

II

(Oznámenia)

OZNÁMENIA INŠTITÚCIÍ, ORGÁNOV, ÚRADOV A AGENTÚR EURÓPSKEJ ÚNIE

EURÓPSKA KOMISIA

Oznámenie Komisie – Usmernenia o podrobnostiach rôznych kategórií zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh

(2010/C 17/01)

1. ÚVOD

Nariadenie Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008 o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh ⁽¹⁾ (ďalej len „nariadenie o zmenách“) bolo uverejnené v *Úradnom vestníku Európskej únie* 12. decembra 2008. Cieľom nariadenia o zmenách je ustanoviť jednoduchý, zreteľnejší a pružnejší právny rámec vybavovania zmien v povolení na uvedenie liekov na trh a súčasne zabezpečiť vysoký stupeň ochrany verejného zdravia a zdravia zvierat.

V nariadení o zmenách sa v článkoch 2 a 3 a v prílohe II stanovujú všeobecné pravidlá pre typy zmien a klasifikáciu zmien. Okrem toho sa v článku 4 ods. 1 písm. a) Komisii ukladá úloha vypracovať usmernenia o podrobnostiach rôznych kategórií zmien.

V týchto usmerneniach sa preto ustanovujú podrobnosti o klasifikácii zmien do rôznych kategórií vymedzených v článku 2 nariadenia o zmenách: menej významné zmeny typu I A, menej významné zmeny typu I B a významné zmeny typu II, a podľa potreby sa uvádzajú ďalšie podrobnosti o vedeckých údajoch, ktoré je potrebné predkladať pre konkrétne zmeny, a o spôsobe zdokumentovania týchto údajov. Malo by sa poznamenať, že všeobecné dokumenty pripojené ku každej žiadosti o zmeny podmienok v povolení na uvedenie na trh sú stanovené v prílohe IV k nariadeniu o zmenách a v usmerneniach o výkone konaní ustanovených v kapitolách II, III a IV nariadenia Komisie (ES) č. 1234/2008 z 24. novembra 2008 o preskúmaní zmien podmienok v povolení na uvedenie humánnych liekov a veterinárnych liekov na trh.

Vymedzenia pojmov uplatniteľné v rámci týchto usmernení sú uvedené v smernici 2001/82/ES, smernici 2001/83/ES, v nariadení (ES) č. 726/2004, ako aj v nariadení o zmenách. Okrem toho na účel týchto usmernení má „skúšobný postup“ rovnaký význam ako „analytický postup“ a „limity“ majú rovnaký význam ako „kritériá prijateľnosti“. „Parameter v špecifikáciách“ je atribút kvality, pre ktorý sa stanovuje skúšobný postup a limity, napr. skúšanie, totožnosť, obsah vody. Pridanie alebo vypustenie parametra v špecifikáciách preto zahŕňa jeho zodpovedajúcu skúšobnú metódu a limity.

Ak je potrebné odkázať na konkrétne zmeny v týchto usmerneniach, predmetná zmena by sa mala citovať s použitím tejto štruktúry: X.N.x.n:

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

Tieto usmernenia sa budú pravidelne aktualizovať s prihliadnutím na odporúčania poskytnuté v súlade s článkom 5 nariadenia, ako aj na vedecko-technický pokrok.

(1) Ú. v. EÚ L 334, 12.12.2008, s. 7.

2. POKYNY NA KLASIFIKÁCIU MENEJ VÝZNAMNÝCH ZMIEN TYPU I A, MENEJ VÝZNAMNÝCH ZMIEN TYPU I B A VÝZNAMNÝCH ZMIEN TYPU II

Príloha k týmto usmerneniam pozostáva zo štyroch kapitol, v ktorých sa klasifikujú zmeny týkajúce sa: A) administratívnych zmien; B) zmien kvality; C) zmien týkajúcich sa bezpečnosti, účinnosti a farmakovigilancie a D) špecifických zmien referenčných spisov o plazme a referenčných spisov o vakcínových antigénoch.

Príloha za každú kapitolu obsahuje:

- zoznam zmien, ktoré by sa mali klasifikovať ako menej významné zmeny typu I A alebo významné zmeny typu II v súlade s definíciami článku 2 nariadenia o zmenách, a klasifikácie uvedené v prílohe II k nariadeniu o zmenách. Uvádza sa tiež, ktoré menej významné zmeny typu I A vyžadujú okamžité oznámenie ustanovené v článku 8 ods. 1 nariadenia o zmenách,
- zoznam príkladov, ktoré by sa mali považovať za menej významné zmeny typu I B, s tým, že táto kategória sa uplatňuje štandardne, tak ako je ustanovené v článku 3 nariadenia o zmenách, a že príloha k týmto usmerneniam sa preto nesaží ustanoviť pre túto kategóriu zmien vyčerpávajúci zoznam.

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

Ak nie je splnená jedna alebo viac podmienok uvedených v prílohe k týmto usmerneniam pre menej významnú zmenu typu I A, predmetnú zmenu možno predložiť ako zmenu typu I B, ak daná zmena nie je špecificky klasifikovaná ako významná zmena typu II.

Osobitné podkladové údaje pre zmeny typu I B a typu II budú závisieť od konkrétnej povahy zmeny. V niektorých prípadoch sa uvádza odkaz na osobitné vedecké usmernenia.

Okrem toho, ak zmena vedie k revízii súhrnu charakteristických vlastností lieku, etikety alebo príbalového letáku (v týchto usmerneniach uvádzaných spoločne ako „informácie o lieku“), táto revízia sa považuje za súčasť danej zmeny. V takýchto prípadoch sa

aktualizované informácie o lieku majú predkladať ako súčasť žiadosti. Návrhy alebo vzorky by sa mali poskytnúť v súlade s Pravidlami týkajúcimi sa liekov v Európskej únii, zväzok 2 A, Postupy pre povolenia na uvedenie na trh; kapitola 7: Všeobecné informácie oznámenia pre žiadateľov (ďalej len kapitola 7: Oznámenia pre žiadateľov), alebo v závislosti od jednotlivých prípadov na základe diskusie s referenčným členským štátom alebo agentúrou.

Aktualizovanú monografiu Európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu nie je potrebné oznamovať príslušným orgánom v prípade, že sa súlad s aktualizovanou monografiou dosiahne do šiestich mesiacov od jej uverejnenia a v spisovej dokumentácii povoleného lieku sa vykoná odkaz na „aktuálne vydanie“.

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

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

Odkazy v týchto usmerneniach na zmeny v spisovej dokumentácii povolenia na uvedenie na trh znamenajú prídanie, nahradenie alebo vypustenie, ak nie sú špecificky uvedené. Ak sa zmeny a doplnenia spisovej dokumentácie týkajú len textových zmien, takéto zmeny by sa nemali vo všeobecnosti predkladať ako samostatná zmena, ale môžu byť zahrnuté v zmene týkajúcej sa danej časti spisovej dokumentácie. V takých prípadoch by sa malo poskytnúť vyhlásenie, že obsah predmetnej časti spisovej dokumentácie sa textovými zmenami nezmenil nad rámec podstaty predkladanej zmeny.

PRÍLOHA

<i>Predmet/Rozsah zmien</i>	<i>Zmena</i>	<i>Strana</i>
A. ADMINISTRATÍVNE ZMENY	1 – 7	4
B. ZMENY KVALITY		5
I. Účinná látka		5
a) Výroba	1 – 5	5
b) Kontrola účinnej látky	1 – 2	9
c) Systém uzáveru obalu	1 – 3	11
d) Stabilita	1	13
e) Rozpätie výrobných parametrov	1 – 3	13
II. Hotový liek		14
a) Opis a zloženie	1 – 6	14
b) Výroba	1 – 5	18
c) Kontrola pomocných látok	1 – 4	23
d) Kontrola hotového lieku	1 – 3	25
e) Systém uzáveru obalu	1 – 7	26
f) Stabilita	1	30
g) Rozpätie výrobných parametrov	1 – 3	31
III. CEP/TSE/monografie	1 – 2	32
IV. Zdravotnícke pomôcky	1 – 3	34
V. Zmeny v povolení na uvedenie na trh vyplývajúce z iných regulačných postupov		35
a) RSP/RSVA	1 – 2	35
b) Postúpenie	1	36
c) Protokol riadenia zmien	1	37
C. ZMENY TÝKAJÚCE SA BEZPEČNOSTI, ÚČINNOSTI A FARMAKOVIGILANCIE		37
I. Humánne a veterinárne lieky	1 – 9	37
II. Veterinárne lieky – špecifické zmeny	1 – 6	40
D. RSP/RSVA	1 – 23	41

A. ADMINISTRATÍVNE ZMENY

A.1. Zmena názvu a/alebo adresy držiteľa povolenia na uvedenie na trh	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1, 2	I A _{IN}
Podmienky			
1. Držiteľom povolenia na uvedenie na trh zostáva tá istá právnická osoba.			
Dokumenty			
1. Formálny dokument dotknutého úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov alebo nová adresa.			
2. Revidované informácie o lieku.			
A.2. Zmena (vymysleného) názvu lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) v prípade centrálne povolených liekov	1	1, 2	I A _{IN}
b) v prípade vnútroštátne povolených liekov		2	I B
Podmienky			
1. Kontrola prijateľnosti nového názvu Európskou agentúrou pre lieky bola dokončená a bola pozitívna.			
Dokumenty			
1. Kópia listu Európskej agentúry pre lieky o prijatí nového (vymysleného) názvu.			
2. Revidované informácie o lieku.			
A.3. Zmena názvu účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1, 2	1, 2	I A _{IN}
Podmienky			
1. Účinná látka zostáva tá istá.			
2. V prípade veterinárnych liekov pre druhy zvierat určené na produkciu potravín bol nový názov pred vykonaním tejto zmeny uverejnený v nariadení (ES) č. 470/2009.			
Dokumenty			
1. Dôkaz o prijatí Svetovou zdravotníckou organizáciou alebo výťah zoznamu medzinárodných nechránených názvov (INN). V prípade rastlinného lieku vyhlásenie, že názov je v súlade s pokynmi pre kvalitu rastlinných liekov a s usmerneniami o deklarovaní rastlinných látok a rastlinných prípravkov v (tradičných) rastlinných liekoch.			
2. Revidované informácie o lieku.			
A.4. Zmena názvu a/alebo adresy výrobcu (ak to prichádza do úvahy, vrátane miest, na ktorých sa vykonáva kontrola kvality) alebo dodávateľa účinnej látky, východiskovej suroviny, činidla alebo medziproduktu používaného pri výrobe účinnej látky (ak sú uvedené v spisovej dokumentácii lieku), ak certifikát zhody s Európskym liekopisom nie je súčasťou schválenej spisovej dokumentácie	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1, 2, 3	I A
Podmienky			
1. Miesto výroby a všetky výrobné operácie zostávajú tie isté.			
Dokumenty			
1. Formálny dokument dotknutého úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov a/alebo adresa.			
2. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).			
3. V prípade zmeny názvu držiteľa referenčného spisu účinnej látky aktualizované „povolenie na prístup“.			
A.5. Zmena názvu a/alebo adresy výrobcu hotového lieku vrátane miest, na ktorých sa vykonáva kontrola kvality	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Výrobca zodpovedný za prepúšťanie šarží do obehu	1	1, 2	I A _{IN}

b) Všetci ostatní	1	1, 2	I A
Podmienky			
1. Miesto výroby a všetky výrobné operácie zostávajú tie isté.			
Dokumenty			
1. Kópia upraveného povolenia na výrobu, ak je k dispozícii, alebo formálny dokument dotknutého úradného orgánu (napr. obchodnej komory, alebo ak nie je k dispozícii, regulačného úradu), v ktorom sa uvádza nový názov a/alebo adresa.			
2. Ak je to vhodné, zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane revidovaných informácií o lieku, pokiaľ to prichádza do úvahy.			
A.6. Zmena anatomicko-terapeuticko-chemického kódu (kódu ATC)/anatomicko-terapeuticko-chemického veterinárneho kódu (kódu ATC Vet)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1, 2	I A
Podmienky			
1. Zmena na základe udelenia alebo zmeny a doplnenia kódu ATC Svetovou zdravotníckou organizáciou/kódu ATC Vet.			
Dokumenty			
1. Doklad o prijatí (Svetovou zdravotníckou organizáciou) alebo výtlačok zoznamu kódov ATC (Vet).			
2. Revidované informácie o lieku.			
A.7. Vypustenie miest výroby [v prípade účinnej látky, medziproduktu alebo hotového lieku vrátane miesta balenia, výrobcu zodpovedného za prepúšťanie šarží do obehu, miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola šarží, alebo dodávateľa východiskovej suroviny, činidla alebo pomocnej látky (ak sa uvádza v spisovej dokumentácii)]	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1, 2	1, 2	I A
Podmienky			
1. Malo by zostať aspoň jedno predtým povolené miesto/výrobca, ktoré(-ý) vykonáva rovnakú funkciu ako miesto/výrobca, ktorého sa týka vypustenie.			
2. Vypustenie by nemalo byť dôsledkom zásadných nedostatkov týkajúcich sa výroby.			
Dokumenty			
1. V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedení „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia, ako sa uvádza v oddiele 2.5 (časť I A) tlačiva žiadosti.			
2. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane revidovaných informácií o lieku, pokiaľ to prichádza do úvahy.			

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

B.I.a.1. Zmena výrobcu východiskovej suroviny/činidla/medziproduktu používaného vo výrobnom procese účinnej látky alebo zmena výrobcu (vrátane podľa potreby miest, na ktorých sa vykonáva kontrola kvality) účinnej látky, ak certifikát zhody s Európskym liekopisom nie je súčasťou schválenej spisovej dokumentácie	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Navrhovaný výrobca je súčasťou tej istej farmaceutickej skupiny ako súčasný schválený výrobca	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	I A_{IN}
b) Zavedenie nového výrobcu účinnej látky, pre ktorú existuje referenčný spis účinnej látky			II

c) Navrhovaný výrobca používa podstatne rozdielny spôsob syntetizácie alebo výrobné podmienky, čím by sa mohli zmeniť dôležité znaky kvality účinnej látky, napríklad kvalitatívny a/alebo kvantitatívny profil nečistôt vyžadujúci kvalifikáciu alebo fyzikálno-chemické vlastnosti vplývajúce na biologickú dostupnosť			II
d) Nový výrobca materiálu, pre ktorý sa vyžaduje hodnotenie vírusovej bezpečnosti a/alebo rizika TSE (prenosnej spongiformnej encefalopatie)			II
e) Zmena sa týka biologicky účinnej látky alebo východiskovej suroviny/čínidla/medziproduktu používaného pri výrobe biologického/imunologického lieku			II
f) Zmeny spôsobu skúšania a kontroly kvality účinnej látky – nahradenie alebo prídanie miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola/skúšanie šarží	2, 4	1, 5	I A

Podmienky

1. V prípade východiskových surovín a činidiel sú špecifikácie (vrátane kontrol vykonávaných počas výroby a metód analýzy všetkých materiálov) totožné s dosiaľ schválenými špecifikáciami. V prípade medziproduktov a účinných látok sú špecifikácie (vrátane kontrol vykonávaných počas výroby a metód analýzy všetkých materiálov), metóda prípravy (vrátane veľkosti šarží) a podrobný spôsob syntetizácie totožné s tými, ktoré sú už schválené.
2. Účinná látka nie je biologická/immunologická látka ani sterilná.
3. Ak sa v procese používajú materiály ľudského alebo živočíšneho pôvodu, výrobca nevyužíva žiadneho nového dodávateľa, v ktorého prípade sa vyžaduje hodnotenie vírusovej bezpečnosti alebo dodržiavania platného Pokynu pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov.
4. Prenos metódy zo starého miesta na nové miesto sa úspešne dokončil.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA), ak je to vhodné.
2. Vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že spôsob syntetizácie (alebo v prípade rastlinných liekov, pokiaľ to prichádza do úvahy, metóda prípravy, geografický zdroj, výroba rastlinnej látky a spôsob výroby), postupy kontroly kvality a špecifikácie účinnej látky a východiskovej suroviny/čínidla/medziproduktu vo výrobnom procese účinnej látky (v prípade potreby) sú tie isté ako tie, ktoré sú už schválené.
3. Buď TSE certifikát zhody s Európskym liekopisom pre akýkoľvek nový zdroj materiálu, alebo tam, kde to prichádza do úvahy, listinný dôkaz, že konkrétny zdroj rizikového materiálu z hľadiska TSE predtým vyhodnotil príslušný orgán, ktorý preukázal, že dosahuje súlad s Pokynom pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov. Informácie by mali zahŕňať: názov výrobcu, živočíšne druhy a tkanivá, z ktorých je materiál odvodený, krajinu pôvodu zdrojových zvierat, jeho použitie a predchádzajúce prijatie. V prípade centralizovaného postupu by tieto informácie mali byť zahrnuté v aktualizovanej tabuľke A (a prípadne B) týkajúcej sa TSE.
4. Výsledky analýzy minimálne aspoň dvoch poloprevádzkových šarží účinnej látky od súčasných a navrhovaných výrobcov/miest (formou porovnávacej tabuľky).
5. V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedené „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia, ako sa uvádza v oddiele 2.5 (časť I A) tlačiva žiadosti.
6. Vyhlásenie kvalifikovanej osoby (qualified person – QP) každého z držiteľov povolení na výrobu uvedených v žiadosti, kde sa účinná látka využíva ako východisková surovina, a vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) každého z držiteľov povolení na výrobu uvedených v žiadosti ako zodpovední za prepúšťanie šarží do obehu. V týchto vyhláseniach by sa malo uviesť, že výrobca alebo výrobcovia účinnej látky uvedení v žiadosti pôsobia v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobnej praxi pre východiskové suroviny. Za určitých okolností môže byť prijateľné jediné vyhlásenie – pozri poznámku v rámci zmeny č. B.II.b.1.
7. Ak to prichádza do úvahy, záväzok výrobcu účinnej látky informovať držiteľa povolenia na výrobu o akejkoľvek zmene výrobného procesu, špecifikácií a skúšobných postupov účinnej látky.

