shody s příslušnou monografií Evropského lékopisu			
1. Nový certifikát od již schváleného výrobce	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Aktualizovaný certifikát od již schváleného výrobce	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nový certifikát od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
b) Evropský lékopisný TSE certifikát shody pro účinnou látku/výchozí surovinu/čínidlo/meziprodukt/pomocnou látku			
1. Nový certifikát pro účinnou látku od nového nebo již schváleného výrobce	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA_{IN}
2. Nový certifikát pro výchozí surovinu/čínidlo/meziprodukt/pomocnou látku od nového nebo již schváleného výrobce	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Aktualizovaný certifikát od již schváleného výrobce	7	1, 2, 3, 4, 5	IA

Podmínky

1. Specifikace konečného přípravku při propuštění a na konci doby použitelnosti se nemění.
2. Nemění se (s výjimkou zpřísnění) dodatečné (vzhledem k Evropskému lékopisu) specifikace pro nečistoty (s výjimkou reziduálních rozpouštědel za předpokladu, že jsou v souladu s ICH/VICH), případně ani požadavky specifické pro daný přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfní forma).
3. Výrobní proces účinné látky, výchozí suroviny/čínidla/meziproduktu nezahrnuje použití materiálů lidského nebo živočišného původu, u nichž se vyžaduje posouzení údajů o virové bezpečnosti.
4. Pouze v případě účinné látky – bude zkoušena bezprostředně před použitím, jestliže v certifikátu shody s Evropským lékopisem není uvedena žádná doba reatestace nebo jestliže údaje na podporu doby reatestace nejsou uvedeny již v registrační dokumentaci.
5. Účinná látka/výchozí surovina/čínidlo/meziprodukt/pomocná látka není sterilní.
6. Látka není obsažena ve veterinárním léčivém přípravku, který je určen pro použití u druhů zvířat vnímavých k TSE.
7. U veterinárních léčivých přípravků: Nedošlo ke změně zdroje materiálu.
8. U rostlinných účinných látek: Způsob výroby, fyzikální forma, extrakční rozpouštědlo a poměr droga/výtažek (DER) by měly zůstat stejné.

Dokumentace

1. Kopie současného (aktualizovaného) certifikátu shody s Evropským lékopisem.
2. V případě přidání místa výroby by měl formulář žádosti o změnu obsahovat jasný popis „stávajících“ a „navrhovaných“ výrobců uvedených v oddílu 2.5 formuláře žádosti (části IA).
3. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD)).

4. Má-li to význam, dokument s informacemi o všech materiálech spadajících do působnosti *Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu agens zvířecí spongiformní encefalopatie prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků*, včetně těch, které se používají při výrobě účinné látky/pomocné látky. U každého takového materiálu je třeba uvést tyto informace: název výrobce, živočišný druh a tkáň, kterých je materiál derivátem, země původu zdrojových zvířat a použití materiálu.

V případě centralizovaného postupu je tyto informace třeba uvést v aktualizované TSE tabulce A (a má-li to význam, také v tabulce B).

5. U účinné látky – prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti, který účinnou látku používá jako výchozí surovinu, a prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti jako subjekt odpovědný za propouštění šarží. Tato prohlášení by měla uvádět, že výrobci účinné látky uvedení v žádosti při své činnosti dodržují podrobné pokyny pro správnou výrobní praxi pro výchozí suroviny. Za určitých okolností může být přijatelné jedno prohlášení – viz poznámka u změny B.II.b.1. U výroby meziproduktů je prohlášení kvalifikované osoby rovněž nutné. Pokud však jde o aktualizace certifikátů pro účinné látky a meziprodukty, vyžaduje se prohlášení kvalifikované osoby pouze v případě, že ve srovnání s dříve registrovanou verzí certifikátu dochází ke změně skutečně uvedených výrobních míst.

B.III.2 Změna za účelem shody s Evropským lékopisem nebo s národním lékopisem členského státu	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Změna specifikace (specifikací) látky, která dříve nebyla uvedena v lékopise, tak aby byla v souladu s Evropským lékopisem nebo s národním lékopisem členského státu			
1. Účinná látka	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Pomocná látka/výchozí surovina účinné látky	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
b) Změna za účelem shody s aktualizací příslušné monografie Evropského lékopisu nebo národního lékopisu členského státu	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
c) Změna specifikací, které jsou v souladu s národním lékopisem členského státu, tak aby byly v souladu s Evropským lékopisem	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Podmínky

- Změna se provádí výhradně za účelem dosažení souladu s lékopisem.
- Dodatečné specifikace lékopisu pro specifické vlastnosti přípravku se nemění (např. profily velikosti částic, polymerní forma, biologické zkoušky nebo agregáty).
- Nedochází k významným změnám kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot s výjimkou zpřísnění specifikací.
- Nevyžaduje se dodatečná validace nové nebo změněné lékopisné metody.
- U rostlinných účinných látek: Způsob výroby, fyzikální forma, extrakční rozpouštědlo a poměr droga/výtažek (DER) by měly zůstat stejné.

