

Uradni list

Evropske unije

C 223



Slovenska izdaja

Informacije in objave

Zvezek 56

2. avgust 2013

Številka objave

Vsebina

Stran

II *Sporočila*

SPOROČILA INSTITUCIJ, ORGANOV, URADOV IN AGENCIJ EVROPSKE UNIJE

Evropska komisija

2013/C 223/01

Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb, uporabi postopkov iz poglavij II, IIa, III in IV Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini ter dokumentaciji, ki se predloži v skladu z navedenimi postopki

1

SL

Cena:
4 EUR

II

(Sporočila)

SPOROČILA INSTITUCIJ, ORGANOV, URADOV IN AGENCIJ EVROPSKE UNIJE

EVROPSKA KOMISIJA

Smernice glede podrobnosti o različnih skupinah sprememb, uporabi postopkov iz poglavij II, IIa, III in IV Uredbe Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini ter dokumentaciji, ki se predloži v skladu z navedenimi postopki

(2013/C 223/01)

Kazalo

	<i>Stran</i>
1. UVOD	3
2. POSTOPKOVNA NAVODILA O OBRAVNAVANJU SPREMEMB	3
2.1 Manjše spremembe tipa IA	4
2.1.1 Predložitev priglasitev sprememb tipa IA	4
2.1.2 Pregled sprememb tipa IA za postopek vzajemnega priznavanja	5
2.1.3 Pregled sprememb tipa IA za izključno nacionalni postopek	5
2.1.4 Pregled sprememb tipa IA za centralizirani postopek	6
2.2 Manjše spremembe tipa IB	6
2.2.1 Predložitev priglasitev sprememb tipa IB	6
2.2.2 Pregled sprememb tipa IB za postopek vzajemnega priznavanja	7
2.2.3 Pregled sprememb tipa IB za izključno nacionalni postopek	7
2.2.4 Pregled sprememb tipa IB za centralizirani postopek	8
2.3 Večje spremembe tipa II	8
2.3.1 Predložitev vlog za spremembe tipa II	9
2.3.2 Ocena sprememb tipa II za postopek vzajemnega priznavanja	9
2.3.3 Izid ocene sprememb tipa II za postopek vzajemnega priznavanja	10
2.3.4 Ocena sprememb tipa II za izključno nacionalni postopek	11
2.3.5 Izid ocene sprememb tipa II za izključno nacionalni postopek	11
2.3.6 Ocena sprememb tipa II za centralizirani postopek	11

	<i>Stran</i>
2.3.7 Izid ocene sprememb tipa II v centraliziranem postopku	12
2.4 Razširitve	12
2.4.1 Predložitev vlog za razširitev	12
2.4.2 Ocena razširitve za nacionalni postopek	13
2.4.3 Ocena razširitve za centralizirani postopek	13
2.5 Cepiva proti človeški gripi	13
2.5.1 Predložitev sprememb za letno posodobitev vlog za cepiva proti človeški gripi	13
2.5.2 Ocena sprememb za postopek vzajemnega priznavanja	14
2.5.3 Ocena sprememb za izključno nacionalni postopek	14
2.5.4 Ocena sprememb v centraliziranem postopku	14
2.6 Nujni varnostni ukrepi	14
2.7 Izjava o skladnosti z Uredbo o pediatričnih zdravilih	15
3. POSTOPKOVNA NAVODILA O DELITVI DELA	15
3.1 Predložitev vloge za spremembe v okviru delitve dela	16
3.2 Ocena delitve dela, ki ne vključuje zdravil, dovoljenih po centraliziranem postopku	16
3.3 Izid ocene delitve dela, ki ne vključuje zdravil, dovoljenih po centraliziranem postopku	16
3.4 Ocena delitve dela, ki vključuje zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku	17
3.5 Izid ocene delitve dela, ki vključuje zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku	17
4. PRILOGA	18

1. UVOD

Uredba Komisije (ES) št. 1234/2008 z dne 24. novembra 2008 o pregledu sprememb pogojev dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini ⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Uredba o spremembah) ureja postopek za spremembo dovoljenj za promet z zdravili. Spremenjena je bila z Uredbo Komisije (EU) št. 712/2012 ⁽²⁾.

Člen 4(1) Uredbe o spremembah določa, da mora Komisija pripraviti smernice o podrobnostih različnih skupin sprememb, uporabi postopkov iz poglavij II, IIa, III in IV navedene uredbe ter dokumentaciji, ki se predloži v skladu s temi postopki.