B.I.a.2. Zmeny výrobného procesu účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významná zmena výrobného procesu účinnej látky	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	I A
b) Podstatná zmena výrobného procesu účinnej látky, ktorá môže mať významný vplyv na kvalitu, bezpečnosť alebo účinnosť lieku			II
c) Zmena sa týka biologickej/imunologickej látky alebo použitia rozdielnej chemicky získanej látky vo výrobe biologického/imunologického lieku a nie je spojená s protokolom			II
d) Zmena sa týka rastlinného lieku a nenastala zmena v týchto položkách: geografický zdroj, spôsob výroby alebo výroba			II
e) Menej významná zmena v dôvernej časti referenčného spisu účinnej látky		1, 2, 3, 4	I B

Podmienky

1. Žiadna negatívna zmena kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt alebo fyzikálno-chemických vlastností.
2. Spôsob syntetizácie zostáva rovnaký, t. j. medziprodukty zostávajú rovnaké a v procese sa nepoužívajú nové činidlá, katalyzátory ani rozpúšťadlá. V prípade rastlinných liekov geografický zdroj, výroba rastlinnej látky a spôsob výroby zostávajú rovnaké.
3. Špecifikácie účinnej látky alebo medziprodukty sú nezmenené.
4. Zmena je v úplnom rozsahu opísaná v otvorenej časti („časti týkajúcej sa žiadateľa“) referenčného spisu účinnej látky, pokiaľ to prichádza do úvahy.
5. Účinná látka nie je biologická/imunologická látka.
6. Zmena sa netýka geografického zdroja, spôsobu výroby ani výroby rastlinného lieku.
7. Zmena sa netýka dôvernej časti referenčného spisu účinnej látky.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) a referenčného spisu schválenej účinnej látky (kde to prichádza do úvahy) vrátane priameho porovnania súčasného procesu s novým procesom.
2. Výsledky analýzy najmenej aspoň dvoch poloprevádzkových šarží vyrobených na základe súčasného schváleného procesu a navrhovaného procesu (formou porovnávacej tabuľky).
3. Výtlačok schválených špecifikácií účinnej látky.
4. Vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že nenastala zmena kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt ani fyzikálno-chemických vlastností, že spôsob syntetizácie zostáva rovnaký a že špecifikácie účinnej látky alebo medziproduktov sú nezmenené.

Poznámka: V prípade B.I.a.2.b sa to pri chemických účinných látkach vzťahuje na závažné zmeny spôsobu syntetizácie alebo výrobných podmienok, ktoré by mohli zmeniť dôležité znaky kvality účinnej látky, ako napríklad kvalitatívny a/alebo kvantitatívny profil nečistôt vyžadujúci presné vymedzenie alebo fyzikálno-chemické vlastnosti vplývajúce na biologickú dostupnosť.

B.I.a.3. Zmena veľkosti šarže (vrátane rozsahov veľkosti šarže) účinnej látky alebo medziproduktu	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej ako 10-násobné zväčšenie v porovnaní so súčasnou schválenou veľkosťou šarže	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	I A
b) Zmenšenie veľkosti šarže	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	I A
c) Zmena si vyžaduje hodnotenie porovnateľnosti biologickej/imunologickej účinnej látky			II
d) Viac ako 10-násobné zväčšenie v porovnaní so súčasnou schválenou veľkosťou šarže		1, 2, 3, 4	I B

e) Veľkosť šarže biologickej/imunologickej účinnej látky sa zvyšuje/znižuje bez zmeny procesu (napr. zdvojenie linky)		1, 2, 3, 4	I B
--	--	-------------------	------------

Podmienky

1. Akékoľvek zmeny výrobných postupov sú len zmeny, ktoré si vynútilo zväčšenie alebo zmenšenie veľkosti šarže, napr. použitie zariadení inej veľkosti.
2. Pre navrhovanú veľkosť šarže by mali byť k dispozícii výsledky skúšok najmenej z dvoch šarží podľa špecifikácií.
3. Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.
4. Zmena nemá nepriaznivý vplyv na reprodukovateľnosť procesu.
5. Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby alebo súvisia s problémami týkajúcimi sa stability.
6. Špecifikácie účinnej látky/medziproduktov zostávajú rovnaké.
7. Účinná látka nie je sterilná.
8. Súčasná schválená veľkosť šarže nebola schválená prostredníctvom zmeny typu I A.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Čísla skúšaných šarží, ktoré majú navrhovanú veľkosť šarže.
3. Výsledky analýzy najmenej jednej výrobnej šarže účinnej látky, prípadne medziproduktu, vyrobenej na základe súčasnej schválenej veľkosti šarže a jednej výrobnej šarže vyrobenej na základe navrhovanej veľkosti šarže (formou porovnávacej tabuľky). Ak tieto výsledky nezodpovedajú špecifikáciám, držiteľ povolenia na uvedenie na trh by mal na požiadanie sprístupniť a nahlásiť údaje o šaržiach za nasledujúce dve úplné výrobné šarže (spolu s návrhom opatrení).
4. Výtlačok schválených špecifikácií účinnej látky (a podľa potreby medziproduktu).
5. Vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne podľa potreby držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že zmeny výrobných postupov sú len zmeny, ktoré si vynútilo zväčšenie alebo zmenšenie veľkosti šarže, napr. použitie zariadení inej veľkosti, že zmena nemá nepriaznivý vplyv na reprodukovateľnosť procesu, že nie je výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby alebo súvisia s problémami týkajúcimi sa stability, a že špecifikácie účinnej látky/medziproduktov zostávajú rovnaké.

B.I.a.4. Zmena skúšok alebo limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Pridanie novej skúšky a limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	I A
c) Vypustenie nevýznamnej skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu	1, 2	1, 2, 5	I A
d) Rozšírenie schválenej skúšky alebo limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky			II
e) Vypustenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky			II
f) Pridanie alebo nahradenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	I B

Podmienky

1. Zmena nie je dôsledkom záväzku revidovať limity v špecifikáciách, vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (príjatej napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena limitov na celkové nečistoty.
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu limitov platných v súčasnosti.
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.

5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6. Nová skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných skúšok uplatňovaných v priebehu výrobného procesu.
3. Podrobnosti o akejkoľvek novej neliekopisej analytickej metóde a podľa potreby validačné údaje.
4. Výsledky analýzy dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) účinnej látky vzťahujúce sa na všetky parametre v špecifikáciách.
5. Odôvodnenie/zhodnotenie rizika poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky, ktoré preukazuje, že parameter nie je významný.
6. Odôvodnenie novej skúšky a limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu, poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky.

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

B.I.b) Kontrola účinnej látky

B.I.b.1. Zmena parametrov a/alebo limitov v špecifikáciách pre účinnú látku, východiskovú surovinu/medziprodukt/činnidlo používané vo výrobnom procese účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov v špecifikáciách pre lieky, ktoré podliehajú oficiálnemu prepúšťaniu šarží do obehu	1, 2, 3, 4	1, 2	I A _{IN}
b) Sprísnenie limitov v špecifikáciách	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
c) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 7	I A
d) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 6	I A
e) Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky a/alebo hotového lieku			II
f) Zmena mimo rozsahu schválených limitov pre účinnú látku v špecifikáciách			II
g) Rozšírenie schválených limitov pre východiskové suroviny/medziprodukty v špecifikáciách, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky a/alebo hotového lieku			II
h) Pridanie alebo nahradenie (okrem biologickej alebo imunologickej látky) parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 7	I B

Podmienky

1. Zmena nie je dôsledkom záväzku revidovať limity v špecifikáciách, vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijať napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
2. Zmena nevyplyva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena limitov celkových nečistôt.

3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu limitov platných v súčasnosti.
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).
7. Zmena sa netýka genotoxickej nečistoty.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy, a ak to prichádza do úvahy, validačné údaje.
4. Údaje z analýzy šarží za dve výrobné šarže (tri výrobné šarže v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) príslušnej látky vzťahujúce sa na všetky parametre v špecifikáciách.
5. Podľa potreby porovnávací údaje o profile rozpúšťania v prípade hotového lieku aspoň za jednu poloprevádzkovú šaržu obsahujúcu účinnú látku, ktorá spĺňa súčasnú a navrhovanú špecifikáciu. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
6. Odôvodnenie/zhodnotenie rizika poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky, ktoré preukazuje, že parameter nie je významný.
7. Odôvodnenie nového parametra a limitov v špecifikáciách, poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky.

B.1.b.2. Zmena skúšobného postupu pre účinnú látku alebo východiskovú surovinu/činidlo/medziprodukt používaný v procese výroby účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Vypustenie skúšobného postupu pre účinnú látku alebo východiskovú surovinu/činidlo/medziprodukt, ak je už povolený alternatívny skúšobný postup	7	1	I A
c) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo prídania) pre činidlo, ktoré nemajú významný vplyv na celkovú kvalitu účinnej látky	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	I A
d) Zmena (nahradenie) biologickej/imunologickej/imunochemickej skúšobnej metódy alebo metódy využívajúcej biologické činidlo pre biologickú účinnú látku, napr. peptidová mapa, glykoma-pa atď.			II
e) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo prídania) v prípade účinnej látky alebo východiskovej suroviny/medziproduktu		1, 2	I B

Podmienky

1. Vykonal sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.
2. Nenastali zmeny limitov na celkové nečistoty, nezistili sa žiadne nové nevymedzené nečistoty.
3. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, ale nie rozdielny typ kolóny alebo metódy).
4. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6. Účinná látka nie je biologická/imunologická.
7. Pre parameter v špecifikáciách je už povolený alternatívny skúšobný postup a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu I A/I A (IN).

Dokumenty

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

B.I.c) *Systém uzáveru obalu*

B.I.c.1. Zmena vnútorného obalu účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Kvalitatívne a/alebo kvantitatívne zloženie	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	I A
b) Kvalitatívne a/alebo kvantitatívne zloženie pre sterilné a nemrznúce biologické/imunologické účinné látky			II
c) Kvapalnú účinnú látku (nesterilnú)		1, 2, 3, 5, 6	I B

Podmienky

1. Navrhovaný obalový materiál musí byť aspoň rovnocenný so schváleným materiálom, pokiaľ ide o jeho príslušné vlastnosti.
2. Príslušné štúdie stability sa začali za podmienok ICH, príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň v dvoch poloprevádzkových alebo prevádzkových šaržiach a žiadateľ má v čase výkonu k dispozícii údaje o úspešnej aspoň trojmesačnej stabilite. Ak je však navrhovaný obal odolnejší ako existujúci obal, údaje o trojmesačnej stabilite ešte nemusia byť k dispozícii. Tieto štúdie sa musia dokončiť, a pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti/obdobia na opakovanie skúšok nebudú údaje zodpovedať špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
3. Sterilné, kvapalnú a biologické/imunologické účinné látky sú vylúčené.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Primerané údaje o novom obale (napr. porovnávacie údaje o priepustnosti, napríklad pre O₂, CO₂ a vlhkosť) vrátane potvrdenia, že materiál zodpovedá príslušným liekopisným požiadavkám alebo právnym predpisom Únie o plastových materiáloch a predmetoch prichádzajúcich do kontaktu s potravinami.
3. Podľa potreby sa musí poskytnúť dôkaz, že nenastáva žiadna interakcia medzi obsahom a materiálom obalu (napr. nedochádza k migrácii zložiek navrhovaného materiálu do obsahu a obal neodoberá lieku žiadne zložky), vrátane potvrdenia, že materiál zodpovedá príslušným liekopisným požiadavkám alebo právnym predpisom Únie o plastových materiáloch a predmetoch prichádzajúcich do kontaktu s potravinami.
4. Vyhlásenie držiteľa povolenia na uvedenie na trh, prípadne podľa potreby držiteľa referenčného spisu účinnej látky, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že v prípade, ak to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase výkonu k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a že dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa tiež poskytnúť záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
5. Výsledky štúdií stability, ktoré sa vykonali za podmienok ICH za príslušné parametre stability najmenej na dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach za obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytnú sa záruka, že tieto štúdie budú dokončené, a pokiaľ nebudú údaje na konci schváleného obdobia na opakovanie skúšok zodpovedať špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, bezodkladne sa poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
6. V prípade potreby porovnanie súčasných a navrhovaných špecifikácií vnútorného obalu.

B.I.c.2. Zmena parametrov a/alebo limitov v špecifikáciách pre vnútorný obal účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov v špecifikáciách	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	I A

c) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 5	I A
d) Pridanie alebo nahradenie parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitostí týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	I B

Podmienky

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

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4. Výsledky analýzy dvoch šarží vnútorného obalu za všetky parametre v špecifikáciách.
5. Odôvodnenie/zhodnotenie rizika poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky, ktoré preukazuje, že parameter nie je významný.
6. Odôvodnenie nového parametra a limitov v špecifikáciách, poskytnuté držiteľom povolenia na uvedenie na trh alebo podľa potreby držiteľom referenčného spisu účinnej látky.

B.I.c.3. Zmena skúšobného postupu pre vnútorný obal účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3	1, 2	I A
b) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo prídania)	1, 3, 4	1, 2	I A
c) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už povolený alternatívny skúšobný postup	5	1	I A

Podmienky

1. Vykonal sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.
2. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).
3. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
4. Účinná látka/hotový liek nie je biologická(-ý)/imunologická(-ý).
5. Skúšobný postup pre parameter v špecifikáciách je stále zaregistrovaný a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu I A/I A (IN).

Dokumenty

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

B.I.d) *Stabilita*

B.I.d.1. Zmena obdobia na opakovanie skúšok/obdobia skladovania alebo podmienok skladovania účinnej látky, ak certifikát zhody s Európskym liekopisom vzťahujúci sa na obdobie na opakovanie skúšok nie je súčasťou schválenej spisovej dokumentácie	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Obdobie na opakovanie skúšok/obdobie skladovania			
1. Skrátenie	1	1, 2, 3	I A
2. Predĺženie obdobia na opakovanie skúšok na základe extrapolácie údajov o stabilite, ktoré nie je v súlade s usmerneniami ICH (*)			II
3. Predĺženie obdobia skladovania biologickej/ imunologickej účinnej látky, ktoré nie je v súlade so schváleným protokolom o stabilite			II
4. Predĺženie alebo zavedenie obdobia na opakovanie skúšok/obdobia skladovania na základe údajov v reálnom čase		1, 2, 3	I B
b) Podmienky skladovania			
1. Zmena na obmedzujúcejšie podmienky skladovania účinnej látky	1	1, 2, 3	I A
2. Zmena podmienok skladovania biologických/ imunologických účinných látok, keď sa štúdie stability nevykonali v súlade so súčasným schváleným protokolom o stabilite			II
3. Zmena podmienok skladovania účinnej látky		1, 2, 3	I B

Podmienky

- Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, alebo pochybností o stabilite.