Dokumentace

- Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
- Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.
- Údaje o analýze šarže týkající se dvou výrobních šarží příslušné látky a vztahující se na všechny zkoušky v nové specifikaci.
- Údaje prokazující vhodnost monografie pro kontrolu dané látky, např. srovnání potenciálních nečistot s poznámkou o transparentnosti v monografii.
- Pokud je třeba, údaje o analýze šarže (ve formě srovnávací tabulky) týkající se dvou výrobních šarží konečného přípravku obsahujícího látku odpovídající stávající a navrhované specifikaci a v případě potřeby rovněž srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, které se týkají alespoň jedné pilotní šarže. U rostlinných léčivých přípravků mohou být přijatelné srovnávací údaje o rozpadu.

Poznámka: Aktualizaci monografie Evropského lékopisu nebo národního lékopisu členského státu není třeba oznamovat příslušným orgánům v případě, že je shody s aktualizovanou monografií dosaženo do šesti měsíců od jejího zveřejnění a registrační dokumentace registrovaného léčivého přípravku obsahuje odkaz na „současné vydání“.

B.IV ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY

B.IV.1 Změna odměrného zařízení nebo aplikátoru	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Přidání nebo nahrazení zdravotnického prostředku, který není nedílnou součástí vnitřního obalu			
1. Zdravotnický prostředek s označením CE	1, 2, 3	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Zdravotnický prostředek bez označení CE pouze pro veterinární přípravky		1, 3, 4	IB
3. Pomůcka pro aplikaci inhalátorů odměrných dávek			II
b) Vypuštění zdravotnického prostředku	4, 5	1, 5	IA _{IN}
c) Přidání nebo nahrazení zdravotnického prostředku, který je nedílnou součástí vnitřního obalu			II

Podmínky

1. Navrhované odměrné zařízení musí umožňovat přesné podání požadované dávky dotčeného přípravku v souladu se schváleným dávkováním. Měly by být k dispozici výsledky příslušných studií.
2. Nový zdravotnický prostředek je kompatibilní s léčivým přípravkem.
3. Změna by neměla vést k významným změnám informací o přípravku.
4. Léčivý přípravek je nadále možné přesně podávat.
5. U veterinárních léčivých přípravků není zdravotnický prostředek zásadní pro bezpečnost osoby podávající přípravek.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu, podrobného nákresu a složení materiálu zdravotnického prostředku, případně včetně dodavatele a popřípadě také včetně revidovaných informací o přípravku.
2. Doklad o označení CE.
3. Údaje prokazující správnost, přesnost a kompatibilitu daného zdravotnického prostředku.
4. Případně vzorky nového zdravotnického prostředku (viz pokyny pro žadatele (NTA), Požadavky na vzorky v členských státech).
5. Odůvodnění vypuštění zdravotnického prostředku.

Poznámka: Pokud jde o změnu B.IV.1 písm. c), žadatelům se připomíná, že u každé změny, jejímž výsledkem je „nová léková forma“, se vyžaduje podání žádosti o rozšíření.

B.IV.2 Změna parametrů a/nebo limitů specifikací odměrného zařízení nebo aplikátoru pro veterinární léčivé přípravky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Zpřísnění limitů specifikací	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) Přidání nového parametru do specifikace spolu s jeho odpovídající zkušební metodou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
c) Rozšíření schválených limitů specifikací, které má významný vliv na celkovou jakost zdravotnického prostředku			II
d) Vypuštění parametru specifikací, které má významný vliv na celkovou jakost zdravotnického prostředku			II
e) Přidání parametru specifikací v důsledku problému s bezpečností nebo jakostí		1, 2, 3, 4, 6	IB
f) Vypuštění nevýznamného parametru specifikací (např. vypuštění zastaralého parametru)		1, 2, 5	IA

Podmínky

1. Změna není důsledkem závazku vyplývajícího z předchozích hodnocení za účelem přezkoumání limitů specifikací (provedených např. během postupu vyřizování žádosti o registraci nebo postupu pro změnu typu II).
2. Změna by neměla být důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.

3. Každá změna by měla být v rozsahu v současnosti schválených limitů.
4. Zkušební postup se nemění.
5. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
2. Srovnávací tabulka stávajících a navrhovaných specifikací.
3. Údaje o každé nové analytické metodě a souhrn validačních údajů.
4. Údaje o analýze šarže týkající se dvou výrobních šarží a vztahující se na všechny zkoušky v nové specifikaci.
5. Odůvodnění/posouzení rizik, z něhož vyplývá, že je daný parametr nevýznamný.
6. Odůvodnění nového parametru specifikací a příslušných limitů.