Te smernice se uporabljajo za spremembe dovoljenj za promet z zdravili za uporabo v humani medicini in zdravili za uporabo v veterinarski medicini, izdanih v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta ⁽³⁾ in Direktivo 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽⁴⁾, Direktivo 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽⁵⁾ in Direktivo Sveta 87/22/EGS ⁽⁶⁾. Namenjene so olajšanju razlage in uporabe Uredbe o spremembah. Zagotavljajo podrobnosti o uporabi ustreznih postopkov, vključno z opisom vseh ustreznih korakov od predložitve vloge za spremembo do končnega izida postopka o vlogi.

Poleg tega so v Prilogi k tem smernicam navedene podrobnosti o razvrstitvi sprememb v naslednje skupine, opredeljene v členu 2 Uredbe o spremembah: manjše spremembe tipa IA, manjše spremembe tipa IB in večje spremembe tipa II, prav tako pa so po potrebi navedene dodatne podrobnosti o znanstvenih podatkih, ki jih je treba predložiti za posamezne spremembe, in način dokumentiranja teh podatkov. Priloga k tem smernicam se bo redno posodabljala ob upoštevanju priporočil, izdanih v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, ter znanstvenega in tehničnega napredka.

Opredelitve pojmov, ki veljajo za te smernice, so določene v Direktivi 2001/82/ES, Direktivi 2001/83/ES in Uredbi (ES) št. 726/2004 ter tudi Uredbi o spremembah. Poleg tega je treba v teh smernicah imetnike dovoljenja za promet z zdravilom iste matične družbe ali skupine družb in imetnike dovoljenja za promet z zdravilom, ki so sklenili sporazume ali usklajeno ravnanje v zvezi z dajanjem ustreznega zdravila na trg, obravnavati kot istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ⁽⁷⁾ (v nadaljnjem besedilu: imetnik).

V teh smernicah je sklicevanje na „centralizirani postopek“ treba razumeti kot sklicevanje na postopek za izdajo dovoljenj za promet, določen v Uredbi (ES) št. 726/2004. Sklicevanje na „postopek vzajemnega priznavanja“ je treba razumeti kot sklicevanje na postopek za izdajo dovoljenj za promet, določen v

Direktivi 87/22/EGS, členih 32 in 33 Direktive 2001/82/ES ter členih 28 in 29 Direktive 2001/83/ES. Dovoljenja za promet, izdana po napotitvi zadeve v skladu s členi 36, 37 in 38 Direktive 2001/82/ES ali členi 32, 33 in 34 Direktive 2001/83/ES, s katerimi je bila zagotovljena popolna uskladitev, je treba šteti kot dovoljenja za promet, izdana v skladu s postopkom vzajemnega priznavanja. Sklicevanje na „izključno nacionalni postopek“ je treba razumeti kot sklicevanje na postopek države članice za izdajo dovoljenj za promet v skladu s pravnim redom, vendar ne v okviru postopka vzajemnega priznavanja.

V teh smernicah je „vključena država članica“ v skladu s členom 2(6) Uredbe o spremembah vsaka država članica, katere pristojni organ je izdal dovoljenje za promet z zadevnim zdravilom. Sklicevanje na „zadevne države članice“ je treba razumeti kot sklicevanje na vse vključene države članice, razen na referenčno državo članico. Sklicevanje na „pristojni nacionalni organ“ je treba razumeti kot sklicevanje na organ, ki je izdal dovoljenje za promet po izključno nacionalnem postopku.

Sklicevanje na Agencijo v teh smernicah pomeni sklicevanje na Evropsko agencijo za zdravila.

2. POSTOPKOVNA NAVODILA O OBRAVNAVANJU SPREMEMB

Dovoljenje za promet določa pogoje, pod katerimi je promet z zdravilom v EU dovoljen. Dovoljenje za promet je sestavljeno iz:

- (i) sklepa o izdaji dovoljenja za promet, ki ga izda ustrezní organ, ter
- (ii) tehnične dokumentacije s podatki, ki jih je predložil vlagatelj v skladu s členi 12(3) do 14 Direktive 2001/82/ES in Priloge I k tej uredbi, členi 8(3) do 11 Direktive 2001/83/ES in Priloge I k Uredbi ter členom 6(2) in členom 31(2) Uredbe (ES) št. 726/2004 ali členom 7 Uredbe (ES) št. 1394/2007.

Uredba o spremembah ureja postopke za spremembo sklepa o izdaji dovoljenja za promet in tehnične dokumentacije.