Dokumenty

- Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA). Musí obsahovať výsledky primeraných štúdií stability v reálnom čase, vykonaných v súlade s príslušnými usmerneniami o stabilite najmenej na dvoch (v prípade biologických liekov troch) poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach účinnej látky v povolenom obalovom materiáli a zahŕňajúcich dĺžku požadovaného obdobia na opakovanie skúšok alebo požadované podmienky skladovania.
- Potvrdenie, že štúdie stability sa vykonali podľa súčasného schváleného protokolu. Štúdie musia dokazovať, že dohodnuté príslušné špecifikácie sa stále dodržiavajú.
- Výtlačok schválených špecifikácií účinnej látky.

(*) *Poznámka:* Obdobie na opakovanie skúšok sa nevzťahuje na biologickú/imunologickú účinnú látku.

B.I.e) *Rozpätie výrobných parametrov*

B.I.e.1. Zavedenie nového rozpätia výrobných parametrov alebo rozšírenie schváleného rozpätia výrobných parametrov pre účinnú látku, týkajúce sa:	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) jednej jednotkovej operácie vo výrobnom procese účinnej látky vrátane vyplývajúcich kontrol a/alebo skúšobných postupov v priebehu výrobného procesu		1, 2, 3	II
b) skúšobných postupov pre východiskové suroviny/činiidlá/medziprodukty a/alebo účinnú látku		1, 2, 3	II

Dokumenty

1. Rozpätie výrobných parametrov bolo vypracované v súlade s príslušnými európskymi a medzinárodnými vedeckými usmerneniami. Výsledky štúdií liekov, procesov a analytických vývojových štúdií (preskúmať sa musí napríklad interakcia rôznych parametrov tvoriacich rozpätie výrobných parametrov, podľa potreby vrátane štúdií hodnotenia rizík a multivariačných štúdií) dokazujú, ak to prichádza do úvahy, že sa dosiahlo systematické mechanické chápanie vplyvu atribútov materiálu a parametrov procesov na rozhodujúce atribúty kvality účinnej látky.
2. Opis rozpätia výrobných parametrov v tabulkovej forme vrátane premenných veličín (a podľa potreby atribútov materiálov a parametrov procesov) a ich navrhovaných rozsahov.
3. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).

B.I.e.2. Zavedenie protokolu riadenia zmien po schválení týkajúceho sa účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1, 2	II

Dokumenty

1. Podrobný opis navrhovanej zmeny.
2. Protokol riadenia zmien týkajúci sa účinnej látky.

B.I.e.3. Vypustenie protokolu riadenia schválených zmien týkajúceho sa účinnej látky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1	I A _{IN}

Podmienky

1. Vypustenie protokolu riadenia schválených zmien týkajúceho sa účinnej látky nie je výsledkom neočakávaných udalostí alebo výsledkov, ktoré nezodpovedajú špecifikáciám, počas zavádzania zmeny alebo zmien opísaných v protokole.

Dokumenty

1. Odôvodnenie navrhovaného vypustenia.

B.II. HOTOVÝ LIEK

B.II.a) Opis a zloženie

B.II.a.1. Zmena alebo prídanie ryhovania, reliéfov alebo iných značiek vrátane nahradenia alebo prídania atramentov používaných na označenie lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zmeny ryhovania, reliéfov alebo iných značiek	1, 2, 3	1, 2	I A _{IN}
b) Zmeny deliacej ryhy určenej na rozdelenie na rovnaké dávky		1, 2, 3	I B

Podmienky

1. Špecifikácie platné na prepúšťanie do obehu a špecifikácie obdobia použiteľnosti hotového lieku sa nezmenili (okrem vzhľadu).
2. Každý atrament musí zodpovedať príslušným farmaceutickým právnym predpisom.
3. Deliace ryhy nie sú určené na rozdelenie na rovnaké dávky.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane podrobného nákresu alebo písomného opisu súčasného a nového vzhľadu a podľa potreby vrátane revidovaných informácií o lieku.
2. Vzorky hotového lieku tam, kde to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).
3. Výsledky príslušných skúšok Európskeho liekopisu dokazujúce rovnocennosť charakteristických vlastností/správne dávkovanie.

B.II.a.2. Zmena tvaru alebo rozmerov liekovej formy	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Tablety, tobolky, čapíky a vaginálne globule na okamžité uvoľňovanie	1, 2, 3, 4	1, 4	I A _{IN}
b) Enterosolventné liekové formy, liekové formy s riadeným alebo predĺženým uvoľňovaním a tablety s deliacou ryhou na rozdelenie na rovnaké dávky		1, 2, 3, 4, 5	I B

Podmienky

1. Ak je to vhodné, profil rozpúšťania upraveného lieku je porovnateľný so starým profilom. Ak by sa v prípade rastlinných liekov skúšanie rozpúšťania nedalo realizovať, obdobie rozpadu nového lieku v porovnaní so starým.
2. Špecifikácie na uvoľňovanie a koniec obdobia použiteľnosti lieku sa nezmenili (okrem rozmerov).
3. Kvalitatívne alebo kvantitatívne zloženie a priemerná hmotnosť zostávajú nezmenené.
4. Zmena sa netýka ryhovanej tablety, ktorá je určená na rozdelenie na rovnaké dávky.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane podrobného nákresu súčasného a navrhovaného stavu a podľa potreby vrátane revidovaných informácií o lieku.
2. Porovnávacie údaje o rozpúšťaní aspoň za jednu poloprevádzkovú šaržu súčasných a navrhovaných rozmerov [ak nie sú výrazné rozdiely v porovnateľnosti, pozri príslušné (humánne alebo veterinárne) pokyny pre biologickú dostupnosť]. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
3. Odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa príslušných (humánnych alebo veterinárnych) pokynov pre biologickú dostupnosť.
4. Vzorky hotového lieku tam, kde to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).
5. Výsledky príslušných skúšok Európskeho liekopisu, ktoré dokazujú rovnocennosť charakteristických vlastností/správne dávkovanie.

B.II.a.3. Zmeny zloženia (pomocných látok) hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zmeny zložiek systému dochucovadiel alebo farbív			
1. Pridanie, vypustenie alebo nahradenie	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	1, 2, 4, 5, 6	I A _{IN}
2. Zväčšenie alebo zmenšenie	1, 2, 3, 4	1, 2, 4	I A
3. Biologické veterinárne lieky na perorálne použitie, pri ktorých je farbivo alebo dochucovadlo dôležité na prijímanie cieľovými živočíšnymi druhmi			II
b) Ostatné pomocné látky			
1. Akákoľvek menej významná úprava kvantitatívneho zloženia hotového lieku vzhľadom na pomocné látky	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	I A
2. Kvalitatívne alebo kvantitatívne zmeny jednej alebo viacerých pomocných látok, ktoré môžu mať významný vplyv na bezpečnosť, kvalitu alebo účinnosť lieku			II
3. Zmena, ktorá sa týka biologického/imunologického lieku			II
4. Akákoľvek nová pomocná látka, ktorá zahŕňa použitie materiálov ľudského alebo živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje hodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti alebo riziku TSE (prenosnej spongiformnej encefalopatie)			II

5. Zmena, ktorá je podložená štúdiou o bioekvivalencii			II
6. Nahradenie jednej pomocnej látky porovnateľnou pomocnou látkou s rovnakými funkčnými charakteristickými vlastnosťami a na podobnej úrovni		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	I B

Podmienky

1. Žiadna zmena funkčných charakteristických vlastností liekovej formy, napr. času rozkladu, profilu rozpúšťania.
2. Každá menej významná úprava zloženia na účel zachovania celkovej hmotnosti by sa mala vykonať pomocnou látkou, ktorá v súčasnosti tvorí významnú časť zloženia hotového lieku.
3. Špecifikácia hotového lieku bola aktualizovaná len v súvislosti so vzhľadom/vôňou/chuťou a prípadne vypustením skúšky totožnosti.
4. Štúdie stability sa začali za podmienok ICH (s uvedením čísel šarží), príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň v dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach a žiadateľ má k dispozícii údaje o úspešnej stabilite aspoň za tri mesiace (v čase vykonania zmien typu I A a v čase oznámenia zmien typu I B) a profil stability je podobný stavu, ktorý je zaznamenaný v súčasnosti. Je poskytnutá záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ údaje na konci schváleného obdobia použiteľnosti nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení). Okrem toho by sa podľa potreby mali vykonať skúšky fotostability.
5. Akékoľvek nové navrhované zložky musia byť v súlade s príslušnými smernicami (napr. smernicami 94/36/ES a 2008/128/ES, pokiaľ ide o farbivá na použitie v potravinách, a smernicou 88/388/EHS, pokiaľ ide o dochucovadlá).
6. Žiadna nová zložka nezahŕňa použitie materiálov ľudského alebo živočíšneho pôvodu, pre ktoré sa vyžaduje vyhodnocovanie údajov o vírusovej bezpečnosti alebo dodržiavanie platného Pokynu pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov.
7. Tam, kde to prichádza do úvahy, zmena nemá vplyv na diferenciáciu síl a nemá negatívny vplyv na prijateľnosť pediatrických liekov z hľadiska chuti.
8. Profil rozpúšťania nového lieku stanovený najmenej na dve poloprevádzkové šarže je porovnateľný so starým liekom [žiadne významné rozdiely týkajúce sa porovnateľnosti, pozri príslušné (humánne alebo veterinárne) pokyny pre biologickú dostupnosť]. V prípade rastlinných liekov, pri ktorých by sa skúšanie rozpúšťania nedalo realizovať, je čas rozpadu nového lieku porovnateľný so starým liekom.
9. Zmena nie je dôsledkom problémov so stabilitou a/ani by nemala viesť k potenciálnym hrozbám pre bezpečnosť, t. j. k rozdielom v síle.
10. Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA), podľa potreby vrátane metódy identifikácie akéhokoľvek nového farbiva a prípadne vrátane revidovaných informácií o lieku.
2. Vyhlásenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že ak to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase výkonu zmeny k dispozícii údaje o minimálnej uspokojivej stabilite, a že dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa tiež poskytnúť záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ údaje na konci schváleného obdobia použiteľnosti nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
3. Výsledky štúdií stability vykonaných za podmienok ICH za príslušné parametre stability na najmenej dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach, pokrývajúce obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytnú sa záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ údaje na konci schváleného obdobia použiteľnosti nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
4. Vzorka nového lieku tam, kde to prichádza do úvahy (pozri Oznámenie žiadateľom – Požiadavky na vzorky v členských štátoch).
5. Buď certifikát zhody s Európskym liekopisom pre akúkoľvek novú zložku zvierat náchylného na riziko TSE, alebo tam, kde to prichádza do úvahy, listinný dôkaz, že konkrétny zdroj rizikového materiálu vzhľadom na TSE predtým vyhodnotil príslušný orgán a preukázalo sa, že spĺňa požiadavky platného Pokynu pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom veterinárnych liekov. Za každý takýto materiál by mali byť uvedené tieto informácie: názov výrobcu, živočíšne druhy a tkanivá, z ktorých materiál pochádza, krajina pôvodu zdrojových zvierat a jeho použitie.

V prípade centralizovaného postupu by tieto informácie mali byť zahrnuté v aktualizovanej TSE tabuľke A (podľa potreby aj B).

6. V prípade vhodnosti údaje, ktoré dokazujú, že nová pomocná látka nie je v rozpore so skúšobnými metódami uvedenými v špecifikáciách hotového lieku.
7. Odôvodnenie zmeny/výberu pomocných látok atď. sa musí poskytnúť na základe náležitého farmaceutického vývoja (podľa potreby vrátane aspektov stability a antimikrobiálnej ochrany).
8. V prípade pevných foriem dávky porovnávacie údaje o profile rozpúšťania aspoň za dve poloprevádzkové šarže hotového lieku v novom zložení a v starom zložení. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
9. Odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa najnovšieho Pokynu pre skúmanie biologickej dostupnosti a bioekvivalencie.
10. V prípade veterinárnych liekov určených na použitie pre živočíšne druhy, z ktorých sa produkujú potraviny, dôkaz, že pomocná látka je klasifikovaná podľa článku 14 ods. 2 písm. c) nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 470/2009 zo 6. mája 2009 o stanovení postupov Spoločenstva na určenie limitov rezíduí farmakologicky účinných látok v potravinách živočíšneho pôvodu, o zrušení nariadenia Rady (EHS) č. 2377/90 a o zmene a doplnení smernice Európskeho parlamentu a Rady 2001/82/ES a nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 alebo ak nie je, odôvodnenie, že pomocná látka nemá farmakologickú účinnosť pri dávke, v ktorej sa podáva cieľovému zvieratú.

B.II.a.4. Zmena hmotnosti poľahu perorálnych foriem dávky alebo zmena hmotnosti puzdra toboliek	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Pevné perorálne liekové formy	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Enterosolventné liekové formy a liekové formy s riadeným alebo predĺženým uvoľňovaním, pri ktorých je poťah rozhodujúcim faktorom mechanizmu uvoľňovania			II

Podmienky

1. Profil rozpúšťania nového lieku určený najmenej na dvoch poloprevádzkových šaržach je porovnateľný so starým liekom. V prípade rastlinných liekov, pri ktorých sa skúšanie rozpúšťania nedalo realizovať, je rozpadavosť nového lieku porovnateľná so starým liekom.
2. Poťah nie je rozhodujúci faktor mechanizmu uvoľňovania.
3. Špecifikácia hotového lieku bola aktualizovaná len v súvislosti s hmotnosťou a rozmermi, ak to prichádza do úvahy.
4. Štúdie stability v súlade s príslušnými usmerneniami sa začali aspoň za dve poloprevádzkové alebo výrobné šarže a žiadateľ má v čase výkonu zmeny k dispozícii údaje o úspešnej stabilite aspoň za tri mesiace a ubezpečenie, že tieto štúdie sa dokončia. Ak na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Vyhlásenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a že ak to prichádza do úvahy, žiadateľ mal v čase výkonu k dispozícii údaje o minimálnej uspokojivej stabilite a že dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa tiež poskytnúť záruka, že štúdie sa dokončia a že pokiaľ údaje na konci schváleného obdobia použiteľnosti nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení). Okrem toho by sa podľa potreby mali vykonať skúšky fotostability.

B.II.a.5. Zmena koncentrácie jednodávkového parenterálneho lieku na úplné využitie, pričom množstvo účinnej látky na jednotku dávky (t. j. sila) zostáva rovnaké	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II
B.II.a.6. Vypustenie vnútorného obalu rozpúšťadla/riediaceho roztoku z balenia	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1, 2	I B

Dokumenty

1. Odôvodnenie vypustenia vrátane vyhlásenia o alternatívnych spôsoboch získania rozpúšťadla/riediaceho roztoku, potrebných na bezpečné a účinné používanie lieku.
2. Revidované informácie o lieku.