B.IV.3 Změna zkušební metody odměrného zařízení nebo aplikátoru pro veterinární léčivé přípravky	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Malá změna schváleného zkušební postupu	1, 2	1, 2	IA
b) Jiné změny zkušební postupu (včetně nahrazení nebo přidání)	1, 3	1, 2	IA
c) Vpuštění zkušební postupu, je-li již povolen alternativní zkušební postup	4	1	IA

Podmínky

1. Byly provedeny odpovídající validační studie v souladu s příslušnými pokyny a z jejich výsledků vyplývá, že aktualizovaný zkušební postup je alespoň rovnocenný předešlému.
2. Metoda analýzy by měla zůstat stejná.
3. Žádná nová zkušební metoda se netýká nové nestandardní techniky ani standardní techniky používané novým způsobem.
4. Je již povolen alternativní zkušební postup pro daný parametr specifikací a tento postup nebyl přidán prostřednictvím oznámení IA/IA(IN).

Dokumentace

1. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků), včetně popisu analytické metodiky a souhrnu validačních údajů.
2. Výsledky srovnávací validace nebo, je-li to odůvodněné, výsledky srovnávací analýzy ukazující, že současná zkouška a navrhovaná zkouška jsou rovnocenné. Tento požadavek neplatí v případě přidání nového zkušební postupu.

B.V. ZMĚNY REGISTRACE, KTERÉ VYPLÝVAJÍ Z JINÝCH REGULAČNÍCH POSTUPŮ**B.V.a PMF/VAMF**

B.V.a.1 Zařazení nového, aktualizovaného nebo pozměněného základního dokumentu o plazmě (PMF) do registrační dokumentace léčivého přípravku (postup 2. kroku pro PMF)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) První zařazení nového základního dokumentu o plazmě, které má vliv na vlastnosti konečného přípravku			II
b) První zařazení nového základního dokumentu o plazmě, které nemá vliv na vlastnosti konečného přípravku		1, 2, 3, 4	IB
c) Zařazení aktualizovaného/pozměněného základního dokumentu o plazmě, pokud změny mají vliv na vlastnosti konečného přípravku		1, 2, 3, 4	IB
d) Zařazení aktualizovaného/pozměněného základního dokumentu o plazmě, pokud změny nemají vliv na vlastnosti konečného přípravku	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Podmínky

1. Pro aktualizovaný nebo pozměněný základní dokument o plazmě byl udělen certifikát shody s právními předpisy Unie v souladu s přílohou I směrnice 2001/83/ES.

Dokumentace

1. Prohlášení, že certifikát PMF a zpráva o hodnocení jsou plně použitelné pro registrovaný přípravek, že držitel PMF poskytl certifikát PMF, zprávu o hodnocení a dokumentaci PMF držiteli rozhodnutí o registraci (pokud není totožný s držitelem PMF) a že tento certifikát PMF a zpráva o hodnocení nahrazují předešlou dokumentaci PMF pro danou registraci.
2. Certifikát PMF a zpráva o hodnocení.
3. Prohlášení experta popisující všechny změny zavedené prostřednictvím certifikovaného PMF a hodnotící jejich možný dopad na konečné přípravky, včetně posouzení rizik specifických pro daný přípravek.
4. Ve formuláři žádosti o změnu by měl být jasně popsán „stávající“ a „navrhovaný“ certifikát PMF agentury EMEA (číselný kód) v registrační dokumentaci. Případně by měly být ve formuláři žádosti o změnu také jasně vyjmenovány všechny další PMF, na které léčivý přípravek odkazuje, i když nejsou předmětem dané žádosti.

B.V.a.2 Zařazení nového, aktualizovaného nebo pozměněného základního dokumentu o antigenu vakcíny (VAMF) do registrační dokumentace léčivého přípravku (postup 2. kroku pro VAMF)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) První zařazení nového základního dokumentu o antigenu vakcíny			II
b) Zařazení aktualizovaného/pozměněného základního dokumentu o antigenu vakcíny, pokud změny mají vliv na vlastnosti konečného přípravku		1, 2, 3, 4	IB
c) Zařazení aktualizovaného/pozměněného základního dokumentu o antigenu vakcíny, pokud změny nemají vliv na vlastnosti konečného přípravku	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Podmínky

1. Pro aktualizovaný nebo pozměněný základní dokument o antigenu vakcíny byl udělen certifikát shody s právními předpisy Unie v souladu s přílohou I směrnice 2001/83/ES.