Vendar v primeru zdravila za uporabo v humani medicini postopki iz Uredbe o spremembah ne urejajo sprememb označevanja ali navodil za uporabo, ki niso povezane s povzetkom glavnih značilnosti zdravila. V skladu s členom 61(3) Direktive 2001/83/ES je treba te spremembe priglasiti ustreznim pristojnim organom, uveljavijo pa se lahko, če pristojni organ ne ugovarja v 90 dneh.

⁽¹⁾ UL L 334, 12.12.2008, str. 7.

⁽²⁾ UL L 209, 4.8.2012, str. 4.

⁽³⁾ UL L 136, 30.4.2004, str. 1.

⁽⁴⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 1.

⁽⁵⁾ UL L 311, 28.11.2001, str. 67.

⁽⁶⁾ UL L 15, 17.1.1987, str. 38.

⁽⁷⁾ UL C 229, 22.7.1998, str. 4.

Te smernice zajemajo naslednje skupine sprememb, opredeljene v členu 2 Uredbe o spremembah:

- manjše spremembe tipa IA,
- manjše spremembe tipa IB,
- večje spremembe tipa II,
- razširitve,
- nujen varnostni ukrep.

Referenčna država članica, pristojni nacionalni organ ali Agencija⁽¹⁾ lahko obravnava vsa vprašanja, ki jih morda imajo imetniki v zvezi s posamezno prihodnjo spremembo. Po potrebi se lahko pred predložitvijo organizira razprava z referenčno državo članico, pristojnim nacionalnim organom ali Agencijo za zagotovitev dodatnih regulativnih in postopkovnih nasvetov.

Upoštevaty je treba, da je treba skupino sprememb, ki je sestavljena iz različnih tipov sprememb, predložiti v skladu z „največjim“ tipom spremembe v skupini, pri čemer bo skupina v skladu z njo tudi obravnavana. Skupina, ki vključuje razširitev in večjo spremembo tipa II, bo na primer obravnavana kot vloga za razširitev; skupina, ki vključuje manjše spremembe tipa IB in tipa IA, bo obravnavana kot priglasitev sprememb tipa IB.

Kadar je v teh smernicah navedena predložitev priglasitev ali vlog za spremembe, objavi Agencija za vsak tip postopka v zvezi s centraliziranim postopkom število izvodov, ki jih je treba predložiti; v zvezi s postopkom vzajemnega priznavanja število izvodov objavijo koordinacijske skupine, ustanovljene s členom 31 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini in členom 27 Direktive 2001/83/ES za zdravila za uporabo v humani medicini (v nadaljnjem besedilu: koordinacijska skupina), v zvezi z izključno nacionalnim postopkom pa pristojni nacionalni organ.

Obrazec vloge za spremembe dovoljenja za promet z zdravili (v humani in v veterinarski medicini) je na voljo na: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm.

Imetniki morajo na zahtevo ustreznega organa takoj zagotoviti vse informacije v zvezi z uveljavitvijo zadevne spremembe.

⁽¹⁾ Kadar je v zvezi s tem navedena „referenčna država članica“, se to uporablja za zdravila, odobrena po postopku vzajemnega priznavanja; kadar je naveden „pristojni nacionalni organ“, se to uporablja za zdravila, odobrena po izključno nacionalnem postopku; kadar pa je navedena Agencija, se to uporablja za zdravila, odobrena po centraliziranem postopku.

2.1 Manjše spremembe tipa IA

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 7, 8, 11, 13a, 13d, 13e, 14, 17, 23 in 24 Uredbe o spremembah v zvezi z manjšimi spremembami tipa IA.

Uredba o spremembah in Priloga k tem smernicam določata seznam sprememb, ki se štejejo za manjše spremembe tipa IA. Za takšne manjše spremembe ni potrebna predhodna odobritev, vendar jih mora imetnik priglasiti v 12 mesecih po uveljavitvi (postopek „ukrepaj in sporoči“). Kljub temu je za nekatere manjše spremembe tipa IA potrebna takojšnja priglasitev po uveljavitvi, da se zagotovi stalni nadzor zdravila.

V Prilogi k tem smernicam so pojasnjeni pogoji, ki jih je treba izpolniti, da se za spremembo uporablja postopek priglasitve sprememb tipa IA, pri čemer je določeno, katere manjše spremembe tipa IA je treba priglasiti takoj po uveljavitvi.