B.II.b) Výroba

B.II.b.1. Nahradenie alebo pridanie miesta výroby pre časť výrobného procesu alebo celý výrobný proces hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Miesto sekundárneho balenia	1, 2	1, 3, 8	I A _{IN}
b) Miesto primárneho balenia	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	I A _{IN}
c) Miesto, kde sa uskutočňuje výrobná operácia(-e) biologických/imunologických liekov, okrem prepúšťania šarží do obehu, kontroly šarží a sekundárneho balenia			II
d) Miesto, ktoré si vyžaduje začiatočnú kontrolu alebo kontrolu zameranú na konkrétny liek			II
e) Miesto, kde sa uskutočňuje výrobná operácia(-e) nesterilných liekov, okrem prepúšťania šarží do obehu, kontroly šarží a sekundárneho balenia		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	I B
f) Miesto, kde sa uskutočňuje výrobná operácia(-e) sterilných liekov vyrobených s použitím aseptickéj metódy, okrem prepúšťania šarží do obehu, kontroly šarží a sekundárneho balenia, vynímajúc biologické/imunologické lieky		1, 2, 3, 4, 5, 7, 8	I B

Podmienky

- Úspešná kontrola počas posledných troch rokov inšpekčnou službou jedného z členských štátov EHP alebo krajiny, v ktorej existuje medzi príslušnou krajinou a EÚ dohoda o vzájomnom uznávaní správnej výrobnéj praxe (SVP).
- Miesto je náležite povolené (na výrobu príslušnej liekovej formy alebo lieku).
- Príslušný liek nie je sterilný liek.
- Ak to prichádza do úvahy, napríklad pri suspenziách a emulziách, je k dispozícii schéma validácie alebo validácia výroby na novom mieste sa úspešne vykonala podľa najnovšieho protokolu aspoň za tri výrobné šarže.
- Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.

Dokumenty

- Doklad, že navrhované miesto je náležite povolené pre príslušnú liekovú formu alebo liek, t. j.:

V prípade výrobného závodu v EHP: kópia platného povolenia na výrobu. Bude stačiť odkaz na databázu EudraGMP, ak je funkčná verejná verzia.

V prípade výrobného závodu mimo EHP a ak medzi príslušnou krajinou a EÚ existuje dohoda o vzájomnom uznávaní správnej výrobnéj praxe: osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch dotknutým príslušným orgánom.

V prípade výrobného závodu mimo EHP a ak neexistuje takáto dohoda o vzájomnom uznávaní: osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch inšpekčnou službou jedného z členských štátov EHP. Bude stačiť odkaz na databázu EudraGMP, ak je funkčná verejná verzia.

- Ak to prichádza do úvahy, mali by byť uvedené čísla šarží (33) použitých vo validačnej štúdii, ich zodpovedajúca veľkosť a dátum výroby a mali by byť predložené validačné údaje alebo by mal byť predložený validačný protokol (plán).
- V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedené „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia hotových liekov, ako sa uvádza v oddiele 2.5 (časť I A) tlačiva žiadosti.
- Ak to prichádza do úvahy, výťahy schválených špecifikácií o uvoľňovaní a o konci obdobia použiteľnosti.
- Údaje z analýzy jednej výrobnéj šarže a dvoch poloprevádzkových šarží simulujúcich výrobný proces (alebo dvoch výrobných šarží) a porovnávacie údaje za posledné tri šarže z predchádzajúceho miesta; údaje o šaržach za nasledujúce dve výrobné šarže by mali byť k dispozícii na požiadanie alebo by mali byť nahlásené, ak nezodpovedajú špecifikáciám (spolu s návrhom opatrení).

6. V prípade polotuhých a kvapalných liekov, v ktorých je účinná látka prítomná v nerozpustenej forme, primerané validačné údaje vrátane mikroskopického snímania rozdelenia a morfológie veľkosti častíc.
7. i) Ak nové výrobné miesto používa účinnú látku ako východiskovú surovinu – vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) v mieste zodpovednom za prepúšťanie šarží do obehu, že účinná látka je vyrobená v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobnej praxi pre východiskovú surovinu, prijatými Úniou.
- ii) Okrem toho, ak je nový výrobný závod umiestnený v EHP a používa účinnú látku ako východiskovú surovinu – vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) nového výrobného závodu, že používaná účinná látka sa vyrába v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobnej praxi pre východiskovú surovinu, prijatými Úniou.
8. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
9. Ak miesto výroby a primárne miesto balenia sú rozdielne, mali by sa uviesť a odsúhlasiť podmienky dopravy a hromadného skladovania.

Poznámky: V prípade zmeny výrobného závodu alebo nového výrobného závodu v krajine mimo EHP bez platnej dohody o vzájomnom uznávaní SVP s EÚ sa držiteľom povolenia na uvedenie na trh nariaďuje, aby konzultoval s dotknutými príslušnými orgánmi skôr, ako podajú oznámenie, a aby poskytl informácie o každej predchádzajúcej kontrole v EHP v posledných 2 – 3 rokoch a/alebo o akejkolvek plánovanej kontrole(-ách) v EHP, zahŕňajúce dátumy kontroly, kontrolované kategórie liekov, orgán dohľadu a ďalšie dôležité informácie. To v prípade potreby ulahčí dojednanie kontroly správnej výrobnej praxe inšpekčnou službou jedného z členských štátov.

Vyhľadania QP v súvislosti s účinnými látkami

Držiteľia povolenia na výrobu sú povinní používať ako východiskovú surovinu účinné látky, ktoré boli vyrobené v súlade s SVP, takže od každého držiteľa povolenia na výrobu sa očakáva vyhlásenie, že ako východiskovú surovinu používa účinnú látku. Okrem toho, keďže QP zodpovedná za certifikáciu šarží preberá všetku zodpovednosť za každú šaržu, od QP zodpovednej za certifikáciu šarží sa očakáva ďalšie vyhlásenie, ak je miesto prepúšťania šarží do obehu iné ako vyššie uvedené miesto.

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

Vo vyhlásení sa vysvetľuje, že je podpísané v mene všetkých zapojených QP.

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

Pripomíname žiadateľom, že kvalifikovaná osoba je k dispozícii držiteľovi povolenia na výrobu v súlade s článkom 41 smernice 2001/83/ES a článkom 45 smernice 2001/82/ES a je usadená v EHP. Vyhlásenia pracovníkov zamestnaných výrobcami v tretích krajinách, vrátane tých, ktorí sú usadení v partnerských krajinách dohody o vzájomnom uznávaní, preto nie sú prijateľné. Podľa článku 46a ods. 1 smernice 2001/83/ES a článku 50a ods. 1 smernice 2001/82/ES výroba zahŕňa úplnú alebo čiastočnú výrobu, dovoz, delenie, balenie alebo prezentáciu pred začlenením účinnej látky do lieku vrátane prebalovania alebo opätovného označovania etiketami, ktoré vykonáva distribútor.

Vyhľadanie sa nevyžaduje v prípade krvi alebo zložiek krvi, na ktoré sa vzťahujú požiadavky smernice 2002/98/ES.

B.II.b.2. Zmena mechanizmov prepúšťania šarží do obehu a skúšok kontroly kvality hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Nahradenie alebo prídanie miesta, na ktorom sa uskutočňuje kontrola/skúšanie šarží	2, 3, 4	1, 2, 5	I A
b) Nahradenie alebo prídanie výrobcu zodpovedného za prepúšťanie šarží do obehu			
1. Nezahŕňa kontrolu/skúšanie šarží	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	I A _{IN}
2. Vrátane kontroly/skúšania šarží	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	I A _{IN}
3. Vrátane kontroly/skúšania šarží pre biologický/imunologický liek a jedna zo skúšobných metód realizovaných v danom mieste je biologická/immunologická/immunochemická metóda.			II

Podmienky

1. Výrobca zodpovedný za prepúšťanie šarží do obehu musí byť usídlený v EHP.
2. Miesto má riadne povolenie.
3. Liek nie je biologický/immunologický liek.
4. Presun metódy zo starého miesta alebo skúšobne do nového miesta alebo skúšobne sa úspešne dokončil.

Dokumenty

1. V prípade miesta v EHP: priložiť kópiu povolenia alebo povolení na výrobu alebo ak neexistuje povolenie na výrobu, osvedčenia o dodržiavaní SVP vydaného v priebehu posledných troch rokov dotknutým príslušným orgánom.

V prípade miesta výroby mimo EHP a ak existuje platná dohoda o vzájomnom uznávaní SVP medzi príslušnou krajinou a EÚ: osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch dotknutým príslušným orgánom. Ak takáto dohoda neexistuje, osvedčenie o SVP vydané v posledných troch rokoch príslušným orgánom EÚ/EHP.
2. V tlačive žiadosti o zmenu by mali byť jasne uvedené „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia hotových liekov, ako sa uvádza v oddiele 2.5 (časť I A) tlačiva žiadosti.
3. Len v prípade centralizovaného postupu: podľa potreby kontaktné údaje novej kontaktnej osoby v EHP pre chyby liekov a stiahnutia liekov z trhu.
4. Vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) zodpovednej za certifikáciu šarží, v ktorom sa uvádza, že výrobca(-ovia) účinnej látky uvedený(-i) v povolení na uvedenie na trh pôsobí(-ia) v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobných praxi pre východiskové suroviny. Za určitých okolností môže byť prijateľné jediné vyhlásenie – pozri poznámku v zmene č. B.II.b.1.
5. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane revidovaných informácií o lieku, pokiaľ to prichádza do úvahy.

B.II.b.3. Zmena výrobného procesu hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významná zmena výrobného procesu pevnej perorálnej formy dávky s okamžitým uvoľňovaním alebo perorálnych roztokov	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 3, 4, 6, 7, 8	I A
b) Významné zmeny výrobného procesu, ktoré môžu mať významný vplyv na kvalitu, bezpečnosť a účinnosť lieku			II
c) Liek je biologický/imunologický liek a zmena vyžaduje vyhodnotenie porovnateľnosti			II
d) Zavedenie neštandardnej metódy sterilizácie v spotrebiteľskom balení			II
e) Zavedenie alebo zvýšenie prebytku, ktorý sa používa pre účinnú látku			II
f) Menej významná zmena vo výrobnom procese vodnej perorálnej suspenzie		1, 2, 4, 6, 7, 8	I B

Podmienky

1. Žiadna zmena kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt alebo fyzikálno-chemických vlastností.
2. Príslušný liek nie je biologický/imunologický ani rastlinný liek.
3. Princíp výroby vrátane jednotlivých krokov výroby zostáva rovnaký, napr. spracovanie medziproduktov, a zmeny nenastali v žiadnom rozpúšťadle používanom vo výrobnom procese.
4. Súčasný registrovaný proces sa musí kontrolovať príslušnými kontrolami počas výrobného procesu a nevyžadujú sa žiadne zmeny týchto kontrol (rozšírenie ani vypustenie limitov).
5. Špecifikácie hotového lieku alebo medziproduktov sa nezmenili.
6. Nový proces musí viesť k zhodnému lieku, pokiaľ ide o všetky aspekty kvality, bezpečnosti a účinnosti.
7. Príslušné štúdie stability v súlade s príslušnými usmerneniami sa začali aspoň za jednu poloprevádzkovú alebo výrobnú šaržu a žiadateľ má k dispozícii údaje o stabilite aspoň za tri mesiace. Je poskytnutá záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ údaje na konci schváleného obdobia použiteľnosti nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, bezodkladne sa poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane priameho porovnania súčasného procesu s novým procesom.

2. V prípade polotuhých a kvapalných liekov, v ktorých je účinná látka prítomná v nerozpustenej forme: primeraná validácia zmeny vrátane mikroskopického snímania častíc na kontrolu viditeľných zmien v morfológii; porovnávacie údaje o veľkostnom zložení na základe vhodnej metódy.
3. V prípade pevných foriem dávky: údaje o profile rozpúšťania za jednu reprezentatívnu výrobnú dávku a porovnávacie údaje najmenej za tri šarže z predchádzajúceho procesu; údaje za nasledujúce dve úplné výrobné šarže by mali byť k dispozícii na požiadanie alebo sa majú nahlásiť, ak nezodpovedajú špecifikáciám (spolu s návrhom opatrení). V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
4. Odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa príslušných (humánnych alebo veterinárnych) pokynov pre biologickú dostupnosť.
5. V prípade zmeny procesu sterilizácie by sa mali poskytnúť validačné údaje.
6. Kópia schválených špecifikácií platných na prepúšťanie do obehu a špecifikácií obdobia použiteľnosti.
7. Výsledky analýzy najmenej jednej šarže vyrobenej podľa súčasného schváleného procesu a jednej podľa navrhovaného procesu (formou porovnávacej tabuľky). Výsledky analýzy dvoch nasledujúcich úplných výrobných šarží by mali byť dostupné na požiadanie, a ak nezodpovedajú špecifikáciám, držiteľ povolenia na uvedenie na trh ich má nahlásiť (spolu s návrhom opatrení).
8. Vyhlásenie, že príslušné štúdie stability sa začali za podmienok ICH (s uvedením príslušných čísel šarží) a príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň za jednu poloprevádzkovú alebo výrobnú šaržu a žiadateľ má v čase oznámenia k dispozícii úspešné údaje o stabilite aspoň za tri mesiace a že profil stability je podobný situácii registrovanej v súčasnosti. Je poskytnutá záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).

B.II.b.4. Zmena veľkosti šarže (vrátane rozsahov veľkosti šarže) hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zväčšenie šarže až na desaťnásobok oproti súčasnej schválenej veľkosti šarže	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	I A
b) Až desaťnásobné zmenšenie veľkosti šarže	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	I A
c) Zmena vyžaduje hodnotenie porovnateľnosti biologického/imunologického lieku			II
d) Zmena sa týka všetkých ostatných liekových foriem vyrobených zložitými výrobnými procesmi			II
e) Viac ako desaťnásobné zväčšenie oproti súčasnej schválenej veľkosti šarže v prípade liekov s okamžitým uvoľňovaním		1, 2, 3, 4, 5, 6	I B
f) Veľkosť šarže biologického/imunologického lieku sa zväčší/zmenší bez zmeny procesu (napr. zdvojenie linky)		1, 2, 3, 4, 5, 6	I B

Podmienky

1. Zmena nemá vplyv na reprodukovateľnosť a/ani konzistentnosť lieku.
2. Zmena sa týka štandardných perorálnych liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním alebo nesterilných liekových foriem s tekutým základom.
3. Akékoľvek zmeny výrobných metód a/alebo kontrol počas výrobného procesu sú jedine tie zmeny, ktoré si vyžiadala zmena veľkosti šarže, napr. použitie zariadenia inej veľkosti.
4. K dispozícii je plán validácie alebo validácia výroby sa úspešne vykonala podľa platného protokolu aspoň na troch šaržach pri navrhovanej novej veľkosti šarže v súlade s príslušnými usmerneniami.
5. Príslušný liek nie je biologický/imunologický liek.
6. Zmena by nemala byť dôsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, alebo pochybností o stabilite.
7. Súčasná schválená veľkosť šarže nebola schválená prostredníctvom zmeny typu I A.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).

2. Výsledky analýzy aspoň jednej výrobnéj šarže vyrobenej v schválenej a jednej v navrhovanej veľkosti šarže (formou porovnávacej tabuľky). Výsledky analýzy dvoch nasledujúcich úplných výrobných šarží by držiteľ povolenia na výrobu mal mať k dispozícii na požiadanie, a ak nezodpovedajú špecifikáciám, mal by ich nahlásiť (spolu s návrhom opatrení).
3. Kópia schválených špecifikácií na prepúšťanie do obehu a špecifikácií konca obdobia použiteľnosti.
4. Ak to prichádza do úvahy, mali by byť uvedené čísla šarží (3) použitých vo validačnej štúdií, ich zodpovedajúca veľkosť a dátum výroby a mali by byť predložené validačné údaje alebo by mal byť predložený validačný protokol (plán).
5. Mali by sa poskytnúť výsledky validácie.
6. Výsledky štúdií stability vykonaných za podmienok ICH za príslušné parametre stability aspoň na jednej poloprevádzkovej alebo výrobnéj šarži, pokrývajúce obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytnie sa záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení). V prípade biologických/imunologických látok vyhlásenie, že hodnotenie porovnateľnosti sa nevyžaduje.

B.II.b.5. Zmena skúšok alebo limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Pridanie nových skúšok a limitov	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	I A
c) Vypustenie nevýznamnej skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu	1, 2	1, 2, 6	I A
d) Vypustenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu, ktorá môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
e) Rozšírenie schválených limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu, ktoré môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
f) Pridanie alebo nahradenie skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 7	I B

Podmienky

1. Zmena nie je dôsledkom záväzku revidovať limity v špecifikáciách, vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (priateľného napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena limitov na celkové nečistoty.
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rámci limitov schválených v súčasnosti.
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6. Nová skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných skúšok a limitov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4. Výsledky analýzy dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) hotového lieku vzťahujúce sa na všetky parametre v špecifikáciách.
5. Podľa potreby porovnávacie údaje o profile rozpúšťania za hotový liek aspoň za jednu poloprevádzkovú šaržu vyrobenú s použitím súčasnej a jednu s použitím novej skúšky uplatňovanej v priebehu výrobného procesu. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
6. Odôvodnenie/zhodnotenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný.
7. Odôvodnenie novej skúšky a limitov počas výrobného procesu.