Dokumentace

1. Prohlášení, že certifikát VAMF a zpráva o hodnocení jsou plně použitelné pro registrovaný přípravek, že držitel VAMF předložil certifikát VAMF, zprávu o hodnocení a dokumentaci VAMF držiteli rozhodnutí o registraci (pokud není totožný s držitelem VAMF) a že tento certifikát VAMF a zpráva o hodnocení nahrazují předešlou dokumentaci VAMF pro danou registraci.
2. Certifikát VAMF a zpráva o hodnocení.
3. Prohlášení experta popisující všechny změny zavedené prostřednictvím certifikovaného VAMF a hodnotící jejich možný dopad na konečné přípravky, včetně posouzení rizik specifických pro daný přípravek.
4. Ve formuláři žádosti o změnu by měl být jasně popsán „stávající“ a „navrhovaný“ certifikát VAMF agentury EMEA (číselný kód) v registrační dokumentaci. Případně by měly být ve formuláři žádosti o změnu také jasně vyjmenovány všechny další VAMF, na které léčivý přípravek odkazuje, i když nejsou předmětem dané žádosti.

B.V.b Postoupení

B.V.b.1 Aktualizace dokumentace týkající se jakosti po přijetí rozhodnutí Komise na základě postupu podle článku 30 nebo 31 směrnice 2001/83/ES nebo článku 34 nebo 35 směrnice 2001/82/ES (postup postoupení záležitosti)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Změnou se provádí výsledek postoupení (*)		1	IA _{IN}
b) Harmonizace dokumentace týkající se jakosti nebyla součástí postoupení a cílem aktualizace je harmonizaci provést			II

Dokumentace

1. Připojí se k průvodnímu dopisu žádosti o změnu: odkaz na dotčené rozhodnutí Komise.

(*) *Poznámka:* Týká se případů, kdy držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci musí učinit kroky umožňující členským státům dosáhnout souladu s rozhodnutím Komise do 30 dní po jeho oznámení v souladu s čl. 34 odst. 3 směrnice 2001/83/ES a čl. 38 odst. 3 směrnice 2001/82/ES.

B.V.c Protokol řízení změn

B.V.c.1 Aktualizace dokumentace týkající se jakosti za účelem provedení změn požadovaných agenturou EMEA/příslušným vnitrostátním orgánem na základě posouzení protokolu řízení změn	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Provedení změny nevyžaduje další podpůrné údaje	1	1, 2, 4	IA _{IN}
b) Provedení změny vyžaduje další podpůrné údaje		1, 2, 3, 4	IB
c) Provedení změny u biologického/ imunologického léčivého přípravku		1, 2, 3, 4, 5	IB

Podmínky

1. Navrhovaná změna byla provedena plně v souladu se schváleným protokolem řízení změn, který vyžaduje, aby byla okamžitě po provedení oznámena.

Dokumentace

1. Odkaz na schválený protokol řízení změn.
2. Prohlášení, že je změna v souladu se schváleným řízením změn a že výsledky studií splňují kritéria přijatelnosti stanovená v protokolu. Dále prohlášení, že se nevyžaduje posouzení srovnatelnosti biologických/imunologických léčivých přípravků.
3. Výsledky studií provedených v souladu se schváleným protokolem řízení změn.
4. Změna příslušného oddílu (příslušných oddílů) registrační dokumentace (předložená ve formátu společného technického dokumentu EU (EU-CTD), případně ve formátu podle svazku 6B, pokyny pro žadatele (NTA), u veterinárních přípravků).
5. Kopie schválených specifikací účinné látky nebo konečného přípravku.

C. ZMĚNY BEZPEČNOSTI, ÚČINNOSTI, FARMAKOVIGILANCE**C.I HUMÁNNÍ A VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

C.I.1 Změna souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace na základě postupu podle článku 30 nebo 31 směrnice 2001/83/ES nebo článku 34 nebo 35 směrnice 2001/82/ES (postup postoupení záležitosti)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Na léčivý přípravek se vztahuje stanovený rozsah postoupení (*)		1, 2, 3	IA _{IN}
b) Na léčivý přípravek se nevztahuje stanovený rozsah postoupení, ale změna provádí výsledek postoupení a držitel rozhodnutí o registraci nepředkládá žádné nové dodatečné údaje		1, 2, 3	IB
c) Na léčivý přípravek se nevztahuje stanovený rozsah postoupení, ale změna provádí výsledek postoupení a držitel rozhodnutí o registraci předkládá nové dodatečné údaje		1, 3	II

Dokumentace

1. Připojí se k průvodnímu dopisu žádosti o změnu: odkaz na dotčené rozhodnutí Komise a v příloze souhrn údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalová informace.

2. Prohlášení, že navrhovaný souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou v příslušných oddílech totožné s těmi, které jsou obsaženy v příloze rozhodnutí Komise o postupu postoupení záležitosti pro referenční léčivý přípravek.
3. Revidované informace o přípravku.

(*) *Poznámka:* Týká se případů, kdy držitel (držitelé) rozhodnutí o registraci musí učinit kroky umožňující členským státům dosáhnout souladu s rozhodnutím Komise do 30 dní po jeho oznámení v souladu s čl. 34 odst. 3 směrnice 2001/83/ES a čl. 38 odst. 3 směrnice 2001/82/ES.