2.1.1 Predložitev priglasitev sprememb tipa IA

Manjše spremembe tipa IA ne zahtevajo predhodnega pregleda s strani organov, preden jih imetnik lahko uveljavi. Vendar mora imetnik najpozneje v 12 mesecih od datuma uveljavitve vsem vključenim državam članicam, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji (kakor je primerno) hkrati predložiti priglasitev ustreznih sprememb. Imetnik lahko manjšo spremembo tipa IA, za katero ne velja takojšnja priglasitev, vključi v predložitev manjše spremembe tipa IA, ki zahteva takojšnjo priglasitev, ali v katero koli drugo spremembo. Izpolnjeni morajo biti pogoji iz člena 7(2)(a), (b), (c) ali člena 13d(2)(a), (b) ali (c) Uredbe o spremembah (kakor je primerno).

Imetnik lahko združi več manjših sprememb tipa IA v eni priglasitvi, kot določata člen 7(2) in člen 13d(2) Uredbe o spremembah. Spremembe tipa IA se lahko namreč združijo v skupine na dva načina:

1. imetnik lahko združi več manjših sprememb tipa IA glede pogojev enega samega dovoljenja za promet, če so hkrati priglašene istemu ustreznemu organu;
2. imetnik lahko združi eno ali več manjših sprememb tipa IA pogojev več dovoljenj za promet v okviru ene priglasitve, če so te spremembe iste za vsa zadevna dovoljenja za promet z zdravilom in so hkrati priglašene istemu ustreznemu organu.

Rok 12 mesecev za priglasitev manjših sprememb tipa IA omogoča imetnikom, da med letom zbirajo spremembe tipa IA za svoja zdravila. Vendar je priglasitev takih sprememb v eni predložitvi mogoča le, kadar se uporabljajo pogoji za združevanje (enake spremembe za vsa zadevna zdravila). Zato se lahko zgodi, da predložitev sprememb, ki se uvajajo v obdobju 12 mesecev (tako imenovano „letno poročilo“), zahteva več

predložitev; npr. eno, ki se nanaša na eno samo manjšo spremembo tipa IA, drugo, ki se nanaša na skupino manjših sprememb tipa IA pogojev enega dovoljenja za promet, in tretjo, ki se nanaša na skupino manjših sprememb tipa IA pogojev več dovoljenj za promet.

Priglasitev mora vključevati naslednje elemente iz Priloge IV k Uredbi o spremembah, navedene v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki iz „Pravil, ki urejajo zdravila v Evropski uniji“, zvezek 2B, Obvestilo vlagateljem (v nadaljnjem besedilu: EU-CTD), ali obliki iz Obvestila vlagateljem, zvezek 6B (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- spremni dopis,
- izpolnjen obrazec vloge za spremembo EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem), vključno s podrobnostmi o zadevnih dovoljenjih za promet z zdravili ter opisom vseh predloženih sprememb in datumom njihove uveljavitve, kakor je primerno. Kadar je sprememba posledica druge spremembe ali je z njo povezana, je treba v ustreznem oddelku obrazca vloge opisati povezavo med tema spremembama,
- sklic na oznako spremembe iz Priloge k tem smernicam, ki navaja, da so izpolnjeni vsi pogoji in zahteve glede dokumentacije, ali, če je primerno, sklic na priporočilo o razvrstitvi, objavljeno v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, ki se uporablja za zadevno vlogo,
- vso dokumentacijo, navedeno v Prilogi k tem smernicam,
- če spremembe vplivajo na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo: revidirane podatke o zdravilu v ustrezni obliki ter z zadevnimi prevodi. Kadar manjša sprememba tipa IA vpliva na celotno obliko ter čitljivost zunanje in stične ovojnine ali navodila za uporabo, je treba referenčni državi članici, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji zagotoviti modele ali vzorce.

Pri spremembah po postopku vzajemnega priznavanja mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka spremembe tipa IA, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami zadevnih pristojnih organov.

Pri spremembah po izključno nacionalnem postopku je treba priložiti tudi potrdilo, da je bila plačana ustrezna pristojbina v skladu z zahtevami pristojnega nacionalnega organa.

Pri spremembah po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za manjše spremembe tipa IA, kot je določeno v Uredbi Sveta (ES) št. 297/95 ⁽¹⁾.

Pri združenih manjših spremembah tipa IA v zvezi z več dovoljenji za promet z zdravili istega imetnika iz člena 7 ali člena 13d Uredbe o spremembah je treba predložiti skupen spremni dopis in obrazec vloge z ločeno podporno dokumentacijo in revidiranimi podatki o zdravilu (če je primerno) za vsako zadevno zdravilo. Tako bodo lahko ustrezni organi posodobili dokumentacijo v zvezi s posameznim dovoljenjem za promet z zdravilom, vključenim v skupino, z ustreznimi spremenjenimi ali novimi informacijami.