B.II.c) Kontrola pomocných látok

B.II.c.1. Zmena parametrov a/alebo limitov pomocnej látky v špecifikáciách	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov v špecifikáciách	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	I A
c) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 7	I A
d) Zmena mimo schváleného rozsahu limitov v špecifikáciách			II
e) Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktorý môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
f) Pridanie alebo nahradenie (okrem biologického alebo imunologického lieku) parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	I B

Podmienky

- Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať limity v špecifikáciách, vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
- Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nekvalifikovaná nečistota, zmena limitov na celkové nečistoty.
- Každá zmena by mala byť v rozsahu limitov platných v súčasnosti.
- Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
- Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
- Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).
- Zmena sa netýka genotoxickej nečistoty.

Dokumenty

- Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
- Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
- Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
- Výsledky analýzy dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických pomocných látok) pomocnej látky za všetky parametre v špecifikáciách.
- Podľa potreby porovnávací údaje o profile rozpúšťania hotového lieku aspoň za jednu poloprevádzkovú šaržu obsahujúcu pomocnú látku, ktorá zodpovedá súčasnej, a jednu, ktorá zodpovedá navrhovanej špecifikácii. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
- Ak je to vhodné, odôvodnenie nepredloženia novej štúdie o bioekvivalencii podľa príslušných (humánnych, veterinárnych) usmernení o *biologickej dostupnosti*.
- Odôvodnenie/zhodnotenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný.
- Odôvodnenie nového parametra a limitov v špecifikáciách.

B.II.c.2. Zmena skúšobného postupu pre pomocnú látku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už schválený alternatívny skúšobný postup	5	1	I A
c) Nahradenie biologickej/imunologickej/imunochemickej skúšobnej metódy alebo metódy využívajúcej biologické činidlo			II

d) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo pridania)		1, 2	I B
--	--	-------------	------------

Podmienky

1. Vykonal sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.
2. Nenastali zmeny limitov na celkové nečistoty; nezistili sa žiadne nové nevymedzené nečistoty.
3. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).
4. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).
5. Alternatívny skúšobný postup je už povolený pre parameter v špecifikáciách a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia o zmene typu I A/I A (IN).

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky, zhrnutia validačných údajov, revidovaných špecifikácií pre nečistoty (pokiaľ prichádzajú do úvahy).
2. Porovnávacie validačné výsledky alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie analytickej výsledky, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade pridania nového skúšobného postupu.

B.II.c.3. Zmena zdroja pomocnej látky alebo činidla s rizikom z hľadiska TSE (prenosnej spongiformnej encefalopatie)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Z rizikového materiálu z hľadiska TSE na materiál rastlinného alebo syntetického pôvodu			
1. V prípade pomocných látok alebo činidiel, ktoré sa nepoužívajú pri výrobe biologickej/imunologickej účinnej látky alebo biologického/imunologickeho lieku	1	1	I A
2. V prípade pomocných látok alebo činidiel, ktoré sa používajú pri výrobe biologickej/imunologickej účinnej látky alebo biologického/imunologickeho lieku		1, 2	I B
b) Zmena alebo zavedenie rizikového materiálu z hľadiska TSE alebo nahradenie rizikového materiálu z hľadiska TSE, ktorý nie je zahrnutý v TSE certifikáte vhodnosti, za iný rizikový materiál z hľadiska TSE			II

Podmienky

1. Špecifikácie platné na prepúšťanie do obehu a špecifikácie obdobia použiteľnosti pomocnej látky a hotového lieku zostávajú rovnaké.

Dokumenty

1. Vyhlásenie výrobcu alebo držiteľa povolenia na uvedenie na trh o materiáli, ktorý je čisto rastlinného alebo syntetického pôvodu.
2. Štúdia rovnocennosti materiálov a vplyvu na výrobu konečného materiálu a na správanie (napr. charakteristické vlastnosti rozpúšťania) hotového lieku.

B.II.c.4. Zmena syntézy alebo extrakcie neliekopisnej pomocnej látky (ak je opísaná v spisovej dokumentácii)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významná zmena syntézy alebo extrakcie neliekopisnej pomocnej látky	1, 2	1, 2, 3, 4	I A
b) Vplyv na špecifikácie alebo zmena fyzikálno-chemických vlastností pomocnej látky s možným vplyvom na kvalitu hotového lieku			II
c) Pomocná látka je biologická/imunologická látka			II

Podmienky

1. Spôsob syntetizácie a špecifikácie je totožný a nedochádza k zmene kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt [okrem zvyškových rozpúšťadiel za predpokladu, že sú kontrolované v súlade s limitmi (V) ICH] ani fyzikálno-chemických vlastností.
2. Pomocné látky sú vylúčené.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Výsledky analýzy najmenej dvoch aspoň poloprevádzkových šarží pomocnej látky vyrobených súčasne a novým postupom (formou porovnávacej tabuľky).
3. Ak to prichádza do úvahy, porovnávacie údaje o profile rozpúšťania hotového lieku najmenej za dve aspoň poloprevádzkové šarže. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
4. Kópie schválenej a (prípadne) novej špecifikácie pomocnej látky.

B.II.d) *Kontrola hotového lieku*

B.II.d.1. Zmena parametrov a/alebo limitov hotového lieku v špecifikáciách	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov v špecifikáciách	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Sprísnenie limitov v špecifikáciách pre lieky, ktoré podliehajú oficiálnemu prepúšťaniu šarží do obehu	1, 2, 3, 4	1, 2	I A _{IN}
c) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	I A
d) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 6	I A
e) Zmena mimo schváleného rozsahu limitov v špecifikáciách			II
f) Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktorý môže mať významný vplyv na celkovú kvalitu hotového lieku			II
g) Pridanie alebo nahradenie (okrem biologického alebo imunologického lieku) parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 5, 7	I B

Podmienky

1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať limity v špecifikáciách, vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijaté napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
2. Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, napr. nová nevymedzená nečistota, zmena limitov na celkové nečistoty.
3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu limitov platných v súčasnosti.
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
6. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo pre biologickú účinnú látku.
7. Zmena sa netýka genotoxickej nečistoty.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti o akejkoľvek novej analytickej metóde a validačné údaje.

4. Výsledky analýzy dvoch výrobných šarží (troch výrobných šarží v prípade biologických látok, ak nie je odôvodnený iný počet) hotového lieku za všetky parametre v špecifikáciách.
5. Ak to prichádza do úvahy, porovnávacie údaje o profile rozpúšťania za hotový liek aspoň za jednu poloprevádzkovú šaržu zodpovedajúcu súčasnej špecifikácii a jednu zodpovedajúcu navrhovanej špecifikácii. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.
6. Odôvodnenie/zhodnotenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný.
7. Odôvodnenie nového parametra a limitov v špecifikáciách.

B.II.d.2. Zmena skúšobného postupu pre hotový liek	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už schválená alternatívna metóda	4	1	I A
c) Nahradenie biologickej/imunologickej/imunochemickej skúšobnej metódy alebo metódy využívajúcej biologické činidlo			II
d) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo prídania)		1, 2	I B

Podmienky

1. Vykonal sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.
2. Nenastali zmeny limitov na celkové nečistoty; nezistili sa žiadne nové nevymedzené nečistoty.
3. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).
4. Skúšobná metóda nie je biologická/imunologická/imunochemická metóda ani metóda využívajúca biologické činidlo (nezahŕňa štandardné liekopisné mikrobiologické metódy).

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky, zhrnutia validačných údajov, revidovaných špecifikácií pre nečistoty (pokiaľ prichádzajú do úvahy).
2. Porovnávacie validačné výsledky alebo v prípade odôvodnenosti porovnávacie analytické výsledky, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade prídania nového skúšobného postupu.

B.II.d.3. Zmeny týkajúce sa zavedenia prepúšťania do obehu v reálnom čase alebo parametrického prepúšťania do obehu pri výrobe hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II

Dokumenty

B.II.e) Systém uzáveru obalu

B.II.e.1. Zmena vnútorného obalu hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie			
1. Pevné liekové formy	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	I A
2. Polotuhé a nesterilné kvapalné liekové formy		1, 2, 3, 5, 6	I B
3. Sterilné lieky a biologické/imunologické lieky			II
4. Zmena sa týka obalu so slabšou ochranou spolu so súvisiacimi zmenami podmienok skladovania a/alebo skrátenia obdobia použiteľnosti			II

b) Typ vnútorného obalu			
1. Pevné, polotuhé a nesterilné kvapalné liekové formy		1, 2, 3, 5, 6, 7	I B
2. Sterilné lieky a biologické/immunologické lieky			II

Podmienky

- Zmena sa týka len toho istého typu balenia/vnútorného obalu (napr. z blistra na iný blister).
- Navrhovaný obalový materiál musí byť aspoň rovnocenný so schváleným materiálom, pokiaľ ide o príslušné vlastnosti.
- Príslušné štúdie stability sa začali za podmienok ICH, príslušné parametre stability boli vyhodnotené aspoň v dvoch poloprevádzkových alebo prevádzkových šaržiach a žiadateľ má v čase výkonu zmeny k dispozícii údaje o úspešnej stabilite aspoň za tri mesiace. Ak je však navrhované balenie odolnejšie ako existujúce balenie, napr. hrubšie blistrové balenie, údaje o stabilite za tri mesiace nemusia byť ešte k dispozícii. Tieto štúdie sa musia dokončiť a údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom, ak na konci schváleného obdobia použiteľnosti tieto údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať (spolu s návrhom opatrení).

Dokumenty

- Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane revidovaných informácií o lieku, pokiaľ to prichádza do úvahy.
- Primerané údaje o novom balení (porovnávacie údaje o priepustnosti, napr. pre O₂, CO₂ a vlhkosť).
- Pokiaľ to prichádza do úvahy, musí sa poskytnúť dôkaz, že nedochádza k interakcii medzi obsahom a obalovým materiálom (napr. nedochádza k migrácii zložiek navrhovaného materiálu do obsahu a obal neodoberá lieku žiadne zložky), vrátane potvrdenia, že materiál je v súlade s príslušnými liekopisnými požiadavkami alebo právnymi predpismi Únie o plastových materiáloch a predmetoch prichádzajúcich do kontaktu s potravinami.
- Vyhlasenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH (s uvedením príslušných čísel šarží), že (pokiaľ to prichádza do úvahy) žiadateľ mal v čase výkonu zmeny k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a že dostupné údaje nenaznačovali problém. Mala by sa tiež poskytnúť záruka, že štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
- Výsledky štúdií stability vykonaných za podmienok ICH za príslušné parametre stability aspoň na dvoch poloprevádzkových alebo výrobných šaržiach, pokrývajúce obdobie najmenej troch mesiacov, a poskytnie sa záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).
- Porovnávací tabuľka špecifikácií súčasného a navrhovaného vnútorného obalu, pokiaľ to prichádza do úvahy.
- Vzorky nového obalu/uzáveru tam, kde to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch/EMA).

Poznámka: V prípade B.II.e.1.b) upozorňujeme žiadateľov, že akákoľvek zmena, ktorá vedie k „novej liekovej forme“, vyžaduje predloženie žiadosti o rozšírenie.

B.II.e.2. Zmena parametrov a/alebo limitov v špecifikáciách pre vnútorný obal hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov v špecifikáciách	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	I A
c) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)	1, 2	1, 2, 5	I A
d) Pridanie alebo nahradenie parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	I B

Podmienky

- Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať limity v špecifikáciách, vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
- Zmena nevyplýva z neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby.
- Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu limitov platných v súčasnosti.
- Skúšobný postup zostáva rovnaký alebo zmeny skúšobného postupu sú menej významné.

5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Ak to prichádza do úvahy, podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a validačné údaje.
4. Výsledky analýzy dvoch šarží vnútorného obalu vzťahujúce sa na všetky parametre v špecifikáciách.
5. Odôvodnenie/zhodnotenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný.
6. Odôvodnenie nového parametra a limitov v špecifikáciách.

B.II.e.3. Zmena skúšobného postupu pre vnútorný obal hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významné zmeny schváleného skúšobného postupu	1, 2, 3	1, 2	I A
b) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo prídania)	1, 3, 4	1, 2	I A
c) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už schválený alternatívny skúšobný postup	5	1	I A

Podmienky

1. Primerané validačné štúdie sa vykonali v súlade s príslušnými usmerneniami a z validačných štúdií vyplýva, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.
2. Analytická metóda by mala zostať rovnaká (napr. zmena dĺžky alebo teploty kolóny, nie však rozdielny typ kolóny alebo rozdielna metóda).
3. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
4. Účinná látka/hotový liek nie je biologická(-ý)/imunologická(-ý).
5. Pre parameter v špecifikáciách je už povolený alternatívny skúšobný postup a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia zmeny typu I A/I A (IN).

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane opisu analytickej metodiky a zhrnutia validačných údajov.
2. Porovnávací validačné výsledky alebo v prípade odôvodnenosti porovnávací analytické výsledky, ktoré dokazujú, že súčasná skúška a navrhovaná skúška sú rovnocenné. Táto požiadavka nie je uplatniteľná v prípade prídania nového skúšobného postupu.

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

Podmienky

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

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane opisu, podrobného nákresu a zloženia materiálu vnútorného obalu alebo uzáveru a vrátane revidovaných informácií o lieku, ak to prichádza do úvahy.
2. Ak to prichádza do úvahy, vzorky nového vnútorného obalu/uzáveru (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).
3. V prípade sterilných liekov sterilizovaných v spotrebiteľskom balení sa vykonali opakované validačné štúdie. Mali by sa uviesť čísla šarží použitých v nových validačných štúdiách, pokiaľ to prichádza do úvahy.
4. V prípade zmeny voľného priestoru nad liekom alebo zmeny pomeru povrchu k objemu vyhlásenie, že požadované štúdie stability sa začali za podmienok ICH (s uvedením príslušných čísel šarží), že (pokiaľ to prichádza do úvahy) žiadateľ mal v čase výkonu (pri oznámení o zmene typu I A) a v čase podania (pri oznámení o zmene typu I B) k dispozícii požadované minimálne údaje o uspokojivej stabilite a že dostupné údaje nenaznačovali žiadny problém. Mala by sa tiež poskytnúť záruka, že tieto štúdie sa dokončia a že pokiaľ na konci schváleného obdobia použiteľnosti údaje nezodpovedajú špecifikáciám alebo by tento stav mohol nastať, tieto údaje sa bezodkladne poskytnú príslušným orgánom (spolu s návrhom opatrení).

B.II.e.5. Zmena veľkosti balenia hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zmena počtu jednotiek (napr. tablet, ampuliek atď.) v balení			
1. Zmena v rámci rozsahu veľkostí balenia, ktoré sú povolené v súčasnosti	1, 2	1, 3	I A _{IN}
2. Zmena mimo rozsahu veľkostí balenia, ktoré sú povolené v súčasnosti		1, 2, 3	I B
b) Vypustenie veľkosti alebo veľkostí balenia	3	1, 2	I A
c) Zmena hmotnosti/objemu náplne sterilných viacdávkových (alebo jednodávkových s čiastočným využitím) parenterálnych liekov a biologických/ imunologických viacdávkových parenterálnych liekov			II
d) Zmena hmotnosti/objemu náplne neparenterálnych viacdávkových (alebo jednodávkových s čiastočným využitím) liekov		1, 2, 3	I B

Podmienky

1. Nová veľkosť balenia by mala zodpovedať dávkovaniu a dĺžke liečby, ako sú schválené v súhrne charakteristických vlastností lieku.
2. Materiál vnútorného obalu zostáva rovnaký.
3. Zostávajúce formy lieku musia byť primerané pokynom na dávkovanie a dĺžke liečby, ako sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane revidovaných informácií o lieku, pokiaľ to prichádza do úvahy.
2. Odôvodnenie novej/zostávajúcej veľkosti balenia, v ktorom sa dokazuje, že nová/zostávajúca veľkosť je konzistentná s režimom dávkovania a dĺžkou užívania, ako je schválená v súhrne charakteristických vlastností lieku.
3. Vyhlásenie, že v prípade liekov, pri ktorých by sa mohol prejaviť vplyv na parametre stability, sa budú vykonávať štúdie stability v súlade s príslušnými usmerneniami. Údaje sa majú nahlasovať, len ak nezodpovedajú špecifikáciám (spolu s návrhom opatrení).