C.I.2 Změna souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu nebo příbalové informace generického/hybridního/biologicky obdobného léčivého přípravku na základě posouzení stejné změny u referenčního přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Provedení změn, u nichž držitel rozhodnutí o registraci nepředkládá žádné nové dodatečné údaje		1, 2	IB
b) Provedení změn, které je třeba dále podložit novými dodatečnými údaji, jež předkládá držitel rozhodnutí o registraci (např. srovnatelnost)			II

Dokumentace

1. Připojí se k průvodnímu dopisu žádosti o změnu: požadavek agentury EMEA/příslušného vnitrostátního orgánu, připadá-li v úvahu.
2. Revidované informace o přípravku.

C.I.3 Provedení změn požadovaných agenturou EMEA/příslušným vnitrostátním orgánem na základě posouzení neodkladného bezpečnostního omezení, označování podle tříd, pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti, plánu řízení rizika, následného opatření/zvláštní povinnosti, údajů předložených podle článku 45 nebo 46 nařízení (ES) č. 1901/2006 nebo změn pro dosažení souladu se základním souhrnem údajů o přípravku příslušného orgánu	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Provedení dohodnutých změn znění, u nichž držitel rozhodnutí o registraci nepředkládá žádné nové dodatečné údaje		1, 2	IB
b) Provedení změn, které je třeba dále podložit novými dodatečnými údaji, jež předkládá držitel rozhodnutí o registraci			II

Dokumentace

1. Připojí se k průvodnímu dopisu žádosti o změnu: požadavek agentury EMEA/příslušného vnitrostátního orgánu s připojenou příslušnou zprávou o posouzení, je-li k dispozici.
2. Revidované informace o přípravku.

Poznámka: Držitelům rozhodnutí o registraci se připomíná, že jakmile jsou k dispozici nové informace, z nichž může vyplývat změna registrace, je třeba je neprodleně předložit příslušným orgánům ve formě změny. Nemělo by se čekat na posouzení těchto údajů jedním z výše uvedených postupů.

C.I.4 Změny týkající se podstatných úprav souhrnu údajů o přípravku zejména v důsledku nových údajů o jakosti nebo předklinických, klinických či farmakovigilančních údajů	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
C.I.5 Změna právního statusu léčivého přípravku u centralizovaně registrovaných přípravků	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) U generických/hybridních/biologicky obdobných léčivých přípravků na základě schválené změny právního statusu referenčního léčivého přípravku		1, 2	IB
b) Všechny ostatní změny právního statusu			II

Dokumentace			
1. Připojí se k průvodnímu dopisu žádosti o změnu: doklad o schválení změny právního statusu (např. odkaz na příslušné rozhodnutí Komise). 2. Revidované informace o přípravku.			
<i>Poznámka:</i> U přípravků registrovaných na vnitrostátní úrovni prostřednictvím postupu vzájemného uznávání (MRP)/decentralizovaného postupu (DCP) se změna právního statusu vyřizuje na vnitrostátní úrovni (nikoli prostřednictvím změny MRP).			
C.I.6 Změny léčebných indikací	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Přidání nové léčebné indikace nebo úprava schválené léčebné indikace			II
b) Vypuštění léčebné indikace			IB
<i>Poznámka:</i> Jestliže k přidání nebo úpravě léčebné indikace dochází v rámci provádění výsledku postupu postoupení záležitosti, použije se změna C.I.1. Dochází-li k nim v rámci změn informací o přípravku týkajících se generického/hybridního/biologicky obdobného přípravku na základě posouzení stejné změny u referenčního přípravku, použije se změna C.I.2.			
C.I.7 Vypuštění:	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Lékové formy		1, 2	IB
b) Síly		1, 2	IB
Dokumentace			
1. Prohlášení, že zbylé aspekty úpravy (úprav) přípravku odpovídají pokynům k dávkování a délce léčby uvedeným v souhrnu údajů o přípravku. 2. Revidované informace o přípravku.			
<i>Poznámka:</i> V případech, kdy byla pro danou lékovou formu nebo sílu udělena registrace nezávislá na registracích jiných lékových forem nebo sil, vypuštění této formy nebo síly nebude znamenat změnu, nýbrž zrušení registrace.			
C.I.8 Zavedení nového systému farmakovigilance	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Který nebyl posouzen příslušným vnitrostátním orgánem/agenturou EMEA pro jiný přípravek stejného držitele rozhodnutí o registraci			II
b) Který byl posouzen příslušným vnitrostátním orgánem/agenturou EMEA pro jiný přípravek stejného držitele rozhodnutí o registraci (*)		1	IB
Dokumentace			
1. Nový podrobný popis systému farmakovigilance (DDPS).			
(*) <i>Poznámka:</i> Tato změna se týká situací, kdy bude nutné u již posouzeného systému farmakovigilance posoudit jeho použitelnost pro nové dotčené registrace (např. v době převodu registrace).			
C.I.9 Změny stávajícího systému farmakovigilance popsaného v DDPS	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Změna kvalifikované osoby odpovědné za farmakovigilanci (QPPV)	1	1	IA _{IN}
b) Změna kontaktních údajů QPPV	1	2	IA _{IN}
c) Změna záložního postupu QPPV	1	2	IA _{IN}
d) Změna bezpečnostní databáze (např. zavedení nové bezpečnostní databáze včetně převodu shromažďování a/nebo analýzy a vykazování údajů o bezpečnosti do nového systému)	1, 2, 3	2	IA _{IN}
e) Změny významných smluvních ujednání s jinými osobami nebo organizacemi, které se podílejí na plnění farmakovigilančních povinností a jsou uvedeny v DDPS, zejména v případech, kdy jsou elektronické podávání hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku (ICSR), hlavní databáze, odhalování signálů nebo sestavování pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) zajišťovány subdavatelsky	1	2	IA _{IN}