Poznámka: V prípade B.II.e.5.c) a d) žiadateľov upozorňujeme, že akékoľvek zmeny „sily“ lieku si vyžadujú predloženie žiadosti o rozšírenie.

B.II.e.6. Zmena ktorejkoľvek časti (vnútorného) obalového materiálu, ktorá nie je v kontakte s hotovým výrobkom [napríklad farba odklápacích uzáverov, farba kódovacích krúžkov na ampuliach, zmena krytu ihly (použitie iného plastu)]	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zmena, ktorá má vplyv na informácie o lieku	1	1	I A _{IN}
b) Zmena, ktorá nemá vplyv na informácie o lieku	1	1	I A

Podmienky

1. Zmena sa netýka časti obalového materiálu, ktorá má vplyv na dodávanie, používanie, bezpečnosť alebo stabilitu hotového lieku.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane revidovaných informácií o lieku, pokiaľ to prichádza do úvahy.

B.II.e.7. Zmena dodávateľa zložiek alebo pomôcok, ktoré sú súčasťou balenia (ak sú uvedené v spisovej dokumentácii)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Vypustenie dodávateľa	1	1	I A
b) Nahradenie alebo pridanie dodávateľa	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	I A
c) Akákoľvek zmena dodávateľov inhalačnej komory pre aerosólové dávkovače			II

Podmienky

1. Nie sú vypustené zložky ani pomôcky, ktoré sú súčasťou balenia.
2. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie zložiek alebo pomôcok, ktoré sú súčasťou balenia, ako aj špecifikácie dizajnu zostávajú rovnaké.
3. Špecifikácie a metóda kontroly kvality sú prinajmenšom rovnocenné.
4. Metóda a podmienky sterilizácie zostávajú rovnaké, pokiaľ to prichádza do úvahy.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. V prípade pomôcok pre humánne lieky doklad o značke zhody CE.
3. Ak to prichádza do úvahy, porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.

B.II.f) *Stabilita*

B.II.f.1. Zmena obdobia použiteľnosti alebo podmienok skladovania hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Skrátenie obdobia použiteľnosti hotového lieku			
1. V predajnom balení	1	1, 2, 3	I A _{IN}
2. Po prvom použití	1	1, 2, 3	I A _{IN}
3. Po nariadení alebo rekonštitúcii	1	1, 2, 3	I A _{IN}
b) Predĺženie obdobia použiteľnosti hotového lieku			
1. V predajnom balení (na základe údajov získaných v reálnom čase)		1, 2, 3	I B
2. Po prvom použití (na základe údajov získaných v reálnom čase)		1, 2, 3	I B
3. Po nariadení alebo rekonštitúcii (na základe údajov získaných v reálnom čase)		1, 2, 3	I B
4. Predĺženie obdobia použiteľnosti na základe extrapolácie údajov o stabilite, ktoré nie je v súlade s usmerneniami ICH (*)			II
5. Predĺženie obdobia skladovania biologického/ imunologického lieku v súlade so schváleným protokolom o stabilite		1, 2, 3	I B
c) Zmena podmienok skladovania biologických liekov, keď sa štúdie stability nevykonali v súlade so schváleným protokolom o stabilite			II
d) Zmena podmienok skladovania hotového lieku alebo nariadeného/rekonštituovaného lieku		1, 2, 3	I B

Podmienky

1. Zmena by nemala byť dôsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby, alebo pochybností o stabilite.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA). To musí obsahovať výsledky primeraných štúdií stability (pokrývajúcích celú dĺžku použiteľnosti) vykonaných v reálnom čase v súlade s príslušnými usmerneniami o stabilite najmenej na dvoch poloprevádzkových šaržiach¹ hotového lieku v povolenom obalovom materiáli a/alebo podľa potreby po prvom použití alebo rekonštitúcii; ak to prichádza do úvahy, mali by byť zahrnuté výsledky primeraných mikrobiologických skúšok.

¹Poloprevádzkové šarže sa môžu akceptovať pri prijatí záväzku preveriť dĺžku použiteľnosti na výrobných šaržiach.

2. Revidované informácie o lieku.
3. Kópia schválenej špecifikácie obdobia použiteľnosti hotového lieku, a pokiaľ to prichádza do úvahy, špecifikácií platných po nariadení/rekonštitúcii alebo po prvom použití.

(*) *Poznámka:* Extrapolácia nie je uplatniteľná na biologický/imunologický liek.

B.II.g) *Rozpätie výrobných parametrov*

B.II.g.1. Zavedenie nového rozpätia výrobných parametrov alebo rozšírenie schváleného rozpätia výrobných parametrov pre hotový liek okrem biologických liekov, týkajúce sa:	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) jednej alebo viacerých jednotkových operácií vo výrobnom procese hotového lieku vrátane vyplývajúcich kontrol a/alebo skúšobných postupov uplatňovaných v priebehu výrobného procesu		1, 2, 3	II
b) skúšobných postupov pre pomocné látky/medziprodukty a/alebo hotový liek		1, 2, 3	II

Dokumenty

1. Výsledky štúdií vývoja lieku a procesov (podľa potreby vrátane štúdií na hodnotenie rizík a multivariačných štúdií), ktoré dokazujú, že sa dosiahlo systematické mechanické pochopenie vplyvu atribútov materiálov a parametrov procesov na rozhodujúce atribúty kvality hotového lieku.
2. Opis rozpätia výrobných parametrov vo forme tabuliek vrátane premenných veličín (prípadne atribútov materiálov a parametrov procesov) a ich navrhovaných rozsahov.
3. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).

B.II.g.2. Zavedenie protokolu riadenia zmien po schválení týkajúceho sa hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1, 2	II

Dokumenty

1. Podrobný opis navrhovanej zmeny.
2. Protokol riadenia zmien týkajúci sa hotového lieku.

B.II.g.3. Vypustenie schváleného protokolu riadenia zmien týkajúceho sa hotového lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1	I A _{IN}

Podmienky

1. Vypustenie schváleného protokolu riadenia zmien týkajúceho sa hotového lieku nie je dôsledkom neočakávaných udalostí ani výsledkov, ktoré nezodpovedajú špecifikácií, počas výkonu zmeny alebo zmien opísaných v protokole.

Dokumenty

1. Odôvodnenie navrhovaného vypustenia.

B.III. CEP/TSE/MONOGRAFIE

B.III.1. Predloženie nového alebo aktualizovaného certifikátu zhody s Európskym liekopisom:	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
pre účinnú látku pre východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt používané v procese výroby účinnej látky pre pomocnú látku			
a) Certifikát zhody s Európskym liekopisom pre príslušnú monografiu Európskeho liekopisu			
1. Nový certifikát od prv schváleného výrobcu	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	I A _{IN}
2. Aktualizovaný certifikát od prv schváleného výrobcu	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	I A
3. Nový certifikát od nového výrobcu (nahradenie alebo pridanie)	1, 2, 3, 4, 5, 8	1, 2, 3, 4, 5	I A _{IN}
b) TSE certifikát zhody s Európskym liekopisom pre účinnú látku/východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt/pomocnú látku			
1. Nový certifikát pre účinnú látku od nového alebo už schváleného výrobcu	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	I A _{IN}
2. Nový certifikát pre východiskovú surovinu/čínidlo/medziprodukt alebo pomocnú látku od nového alebo už schváleného výrobcu	3, 6	1, 2, 3, 4, 5	I A
3. Aktualizovaný certifikát od prv schváleného výrobcu	7	1, 2, 3, 4, 5	I A

Podmienky

1. Špecifikácie platné na prepúšťanie do obehu a špecifikácie obdobia použiteľnosti hotového lieku zostávajú rovnaké.
2. Nemenia sa (okrem sprísnenia) doplňujúce (vzhľadom na Európsky liekopis) špecifikácie pre nečistoty (okrem zvyškových rozpúšťadiel za predpokladu, že sú v súlade s ICH/VICH) a požiadavky na konkrétne lieky (napr. profily veľkosti častíc, polymorfná forma), pokiaľ to prichádza do úvahy.
3. Výrobný proces účinnej látky, východiskovej suroviny/čínidla/medziproduktu nezahŕňa použitie materiálov ľudského alebo živočíšneho pôvodu, pri ktorých sa vyžaduje hodnotenie údajov o vírusovej bezpečnosti.
4. Len v prípade účinnej látky: táto sa bude skúšať bezprostredne pred použitím, ak v certifikáte zhody s Európskym liekopisom nie je uvedené žiadne obdobie na opakovanie skúšok alebo ak v spisovej dokumentácii ešte nie sú uvedené údaje na podporu obdobia na opakovanie skúšok.
5. Účinná látka/východisková surovina/čínidlo/medziprodukt/pomocná látka nie je sterilná.
6. Látka nie je zahrnutá vo veterinárnom lieku na použitie pre druhy zvierat náchylné na TSE.
7. V prípade veterinárnych liekov nenastala zmena zdroja materiálu.
8. V prípade rastlinných účinných látok by spôsob výroby, fyzická forma, extrakčné rozpúšťadlo a podiel extrakcie rastlinnej látky (DER) mali zostať rovnaké.

Dokumenty

1. Výtlačok súčasného (aktualizovaného) certifikátu zhody s Európskym liekopisom.
2. V prípade pridania výrobného závodu by v tlačive žiadosti o zmenu mali byť jasne uvedené „súčasní“ a „navrhovaní“ výrobcovia, ako sa uvádza v oddiele 2.5 (časť I A) tlačiva žiadosti.
3. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ).

4. Ak to prichádza do úvahy, dokument poskytujúci informácie o materiáloch, ktoré patria do rozsahu pôsobnosti *Pokynov pre minimalizáciu rizika prenosu pôvodcov spongiformnej encefalopatie prostredníctvom humánnych a veterinárnych liekov*, vrátane materiálov, ktoré sa používajú pri výrobe účinnej látky/pomocnej látky. V prípade každého takéhoto materiálu by mali byť uvedené tieto informácie: názov výrobcu, živočíšne druhy a tkanivá, z ktorých je materiál odvodnený, krajina pôvodu zdrojových zvierat a jeho použitie.

V prípade centralizovaného postupu by tieto informácie mali byť zahrnuté v aktualizovanej TSE tabuľke A (a podľa potreby aj B).

5. V prípade účinnej látky: vyhlásenie kvalifikovanej osoby (QP) každého držiteľa povolenia na výrobu uvedeného v žiadosti, u ktorého sa účinná látka používa ako východisková surovina, a vyhlásenie kvalifikovanej osoby každého držiteľa povolenia na výrobu uvedeného v žiadosti ako zodpovedného za prepúšťanie šarží do obehu. V týchto vyhláseniach by malo byť uvedené, že výrobca alebo výrobcovia účinnej látky uvedený(-i) v žiadosti pôsobí(-ia) v súlade s podrobnými usmerneniami o správnej výrobných praxi pre východiskové suroviny. Za určitých okolností môže byť prijateľné jediné vyhlásenie – pozri poznámku pod zmenou č. B.II.b.1. Aj pri výrobe medziproduktov sa vyžaduje vyhlásenie QP, pričom pokiaľ ide o aktualizácie certifikátov pre účinné látky a medziprodukty, vyhlásenie QP sa vyžaduje, len ak nastala zmena súčasných uvedených výrobných závodov v porovnaní s predchádzajúcou registrovanou verziou certifikátu.

B.III.2. Zmena na účel zhody s Európskym liekopisom alebo s národným liekopisom členského štátu	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zmena špecifikácie látky, ktorá pôvodne nebola uvedená v Európskom liekopise, tak aby bola v súlade s Európskym liekopisom alebo s národným liekopisom členského štátu			
1. Účinná látka	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	I A _{IN}
2. Pomocná látka/východisková surovina účinnej látky	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5	I A
b) Zmena na účel dosiahnutia zhody s aktualizáciou príslušnej monografie Európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	I A
c) Zmena špecifikácií z národného liekopisu členského štátu na Európsky liekopis	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	I A

Podmienky

- Zmena sa robí výhradne na dosiahnutie zhody s liekopisom.
- Nemení sa špecifikácia (doplňujúce požiadavky liekopisu) pre špecifické vlastnosti lieku (napr. profily veľkosti častíc, polymorfna forma alebo napr. biologické skúšky, agregáty).
- Žiadne významné zmeny kvalitatívneho a kvantitatívneho profilu nečistôt okrem prípadov, ak sa sprísnia špecifikácie.
- Nevyžaduje sa dodatočná validácia novej alebo zmenenej liekopisnej metódy.
- V prípade rastlinných účinných látok: spôsob výroby, fyzická forma, extrakčné rozpúšťadla a podiel extrakcie rastlinnej látky (DER) by mali zostať rovnaké.

Dokumenty

- Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
- Porovnávací tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
- Výsledky analýzy dvoch výrobných šarží príslušnej látky za všetky skúšky v novej špecifikácii.
- Údaje, ktoré dokazujú vhodnosť monografie na kontrolu látky, napr. porovnanie potenciálnych nečistôt so zoznamom nečistôt v liekopisnej monografii.
- Ak to prichádza do úvahy, výsledky analýzy dvoch výrobných šarží hotového lieku obsahujúceho danú látku, ktorá zodpovedá súčasnej a navrhovanej špecifikácii (formou porovnávací tabuľky), a ďalej ak to prichádza do úvahy, porovnávací údaje o profile rozpúšťania hotového lieku aspoň za jednu poloprevádzkovú šaržu. V prípade rastlinných liekov môže byť prijateľné porovnanie údajov o rozpade.

Poznámka: Nie je potrebné oznamovať príslušným orgánom aktualizovanú monografiu európskeho liekopisu alebo národného liekopisu členského štátu v prípade, že zhoda s aktualizovanou monografiou sa zavedie do šiestich mesiacov od jej uverejnenia a v spisovej dokumentácii schváleného lieku sa uvedie odkaz na „súčasnú vydanie“.

B.IV. ZDRAVOTNÍCKE POMÔCKY

B.IV.1. Zmena odmerného zariadenia alebo aplikátora	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Pridanie alebo nahradenie zariadenia, ktoré nie je súčasťou vnútorného obalu			
1. Zariadenie s označením CE	1, 2, 3	1, 2, 4	I A _{IN}
2. Zariadenie bez označenia CE len v prípade veterinárnych liekov		1, 3, 4	I B
3. Inhalačná komora pre aerosólové dávkovače			II
b) Vypustenie zariadenia	4, 5	1, 5	I A _{IN}
c) Pridanie alebo nahradenie zariadenia, ktoré je súčasťou vnútorného obalu			II

Podmienky

1. Navrhované odmerné zariadenie musí presne podať požadovanú dávku daného lieku v súlade so schváleným dávkovaním a mali by byť k dispozícii výsledky zodpovedajúcich štúdií.
2. Nové zariadenie je kompatibilné s liekom.
3. Zmena by nemala viesť k závažným zmenám a doplneniam informácií o lieku.
4. Stále je umožnené presné podávanie lieku.
5. V prípade veterinárnych liekov zariadenie nie je rozhodujúce pre bezpečnosť osoby, ktorá liek podáva.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA) vrátane opisu, podrobného nákresu, zloženia materiálu zariadenia a dodávateľa, pokiaľ to prichádza do úvahy, a prípadne vrátane revidovaných informácií o lieku.
2. Doklad o značke zhody CE.
3. Údaje, ktoré dokazujú správnosť, presnosť a kompatibilitu zariadenia.
4. Vzorky nového zariadenia, pokiaľ to prichádza do úvahy (pozri NTA, požiadavky na vzorky v členských štátoch).
5. Odôvodnenie vypustenia zariadenia.