f) Vypuštění témat, kterých se týkají písemné postupy popisující farmakovigilanční činnosti	1	2	IA _{IN}
g) Změna místa, kde se provádějí farmakovigilanční činnosti	1	2	IA _{IN}
h) Jiné změny DDPS, které nemají vliv na fungování systému farmakovigilance (např. změna významného místa skladování/archivace, administrativní změny, aktualizace zkratk, změny pojmenování funkcí/postupů)	1	2	IA
i) Změny DDPS následující po posouzení stejného DDPS ve vztahu k jinému léčivému přípravku téhož držitele rozhodnutí o registraci	4	2, 3	IA _{IN}

Podmínky

1. Sám systém farmakovigilance se nemění.
2. Databázový systém byl validován.
3. Převod údajů z jiných databázových systémů byl validován.
4. Stejně změny DDPS se zavádějí pro všechny léčivé přípravky téhož držitele rozhodnutí o registraci (stejná konečná verze DDPS).

Dokumentace

1. Nejnovější verze DDPS, včetně a) stručného životopisu nové QPPV, b) dokladu o registraci QPPV v systému Eudra-Vigilance a c) nového prohlášení držitele rozhodnutí o registraci a QPPV, které se týká jejich dostupnosti a prostředků oznamování nežádoucích účinků, je podepsané novou QPPV a držitelem rozhodnutí o registraci a odráží i všechny další důležité změny, např. organizačního schématu.
2. Nejnovější verze DDPS, případně i nejnovější verze doplňků specifických pro dané přípravky. Pokud jde o písmeno b), předložení revidované verze DDPS se nevyžaduje, pokud kontaktní údaje dané QPPV nebyly v DDPS původně uvedeny. V tomto případě se předloží jen formulář žádosti/oznámění.
3. Odkaz na žádost/postup a přípravek, u nichž byly změny schváleny.

Poznámka k bodu i): Posouzení DDPS předloženého v rámci nové žádosti o registraci/rozšíření/změny může vést ke změnám tohoto DDPS na žádost příslušného vnitrostátního orgánu/agentury EMEA. V tomto případě je možné stejné změny DDPS provést i u dalších registrací téhož držitele rozhodnutí o registraci, a to předložením (skupinově) změny typu IA_{IN}.

C.II VETERINÁRNÍ LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY – ZVLÁŠTNÍ ZMĚNY

C.II.1 Změny týkající se změn nebo přidání cílových druhů zvířat, které nejsou určeny k produkci potravin	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
C.II.2 Vypuštění cílových druhů zvířat určených nebo neurčených k produkci potravin	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Vypuštění v důsledku problému s bezpečností			II
b) Vypuštění, které není důsledkem problému s bezpečností		1, 2	IB

Dokumentace

1. Odůvodnění vypuštění cílových druhů.
2. Revidované informace o přípravku.

C.II.3 Změny ochranné lhůty veterinárního léčivého přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
C.II.4 Změny týkající se nahrazení nebo přidání sérotypu, kmene, antigenu nebo kombinace sérotypů, kmenů nebo antigenů pro veterinární vakcínu proti influenze ptáků, slintavce a kulhavce nebo katarální horečce ovcí	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II

C.II.5 Změny týkající se nahrazení kmene pro veterinární vakcínu proti influenze koní	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
C.II.6 Změny označení na obalu nebo příbalové informace, které nesouvisejí se souhrnem údajů o přípravku	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			IB

Poznámka: Tato příloha se nezabývá změnami označení na obalu nebo příbalové informace, které nesouvisejí se souhrnem údajů o přípravku, u humánních léčivých přípravků, protože čl. 61 odst. 3 směrnice 2001/83/ES pro takové změny stanoví zvláštní postup oznamování. Jelikož směrnice 2001/82/ES neobsahuje odpovídající ustanovení pro veterinární léčivé přípravky, na příslušné změny se vztahuje tato změna registrace.

D. PMF/VAMF

D.1 Změna názvu a/nebo adresy držitele certifikátu VAMF	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1	IA_{IN}

Podmínky

1. Držitel certifikátu VAMF zůstává stejnou právnickou osobou.

Dokumentace

1. Formální doklad od příslušného úředního subjektu (např. obchodní komory), na němž je uveden nový název nebo nová adresa.

D.2 Změna názvu a/nebo adresy držitele certifikátu PMF	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1	IA_{IN}

Podmínky

1. Držitel certifikátu PMF zůstává stejnou právnickou osobou.

Dokumentace

1. Formální doklad od příslušného úředního subjektu (např. obchodní komory), na němž je uveden nový název nebo nová adresa.

D.3 Změna nebo převod současného držitele certifikátu PMF na nového držitele certifikátu PMF, tj. jinou právnickou osobu	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA_{IN}

Dokumentace

1. Dokument obsahující identifikační údaje (název a adresu) současného držitele PMF (převodce) a identifikační údaje (název a adresu) osoby, na kterou se provádí převod, (nabyvatel) spolu s navrhovaným datem převodu – podepsaný oběma společnostmi.
2. Kopie strany „Certifikát shody základního dokumentu o plazmě EMEA s právními předpisy Společenství“ (EMEA Plasma Master File (PMF) Certificate of compliance with Community legislation) z nejnovější verze certifikátu PMF.
3. Doklad o založení nového držitele (výpis z obchodního rejstříku a jeho překlad do angličtiny) – podepsaný oběma společnostmi.
4. Potvrzení o převodu úplné dokumentace PMF od doby původní certifikace PMF na nabyvatele – podepsané oběma společnostmi.
5. Plná moc včetně kontaktních údajů osoby odpovědné za komunikaci mezi příslušným orgánem a držitelem PMF – podepsaná nabyvatelem.
6. Písemný závazek splnit všechny (případné) nesplněné a zbývající povinnosti – podepsaný nabyvatelem.

D.4 Změna názvu a/nebo adresy transfuzního zařízení včetně odběrových středisek krve/plazmy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1, 2	1, 2, 3	IA

Podmínky			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Transfuzní zařízení zůstává stejnou právnickou osobou. 2. Změna je administrativní povahy (např. spojení, převzetí); změna názvu transfuzního zařízení/odběrového střediska za předpokladu, že transfuzní zařízení zůstává stejné. 			
Dokumentace			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Podepsané prohlášení, že změna nezahrnuje změnu systému jakosti v transfuzním zařízení. 2. Podepsané prohlášení, že se nemění seznam odběrových středisek. 3. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF. 			
D.5 Nahrazení nebo přidání odběrového střediska krve/plazmy v rámci transfuzního zařízení již uvedeného v PMF	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1, 2, 3	IB
Dokumentace			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Epidemiologické údaje o virových markerech týkající se odběrového střediska krve/plazmy za poslední 3 roky. U nově otevřených středisek nebo v případě, že údaje ještě nejsou k dispozici, prohlášení, že epidemiologické údaje budou poskytnuty v době příští roční aktualizace. 2. Prohlášení, že dotyčné středisko funguje za stejných podmínek jako ostatní střediska patřící do daného transfuzního zařízení, které jsou stanoveny ve standardní smlouvě mezi transfuzním zařízením a držitelem PMF. 3. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF. 			
D.6 Vypuštění nebo změna statusu (provozní/neprovozní) zařízení/středisek využívaných pro odběr krve/plazmy nebo při zkoušení odběrů a směsí plazmy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1, 2	1	IA
Podmínky			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Důvod pro vypuštění nebo změnu statusu by neměl souviset s problémem se správnou výrobní praxí. 2. V případě změny statusu z neprovozního na provozní by zařízení/střediska měla být v souladu s právními předpisy, pokud jde o inspekce. 			
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF.			
D.7 Přidání nového transfuzního zařízení neuvedeného v PMF pro odběr krve/plazmy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
D.8 Nahrazení nebo přidání transfuzního centra pro zkoušení odběrů a/nebo směsí plazmy v rámci zařízení již uvedeného v PMF	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1, 2	IB
Dokumentace			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prohlášení, že se zkoušení provádí podle stejných standardních operačních postupů a/nebo pomocí stejných zkušebních metod, které již byly schváleny. 2. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF. 			
D.9 Přidání nového transfuzního zařízení neuvedeného v PMF pro zkoušení odběrů a/nebo směsí plazmy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
D.10 Nahrazení nebo přidání nového transfuzního zařízení nebo střediska, v nichž je plazma skladována	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1, 2	IB
Dokumentace			
<ol style="list-style-type: none"> 1. Prohlášení, že skladovací středisko funguje podle stejných standardních operačních postupů jako již schválené zařízení. 2. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF. 			