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

B.IV.2. Zmena parametrov a/alebo limitov v špecifikáciách pre odmerné zariadenie alebo aplikátor pre veterinárne lieky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Sprísnenie limitov v špecifikáciách	1, 2, 3, 4	1, 2	I A
b) Pridanie nového parametra do špecifikácií spolu so zodpovedajúcou skúšobnou metódou	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	I A
c) Rozšírenie limitov schválených špecifikácií, ktoré má významný vplyv na celkovú kvalitu zariadenia			II
d) Vypustenie parametra v špecifikáciách, ktoré má významný vplyv na celkovú kvalitu zariadenia			II
e) Pridanie parametra v špecifikáciách v dôsledku záležitosti týkajúcej sa bezpečnosti alebo kvality		1, 2, 3, 4, 6	I B
f) Vypustenie nevýznamného parametra v špecifikáciách (napr. vypustenie zastaraného parametra)		1, 2, 5	I A

Podmienky

1. Zmena nie je dôsledkom žiadneho záväzku revidovať limity v špecifikáciách, vyplývajúceho z predchádzajúcich hodnotení (prijatého napríklad počas konania vo veci žiadosti o povolenie na uvedenie na trh alebo konania pri zmene typu II).
2. Zmena by nemala byť výsledkom neočakávaných udalostí, ktoré nastali počas výroby.

3. Akákoľvek zmena by mala byť v rozsahu limitov platných v súčasnosti.
4. Skúšobný postup zostáva rovnaký.
5. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.

Dokumenty

1. Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
2. Porovnávacia tabuľka súčasných a navrhovaných špecifikácií.
3. Podrobnosti akejkoľvek novej analytickej metódy a zhrnutie validačných údajov.
4. Výsledky analýzy dvoch výrobných šarží za všetky skúšky v novej špecifikácii.
5. Odôvodnenie/zhodnotenie rizika, z ktorého vyplýva, že parameter nie je významný.
6. Odôvodnenie nového parametra a limitov v špecifikáciách.

B.IV.3. Zmena skúšobného postupu odmerného zariadenia alebo aplikátora pre veterinárne lieky	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Menej významná zmena schváleného skúšobného postupu	1, 2	1, 2	I A
b) Iné zmeny skúšobného postupu (vrátane nahradenia alebo prídania)	1, 3	1, 2	I A
c) Vypustenie skúšobného postupu, ak je už schválený alternatívny skúšobný postup	4	1	I A

Podmienky

1. Vykonal sa primerané validačné štúdie v súlade s príslušnými usmerneniami, ktoré dokazujú, že aktualizovaný skúšobný postup je prinajmenšom rovnocenný s predchádzajúcim skúšobným postupom.
2. Analytická metóda by mala zostať rovnaká.
3. Žiadna nová skúšobná metóda sa netýka novej neštandardnej techniky ani štandardnej techniky použitej novým spôsobom.
4. Pre parameter v špecifikáciách je už povolený alternatívny skúšobný postup a tento postup nebol pridaný prostredníctvom oznámenia zmeny typu I A/I A (IN).

Dokumenty

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

B.V. ZMENY V POVOLENÍ NA UVEDENIE NA TRH VYPLÝVAJÚCE Z INÝCH REGULAČNÝCH POSTUPOV

B.V.a) Referenčný spis o plazme (RSP)/referenčný spis o vakcínových antigénoch (RSVA)

B.V.a.1. Zahrnutie nového, aktualizovaného alebo zmeneného referenčného spisu o plazme do spisovej dokumentácie povolenia na uvedenie lieku na trh (postup pre 2. krok RSP)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Prvé zahrnutie nového referenčného spisu o plazme, ktoré má vplyv na vlastnosti hotového lieku			II
b) Prvé zahrnutie nového referenčného spisu o plazme, ktoré nemá vplyv na vlastnosti hotového lieku		1, 2, 3, 4	I B
c) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného a doplneného referenčného spisu o plazme, pričom zmeny majú vplyv na vlastnosti hotového lieku		1, 2, 3, 4	I B
d) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného a doplneného referenčného spisu o plazme, pričom zmeny nemajú vplyv na vlastnosti hotového lieku	1	1, 2, 3, 4	I A _{IN}

Podmienky

1. Aktualizovaný alebo zmenený a doplnený referenčný spis o plazme dostal certifikát zhody s právnymi predpismi Únie v súlade s prílohou I k smernici 2001/83/ES.

Dokumenty

1. Vyhlásenie, že certifikát RSP a hodnotiaci správa sú plne uplatniteľné na povolený liek, držiteľ RSP poskytol certifikát RSP, hodnotiacu správu a spisovú dokumentáciu RSP držiteľovi povolenia na uvedenie na trh (ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh je rozdielna osoba ako držiteľ RSP) a že certifikát RSP a hodnotiaci správa nahrádzajú predchádzajúce dokumenty RSP pre toto povolenie na uvedenie na trh.
2. Certifikát RSP a hodnotiaci správa.
3. Vyhlásenie znalca, v ktorom sú uvedené všetky zmeny zavedené v certifikovanom RSP a je vyhodnotený potenciálny vplyv na hotové lieky vrátane hodnotenia osobitných rizík lieku.
4. V tlačive žiadosti o zmenu by mal byť jasne uvedený „súčasný“ a „navrhovaný“ certifikát RSP agentúry EMEA (kódové číslo) v spisovej dokumentácii povolenia na uvedenie na trh. V prípade vhodnosti by v tlačive žiadosti o zmenu mali byť jasne uvedené aj všetky ostatné RSP, s ktorými je liek spojený, aj keď nie sú predmetom žiadosti.

B.V.a.2. Zahrnutie nového, aktualizovaného alebo zmeneného referenčného spisu o vakcínových antigénoch do spisovej dokumentácie povolenia na uvedenie lieku na trh (postup pre 2. krok RSVA)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Prvé zahrnutie nového referenčného spisu o vakcínových antigénoch			II
b) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného a doplneného referenčného spisu o vakcínových antigénoch, pri ktorom zmeny majú vplyv na vlastnosti hotového lieku		1, 2, 3, 4	I B
c) Zahrnutie aktualizovaného/zmeneného a doplneného referenčného spisu o vakcínových antigénoch, pri ktorom zmeny nemajú vplyv na vlastnosti hotového lieku	1	1, 2, 3, 4	I A _{IN}

Podmienky

1. Aktualizovaný alebo zmenený a doplnený referenčný spis o vakcínových antigénoch dostal certifikát zhody s právnymi predpismi Únie v súlade s prílohou I k smernici 2001/83/ES.

Dokumenty

1. Vyhlásenie, že certifikát RSVA a hodnotiaci správa sú plne uplatniteľné na povolený liek, držiteľ RSVA predložil certifikát RSVA, hodnotiacu správu a spisovú dokumentáciu RSVA držiteľovi povolenia na uvedenie na trh (ak držiteľ povolenia na uvedenie na trh je rozdielna osoba ako držiteľ RSVA) a že certifikát RSVA a hodnotiaci správa nahrádzajú predchádzajúce dokumenty RSVA pre toto povolenie na uvedenie na trh.
2. Certifikát RSVA a hodnotiaci správa.
3. Vyhlásenie znalca, v ktorom sa uvádzajú všetky zmeny zavedené v certifikovanom RSVA a je vyhodnotený potenciálny vplyv na hotové lieky vrátane hodnotenia osobitných rizík lieku.
4. V tlačive žiadosti o zmenu by mal byť jasne uvedený „súčasný“ a „navrhovaný“ certifikát RSVA agentúry EMEA (kódové číslo) v spisovej dokumentácii povolenia na uvedenie na trh. V prípade vhodnosti by v tlačive žiadosti o zmenu mali byť jasne uvedené všetky ostatné RSVA, s ktorými je liek spojený, aj keď nie sú predmetom žiadosti.

B.V.b) Postúpenie

B.V.b.1. Aktualizácia spisovej dokumentácie týkajúcej sa kvality na základe rozhodnutia Komisie, pri ktorej sa uplatňuje postup uvedený v článkoch 30 alebo 31 smernice 2001/83/ES alebo v článkoch 34 alebo 35 smernice 2001/82/ES (konanie týkajúce sa postúpenia)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zmenou sa implementujú výsledky postúpenia (*)		1	I A _{IN}
b) Zosúladienie spisovej dokumentácie týkajúcej sa kvality nebolo súčasťou postúpenia a úlohou aktualizácie je zosúladiť ju			II

Dokumenty

1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na príslušné rozhodnutie Komisie.

(*) *Poznámka:* Vzťahuje sa to na prípady, ak držiteľ alebo držiteľka povolenia na uvedenie na trh musia prijať kroky na to, aby členské štáty mohli dosiahnuť súlad s rozhodnutím Komisie do 30 dní od jeho oznámenia v súlade s článkom 34 ods. 3 smernice 2001/83/ES a s článkom 38 ods. 3 smernice 2001/82/ES.

B.V.c) *Protokol riadenia zmien*

B.V.c.1. Aktualizácia spisovej dokumentácie týkajúcej sa kvality na účely vykonania zmien, o ktoré požiadala agentúra EMEA/príslušný vnútroštátny orgán na základe hodnotenia protokolu riadenia zmien	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Vykonanie zmeny nevyžaduje ďalšie podporné údaje	1	1, 2, 4	I A _{IN}
b) Vykonanie zmeny vyžaduje ďalšie podporné údaje		1, 2, 3, 4	I B
c) Vykonanie zmeny biologického/imunologického lieku		1, 2, 3, 4, 5	I B

Podmienky

1. Navrhovaná zmena sa vykonala v úplnom súlade so schváleným protokolom riadenia zmien, čo vyžaduje jej bezodkladné oznámenie po vykonaní.

Dokumenty

- Odkaz na schválený protokol riadenia zmien.
- Vyhlásenie, že zmena je v súlade so schváleným protokolom riadenia zmien a že výsledky štúdií spĺňajú kritériá prijateľnosti uvedené v protokole. Okrem toho vyhlásenie, že v prípade biologických/immunologických liekov sa nevyžaduje hodnotenie porovnateľnosti.
- Výsledky štúdií vykonaných v súlade so schváleným protokolom riadenia zmien.
- Zmena a doplnenie príslušného oddielu alebo oddielov spisovej dokumentácie (predložené vo formáte CTD EÚ alebo v prípade veterinárnych liekov vo formáte zväzku 6 B NTA).
- Kópia schválených špecifikácií účinnej látky alebo hotového lieku.

C. ZMENY TÝKAJÚCE SA BEZPEČNOSTI, ÚČINNOSTI A FARMAKOVIGILANCIE

C.I. HUMÁNNE A VETERINÁRNE LIEKY

C.I.1. Zmena súhrnu charakteristických vlastností lieku, etikety alebo príbalového letáku v súlade s článkami 30 alebo 31 smernice 2001/83/ES alebo s článkami 34 alebo 35 smernice 2001/82/ES (konanie týkajúce sa postúpenia)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Liek patrí do definovaného rozsahu pôsobnosti postúpenia (*)		1, 2, 3	I A _{IN}
b) Liek nepatrí do definovaného rozsahu pôsobnosti postúpenia, ale zmenou sa vykonávajú výsledky postúpenia a držiteľ povolenia na výrobu nepredložil žiadne ďalšie nové údaje		1, 2, 3	I B
c) Liek nepatrí do definovaného rozsahu pôsobnosti postúpenia, ale zmenou sa vykonávajú výsledky postúpenia a držiteľ povolenia na výrobu predložil ďalšie nové údaje		1, 3	II

Dokumenty

1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: odkaz na príslušné rozhodnutie Komisie s pripojeným súhrnom charakteristických vlastností lieku, etiketou alebo príbalovým letákom.

2. Vyhlásenie, že navrhovaný súhrn charakteristických vlastností lieku, etiketa a príbalový leták sú totožné, pokiaľ ide o príslušné oddiely, s tými, ktoré sú uvedené v prílohe k rozhodnutiu Komisie o konaní týkajúcom sa postúpenia pre referenčný liek.
3. Revidované informácie o lieku.

(*) *Poznámka:* Vztahuje sa na prípady, ak držiteľ alebo držiteľka povolenia na uvedenie na trh musí(-ia) prijať kroky na to, aby členské štáty mohli dosiahnuť súlad s rozhodnutím Komisie do 30 dní od jeho oznámenia v súlade s článkom 34 ods. 3 smernice 2001/83/ES a s článkom 38 ods. 3 smernice 2001/82/ES.

C.I.2. Zmena súhrnu charakteristických vlastností lieku, etikety alebo príbalového letáku generických/hybridných/biologicky podobných liekov na základe vyhodnotenia tej istej zmeny v prípade referenčného lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Vykonanie zmien, pri ktorých držiteľ povolenia na výrobu nepredložil žiadne nové doplňujúce údaje		1, 2	I B
b) Vykonanie zmien, ktoré vyžadujú ďalšie odôvodnenie novými doplňujúcimi údajmi, ktoré má predložiť držiteľ povolenia na výrobu (napr. o porovnateľnosti)			II

Dokumenty

1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: žiadosť EMEA/príslušného vnútroštátneho orgánu, pokiaľ to prichádza do úvahy.
2. Revidované informácie o lieku.

C.I.3. Vykonanie zmien, o ktoré požiadala EMEA/príslušný vnútroštátny orgán v nadväznosti na hodnotenie naliehavého bezpečnostného obmedzenia, označovanie tried etiketami, pravidelne aktualizovanú správu o bezpečnosti, plán riadenia rizík, nadväzné opatrenie/osobitnú povinnosť, údaje predkladané na základe článkov 45 a 46 nariadenia (ES) č. 1901/2006 alebo zmeny a doplnenia na zohľadnenie základného súhrnu charakteristických vlastností lieku príslušného orgánu	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Vykonanie dohodnutej zmeny alebo zmien znenia, pri ktorých držiteľ povolenia na výrobu nepredkladá žiadne nové dodatočné údaje		1, 2	I B
b) Vykonanie zmeny alebo zmien, ktoré vyžadujú ďalšie odôvodnenie novými doplňujúcimi údajmi, ktoré má predložiť držiteľ povolenia na výrobu			II

Dokumenty

1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: žiadosť EMEA/príslušného vnútroštátneho orgánu s pripojenou príslušnou hodnotiacou správou, ak je k dispozícii.
2. Revidované informácie o lieku.

Poznámka: Pripomíname držiteľom povolenia na uvedenie na trh, že hneď ako sa stanú dostupnými nové informácie, ktoré by si mohli vyžadovať zmenu povolenia na uvedenie na trh, bezodkladne sa musia predložiť príslušným orgánom ako zmena namiesto čakania na vyhodnotenie týchto údajov jedným z uvedených postupov.

C.I.4. Zmeny súvisiace so závažnými úpravami súhrnov charakteristických vlastností liekov najmä v dôsledku nových zistení o kvalite, predklinických zistení, klinických zistení, prípadne farmakovigilančných zistení	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II
C.I.5. Zmena právneho postavenia lieku v prípade centrálnych povolených liekov	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) V prípade generických/hybridných/biologicky podobných liekov v dôsledku schválenej zmeny právneho postavenia referenčného lieku		1, 2	I B
b) Všetky ostatné zmeny právneho postavenia			II

Dokumenty

1. Ako príloha k sprievodnému listu žiadosti o zmenu: dôkaz o povolení zmeny právneho postavenia (napr. odkaz na príslušné rozhodnutie Komisie).
2. Revidované informácie o lieku.

Poznámka: V prípade vnútroštátne povolených liekov schválených prostredníctvom MRP/DCP sa zmena právneho postavenia má vy-
bavovať na vnútroštátnej úrovni (nie prostredníctvom zmeny založenej na MRP).

C.I.6. Zmena terapeutickkej indikácie	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Pridanie novej terapeutickkej indikácie alebo úprava schválenej terapeutickkej indikácie			II
b) Vypustenie terapeutickkej indikácie			I B

Poznámka: Ak sa pridanie alebo úprava terapeutickkej indikácie uskutoční v súvislosti s realizáciou výsledkov konania týkajúceho sa posúpenia alebo zmien v informáciách o lieku generického/hybridného/biologicky podobného lieku na základe vyhodnotenia tej istej zmeny za referenčný liek, uplatňuje sa zmena C.I.1, respektíve C.I.2.