D.11 Vypuštění transfuzního zařízení nebo střediska, v nichž je plazma skladována	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1	IA
Podmínky			
1. Důvod pro vypuštění by neměl souviset s problémem se správnou výrobní praxí.			
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF.			
D.12 Nahrazení nebo přidání organizace zabývající se přepravou plazmy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1	IB
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF, včetně seznamu všech transfuzních zařízení využívajících danou přepravní organizaci, souhrnných informací o zavedeném systému zajišťujícím, aby přeprava probíhala za vhodných podmínek (čas, teplota a dodržování správné výrobní praxe), a potvrzení, že jsou přepravní podmínky předmětem validace.			
D.13 Vypuštění organizace zabývající se přepravou plazmy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1	IA
Podmínky			
1. Důvod pro vypuštění by neměl souviset s problémy se správnou výrobní praxí.			
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF.			
D.14 Přidání zkušební soupravy s označením CE pro zkoušení jednotlivých odběrů, která je novou zkušební soupravou nebo nahrazuje stávající zkušební soupravu	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1, 2	IA
Podmínky			
1. Nová zkušební souprava nese označení CE.			
Dokumentace			
1. Seznam zkušebních míst, kde se souprava používá.			
2. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF, včetně aktualizovaných informací o zkoušení, které vyžaduje „Pokyn k požadavkům na vědecké údaje pro PMF“ (<i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i>).			
D.15 Přidání zkušební soupravy bez označení CE pro zkoušení jednotlivých odběrů, která je novou zkušební soupravou nebo nahrazuje stávající zkušební soupravu	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Nová zkušební souprava dosud nebyla schválena v PMF pro účely zkoušení odběrů v žádném transfuzním středisku			II
b) Nová zkušební souprava byla schválena v PMF pro účely zkoušení odběrů v jiném transfuzním středisku		1, 2	IA
Dokumentace			
1. Seznam zkušebních středisek, kde se souprava v současnosti používá, a seznam zkušebních středisek, kde se bude používat.			
2. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF, včetně aktualizovaných informací o zkoušení, které vyžaduje „Pokyn k požadavkům na vědecké údaje pro PMF“ (<i>Guideline on the scientific data requirements for a PMF</i>).			
D.16 Změna soupravy/metody používané pro zkoušení směsí plazmy (protilátky, antigeny nebo test NAT)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
D.17 Zavedení nebo prodloužení postupu karanténního skladování	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
	1	1	IA
Podmínky			
1. Postup karanténního skladování je přísnější postup (např. propuštění teprve po opakovaném vyšetření dárců).			

Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly dokumentace PMF, včetně odůvodnění zavedení nebo prodloužení doby karanténního skladování, míst, kde karanténní skladování probíhá, a u změn postupů včetně rozhodovacího stromu zahrnujícího nové podmínky			
D.18 Vypuštění nebo zkrácení doby karanténního skladování	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1	IB
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly dokumentace PMF.			
D.19 Nahrazení nebo přidání nádoby na krev (např. vaků, lahví)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Nové nádoby na krev nesou označení CE	1, 2	1	IA
b) Nové nádoby na krev nenesou označení CE			II
Podmínky			
1. Nádoba nese označení CE.			
2. Jakostní kritéria pro krev v nádobě se nemění.			
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF, včetně názvu a výrobce nádoby, specifikace antikoagulačního roztoku, potvrzení označení CE a názvů transfuzních zařízení, kde se nádoba používá.			
D.20 Změna skladování/přepravy	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
a) Skladovací a/nebo přepravní podmínky	1	1	IA
b) Maximální doba skladování plazmy	1, 2	1	IA
Podmínky			
1. Změna by měla zpřísňovat podmínky a být v souladu s požadavky Evropského lékopisu na lidskou plazmu pro frakcionaci.			
2. Maximální doba skladování je kratší než dosud.			
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly a přílohy dokumentace PMF, včetně podrobného popisu nových podmínek, potvrzení o validaci skladovacích/přepravních podmínek a názvů transfuzních zařízení, kde ke změně dochází (pokud mají význam).			
D.21 Zavedení zkoušky na virové markery, pokud její zavedení bude mít významný dopad na posouzení virových rizik	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II
D.22 Změna přípravy směsí plazmy (např. výrobní metody, velikosti směsí odběrů, skladování vzorků směsí plazmy)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
		1	IB
Dokumentace			
1. Aktualizované příslušné oddíly dokumentace PMF.			
D.23 Změna kroků, které se přijmou, jestliže se zpětně zjistí, že odběr(y) měl(y) být vyloučen(y) ze zpracování (postup zpětného dohledání, look-back)	Podmínky, které je třeba splnit	Dokumentace, kterou je třeba dodat	Typ postupu
			II