C.I.7. Vypustenie:	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) liekovej formy		1, 2	I B
b) sily		1, 2	I B

Dokumenty

1. Vyhlásenie, že zostávajúce formy lieku sú primerané vzhľadom na pokyny na dávkovanie a trvanie liečby, ako sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku.
2. Revidované informácie o lieku

Poznámka: V prípadoch, že pre danú liekovú formu alebo silu bolo udelené povolenie na uvedenie na trh, ktoré je samostatné vzhľadom na povolenie na uvedenie na trh pre iné liekové formy alebo sily, vypustenie uvedeného nebude predstavovať zmenu, ale zrušenie povolenia na uvedenie na trh.

C.I.8. Zavedenie nového systému farmakovigilancie:	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) ktorý neposúdil dotknutý príslušný vnútroštátny orgán/agentúra EMEA vo vzťahu k inému lieku toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh			II
b) ktorý posúdil dotknutý príslušný vnútroštátny orgán/agentúra EMEA vo vzťahu k inému lieku toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh (*)		1	I B

Dokumenty

1. Nový podrobný opis systému farmakovigilancie (Detailed Description of the Pharmacovigilance System – DDPS).

(*) *Poznámka:* Tieto zmeny zahŕňajú situáciu, v ktorej sa platnosť už vyhodnoteného systému farmakovigilancie bude musieť vyhodnotiť pre nové predmetné povolenia na uvedenie na trh (napr. v čase prevodu povolenia na uvedenie na trh).

C.I.9. Zmeny existujúceho systému farmakovigilancie uvedené v DDPS	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Zmena kvalifikovanej osoby zodpovednej za farmakovigilanciu (QPPV)	1	1	I A _{IN}
b) Zmena kontaktných údajov QPPV	1	2	I A _{IN}
c) Zmena postupu pre náhradu QPPV	1	2	I A _{IN}
d) Zmena databázy o bezpečnosti (napr. zavedenie novej databázy o bezpečnosti vrátane presunu zberu a/alebo analýzy a nahlásovania údajov o bezpečnosti na nový systém)	1, 2, 3	2	I A _{IN}
e) Zmeny dôležitých podmienok zmlúv s inými osobami alebo organizáciami zapojenými do plnenia povinností farmakovigilancie a uvedenými v DDPS, najmä v prípade, ak sa elektronické hlásenie ICSR (individuálnych hlásení nežiaduceho účinku), hlavné databázy, zisťovanie signálov alebo zostavovanie PSUR vykonáva subdodávateľským spôsobom	1	2	I A _{IN}

f) Vypustenie tém, na ktoré sa vzťahujú písomné postupy opisujúce činnosti farmakovigilancie	1	2	I A _{IN}
g) Zmena miesta, na ktorom sa vykonávajú činnosti farmakovigilancie	1	2	I A _{IN}
h) Iné zmeny DDPS, ktoré nemajú vplyv na činnosť systému farmakovigilancie (napr. zmena dôležitého miesta uchovávaní/archívácie, administratívne zmeny, aktualizácia akronymov, zmeny názvov funkcií/postupov)	1	2	I A
i) Zmena alebo zmeny DDPS v dôsledku vyhodnotenia toho istého DDPS v súvislosti s iným liekom toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh	4	2, 3	I A _{IN}

Podmienky

- Samotný systém farmakovigilancie zostáva nezmenený.
- Databázový systém bol validovaný.
- Prenos údajov z iných databázových systémov bol validovaný.
- Tie isté zmeny DDPS sú zavedené pre všetky lieky toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh (tá istá konečná verzia DDPS).

Dokumenty

- Najnovšia verzia DDPS vrátane: a) súhrnného životopisu novej QPPV; b) dôkazu registrácie QPPV v EudraVigilance a c) nového vyhlásenia držiteľa povolenia na uvedenie na trh a QPPV o ich dostupnosti a o prostriedkoch oznamovania negatívnych reakcií, ktoré podpisuje nová QPPV a držiteľ povolenia na uvedenie na trh a ktoré odrážajú akékoľvek zmeny, ktoré nastali napr. v dôsledku organizačnej schémy.
- Najnovšia verzia DDPS, prípadne aj najnovšia verzia príloh pre konkrétne lieky, pokiaľ to prichádza do úvahy. Pokiaľ ide o b), ak kontaktné údaje QPPV neboli pôvodne zahrnuté do DDPS, predloženie revidovanej verzie DDPS sa nevyžaduje/má sa poskytnúť len tlačivo žiadosti/oznámenie.
- Odkaz na žiadosť/postup a liek, pri ktorom bola(-i) zmena(-y) prijatá(-é).

Poznámka pre i): Vyhodnotenie DDPS predloženého ako súčasť novej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh/rozšírenie/zmenu môže predstavovať dôvod na zmeny v tomto DDPS na žiadosť príslušného vnútroštátneho orgánu/EMA. V takom prípade tie isté zmeny môžu byť zavedené do DDPS v iných povoleniach na uvedenie na trh toho istého držiteľa povolenia na uvedenie na trh podaním (zskupenej) žiadosti o zmenu typu I A_{IN}.

C.II. VETERINÁRNY LIEK – ŠPECIFICKÉ ZMENY

C.II.1. Zmeny týkajúce sa zmeny alebo pridania cieľových živočíšnych druhov, z ktorých sa neprodukujú potraviny	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II
C.II.2. Vypustenie cieľových živočíšnych druhov, z ktorých sa produkujú potraviny, alebo druhov, z ktorých sa nevyrobujú potraviny	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Vypustenie v dôsledku záležitosti bezpečnosti			II
b) Vypustenie, ktoré nie je dôsledkom záležitosti bezpečnosti		1, 2	I B
Dokumenty			
1. Odôvodnenie vypustenia cieľového živočíšneho druhu.			
2. Revidované informácie o lieku.			
C.II.3. Zmeny ochrannej lehoty veterinárneho lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II
C.II.4. Zmeny týkajúce sa nahradenia alebo pridania sérotypu, kmeňa, antigénu alebo kombinácie sérotypov, kmeňov alebo antigénov v prípade veterinárnej vakcíny proti vtáčej chrípke, krívačke a slintačke alebo katarálnej horúčke oviec (modrý jazyk)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II

C.II.5. Zmeny týkajúce nahradenia kmeňa v prípade veterinárnej vakcíny proti chrípke koní	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II
C.II.6. Zmeny v označovaní etiketou alebo v príbalovom letáku, ktoré nemajú súvislosť so súhrnom charakteristických vlastností lieku	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			I B

Poznámka: Táto príloha sa nezaoberá zmenami v označovaní etiketou alebo v príbalovom letáku, ktoré nie sú spojené so súhrnom charakteristických vlastností humánnych liekov, keďže v článku 61 ods. 3 smernice 2001/83/ES sa ustanovuje osobitný postup oznamovania takýchto zmien. Keďže smernica 2001/82/ES neobsahuje zodpovedajúce ustanovenie pre veterinárne lieky, takéto zmeny nie sú zahrnuté do tejto zmeny.

D. RSP/RSVA

D.1. Zmena názvu a/alebo adresy držiteľa certifikátu RSVA	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1	I A_{IN}

Podmienky

1. Držiteľom certifikátu RSVA zostáva tá istá právnická osoba.

Dokumenty

1. Formálny dokument dotknutého úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov alebo nová adresa.

D.2. Zmena názvu a/alebo adresy držiteľa certifikátu RSP	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1	I A_{IN}

Podmienky

1. Držiteľom certifikátu RSP zostáva tá istá právnická osoba.

Dokumenty

1. Formálny dokument dotknutého úradného orgánu (napr. obchodnej komory), v ktorom sa uvádza nový názov alebo nová adresa.

D.3. Zmena alebo prevod súčasného držiteľa certifikátu RSP na nového držiteľa certifikátu RSP, t. j. na inú právnickú osobu	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1, 2, 3, 4, 5, 6	I A_{IN}

Dokumenty

1. Dokument obsahujúci údaje o totožnosti (názov a adresa) súčasného držiteľa RSP (postupujúci) a údaje o totožnosti (názov a adresa) osoby, v prospech ktorej sa má prevod uskutočniť (príjemca), spolu s navrhovaným dátumom vykonania – podpísaný oboma spoločnosťami.
2. Kópia strany: Certifikát súladu referenčného spisu o plazme (RSP) s právnymi predpismi Spoločenstva agentúry EMEA; kópia strany najnovšieho certifikátu RSP.
3. Doklad o zriadení nového držiteľa (výpis z obchodného registra a jeho preklad do angličtiny) – podpísaný oboma spoločnosťami.
4. Potvrdenie o odovzdaní úplnej dokumentácie RSP od počiatočnej certifikácie RSP príjemcovi – podpísané oboma spoločnosťami.
5. Splnomocnenie vrátane kontaktných údajov osoby zodpovednej za komunikáciu medzi príslušným orgánom a držiteľom RSP – podpísané príjemcom.
6. List so záväzkom plniť všetky otvorené a (prípadné) zostávajúce záväzky – podpísané príjemcom.

D.4. Zmena názvu a/alebo adresy transfúznej stanice vrátane stredísk odberu krvi/plazmy	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1, 2	1, 2, 3	I A

Podmienky

1. Transfúznou stanicou zostáva tá istá právnická osoba.
2. Zmena je administratívna (napr. zlúčenie, prevzatie); zmena názvu transfúznej stanice/strediska odberu za predpokladu, že transfúzna stanica zostáva tá istá.

Dokumenty

1. Podpísané vyhlásenie, že zmena nepredstavuje zmenu systému kvality v transfúznej stanici.
2. Podpísané vyhlásenie, že k zmene nedochádza v zozname stredísk odberu.
3. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP.

D.5. Nahradenie alebo prídanie strediska odberu krvi/plazmy v rámci transfúznej stanice, ktorá je už zahrnutá v RSP	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1, 2, 3	I B

Dokumenty

1. Epidemiologické údaje o vírusových markeroch týkajúce sa strediska odberu krvi/plazmy za posledné tri roky. V prípade novootvoreného strediska(-ísk) alebo v prípade, že ešte nie sú k dispozícii údaje, vyhlásenie, že epidemiologické údaje sa poskytnú v čase nasledujúcej(-ich) ročnej(-ých) aktualizácie(-í).
2. Vyhlásenie, že stredisko pracuje za tých istých podmienok ako ostatné strediská patriace k tej istej transfúznej stanici, ktoré sú špecifikované v štandardnej zmluve medzi transfúznou stanicou a držiteľom RSP.
3. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP.

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

Podmienky

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

Dokumenty

1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP.

D.7. Prídanie novej transfúznej stanice na odber krvi/plazmy, ktorá nie je zahrnutá v RSP	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II

D.8. Nahradenie alebo prídanie strediska odberu krvi na skúšanie odberov a/alebo zmesí plazmy v rámci stanice, ktorá je už zahrnutá v RSP	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1, 2	I B

Dokumenty

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

D.9. Prídanie novej transfúznej stanice na skúšanie odberov a/alebo zmesí plazmy, ktorá nie je zahrnutá v RSP	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II

D.10. Nahradenie alebo prídanie novej transfúznej stanice alebo strediska(-ísk) odberu, v ktorých sa skladuje plazma	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1, 2	I B

Dokumenty

1. Vyhlásenie, že miesto, v ktorom sa vykonáva skladovanie, pracuje na základe tých istých SOP, aké sa už prijali.
2. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP.

D.11. Vypustenie transfúznej stanice alebo strediska(-ísk), v ktorých sa skladuje plazma	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1	I A
Podmienky			
1. Dôvod vypustenia by nemal súvisieť so záležitosťami správnej výrobnéj praxe (SVP).			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP.			
D.12. Nahradenie alebo prídanie organizácie podieľajúcej sa na doprave plazmy	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1	I B
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP vrátane zoznamu všetkých transfúzných staníc využívajúcich túto dopravnú organizáciu, zhrnutia systému zavedeného na zabezpečenie, aby sa doprava vykonávala za primeraných podmienok (čas, teplota a dodržiavanie SVP), a potvrdenia, že podmienky dopravy sa overujú a potvrdzuje sa ich správnosť.			
D.13. Vypustenie organizácie podieľajúcej sa na doprave plazmy	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1	I A
Podmienky			
1. Dôvod vypustenia by nemal súvisieť so záležitosťami SVP.			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP.			
D.14. Prídanie testovacej súpravy so značkou zhody CE na testovanie jednotlivých odberov ako novej testovacej súpravy alebo ako náhrada existujúcej testovacej súpravy	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1, 2	I A
Podmienky			
1. Nová testovacia súprava má značku zhody CE.			
Dokumenty			
1. Zoznam skúšobných miest, kde sa súprava používa.			
2. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP vrátane aktualizovaných informácií o testovaní vyžadovaných v Usmerneniach o požiadavkách na RSP týkajúcich sa vedeckých údajov.			
D.15. Prídanie testovacej súpravy bez značky zhody CE na testovanie jednotlivých odberov ako novej testovacej súpravy alebo ako náhrada existujúcej testovacej súpravy	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Nová testovacia súprava nebola predtým schválená v RSP pre žiadne stredisko odberu krvi na testovanie odberov			II
b) Nová testovacia súprava bola predtým schválená v RSP pre iné stredisko(-á) odberu krvi na testovanie odberov		1, 2	I A
Dokumenty			
1. Zoznam skúšobných stredísk, v ktorých sa súprava používa v súčasnosti, a zoznam skúšobných stredísk, v ktorých sa súprava bude používať.			
2. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP vrátane aktualizovaných informácií o testovaní vyžadovaných v Usmerneniach o požiadavkách na RSP týkajúcich sa vedeckých údajov.			
D.16. Zmena súpravy/metódy používanej na testovanie zmesí [testovanie na protilátky alebo antigény alebo test NAT (test kyseliny nukleovej)]	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II
D.17. Zavedenie alebo rozšírenie postupu na držanie na sklade	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
	1	1	I A
Podmienky			
1. Postup držania na sklade je prísnejší (napr. prepustenie až po opätovnom preskúšaní darcov).			

Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely spisovej dokumentácie RSP vrátane dôvodov zavedenia alebo predĺženia lehoty držania na sklade, miest, v ktorých sa držanie na sklade uskutočňuje, a dôvodov zmien postupu (rozhodovací strom zahŕňajúci nové podmienky).			
D.18. Odstránenie lehoty držania na sklade alebo jej skrátenie	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1	I B
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely spisovej dokumentácie RSP.			
D.19. Nahradenie alebo pridanie obalov na krv (napr. vakov, fliaš)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Nové obaly na krv majú značku zhody CE	1, 2	1	I A
b) Nové obaly na krv nemajú značku zhody CE			II
Podmienky			
1. Obal má značku zhody CE.			
2. Kritériá kvality krvi v obale zostávajú nezmenené.			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP vrátane názvu obalu, výrobcu, špecifikácie riešenia na zabránenie zrážaniu krvi, potvrdenia o značke CE a názvu transfúzných staníc, v ktorých sa obal používa.			
D.20. Zmena skladovania/dopravy	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
a) Podmienky skladovania a/alebo dopravy	1	1	I A
b) Maximálny čas skladovania plazmy	1, 2	1	I A
Podmienky			
1. Zmena by mala sprísniť podmienky a mala by byť v súlade s požiadavkami Európskeho liekopisu na frakcionáciu ľudskej plazmy.			
2. Maximálny čas skladovania je kratší ako predtým.			
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely a prílohy spisovej dokumentácie RSP vrátane podrobného opisu nových podmienok, potvrdenia o validácii podmienok skladovania/dopravy a názvu transfúznej stanice alebo staníc, v ktorých sa zmena uskutočňuje (ak to prichádza do úvahy).			
D.21. Zavedenie testu pre vírusové markery, keď toto zavedenie bude mať závažný vplyv na hodnotenie vírusových rizík	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II
D.22. Zmena prípravy zmesi plazmy (napr. spôsobu prípravy, veľkosti zmesi, skladovania vzoriek zmesi plazmy)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
		1	I B
Dokumenty			
1. Aktualizované príslušné oddiely spisovej dokumentácie RSP.			
D.23. Zmena krokov, ktoré sa budú prijímať, ak by sa spätne zistilo, že odber(-y) mal(-i) byť vylúčený(-é) zo spracovania (postup „look-back“)	Podmienky, ktoré sa majú splniť	Dokumenty, ktoré sa majú predložiť	Typ konania
			II