2.1.2 Pregled sprememb tipa IA za postopek vzajemnega priznavanja

Referenčna država članica pregleda priglasitev sprememb tipa IA v 30 dneh po prejemu.

V 30 dneh referenčna država članica obvesti imetnika in zadevne države članice o izidu pregleda. Če je treba zaradi dovoljenja za promet z zdravilom spremeniti sklep o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, vse vključene države članice posodobijo sklep o izdaji dovoljenja za promet v šestih mesecih po prejemu izida pregleda, ki ga je poslala referenčna država članica, pod pogojem, da so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet.

Kadar se kot del ene priglasitve predloži ena ali več manjših sprememb tipa IA, referenčna država članica obvesti imetnika, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrjene. Imetnik dovoljenja za promet ne sme uveljavljati zavrjenih sprememb.

Kadar ni predložena vsa potrebna dokumentacija, manjše spremembe tipa IA ne bodo nujno takoj zavrjene, če imetnik nemudoma predloži vso manjkajočo dokumentacijo na zahtevo ustreznega organa, treba pa je poudariti, da je lahko manjša sprememba tipa IA v posebnih okoliščinah zavrjena, kar pomeni, da mora imetnik takoj prenehati uporabljati že uveljavljene zadevne spremembe.

2.1.3 Pregled sprememb tipa IA za izključno nacionalni postopek

Pristojni nacionalni organ pregleda priglasitev sprememb tipa IA v 30 dneh po prejemu.

V 30 dneh pristojni nacionalni organ obvesti imetnika o izidu pregleda. Če je treba zaradi dovoljenja za promet z zdravilom spremeniti sklep o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, pristojni nacionalni organ posodobi sklep o izdaji dovoljenja za promet v šestih mesecih po datumu, ko je bil imetnik obveščen o izidu pregleda, pod pogojem, da so bili pristojnemu nacionalnemu organu predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet.

Kadar se kot del ene priglasitve predloži ena ali več manjših sprememb tipa IA, pristojni nacionalni organ obvesti imetnika, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrjene.

⁽¹⁾ UL L 35, 15.2.1995, str. 1.

Kadar ni predložena vsa potrebna dokumentacija, manjše spremembe tipa IA ne bodo nujno takoj zavrnjene, če imetnik nemudoma predloži vso manjkajočo dokumentacijo na zahtevo ustreznega organa, treba pa je poudariti, da je lahko manjša sprememba tipa IA v posebnih okoliščinah zavrnjena, kar pomeni, da mora imetnik nemudoma prenehati uporabljati že uveljavljene zadevne spremembe.

2.1.4 Pregled sprememb tipa IA za centralizirani postopek

Agencija pregleda priglasitev sprememb tipa IA v 30 dneh po prejemu brez sodelovanja poročevalca za zadevno zdravilo, ki ga imenuje Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini. Vendar Agencija predloži izvod priglasitve sprememb tipa IA poročevalcu v vednost.

V 30 dneh Agencija obvesti imetnika o izidu pregleda. Kadar je izid ocene pozitiven in zahteva spremembo sklepa Komisije o izdaji dovoljenja za promet, Agencija obvesti Komisijo in pošlje revidirano dokumentacijo. V takem primeru bo Komisija posodobila sklep o izdaji dovoljenja za promet najpozneje v 12 mesecih.

Kadar se kot del ene priglasitve predloži ena ali več manjših sprememb tipa IA, Agencija imetnika dovoljenja za promet z zdravilom nedvoumno obvesti, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene.

Kadar ni predložena vsa potrebna dokumentacija, manjše spremembe tipa IA ne bodo nujno takoj zavrnjene, če imetnik nemudoma predloži vso manjkajočo dokumentacijo na zahtevo Agencije, treba pa je poudariti, da je lahko manjša sprememba tipa IA v posebnih okoliščinah zavrnjena, kar pomeni, da mora imetnik prenehati uporabljati že uveljavljene zadevne spremembe.

2.2 Manjše spremembe tipa IB

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 7, 9, 11, 13b, 13d, 13e, 15, 17, 23 in 24 Uredbe o spremembah v zvezi z manjšimi spremembami tipa IB.

Uredba o spremembah in Priloga k tem smernicam določata seznam sprememb, ki se štejejo za manjše spremembe tipa IB. Take manjše spremembe je treba priglasiti pred uveljavitvijo. Imetnik mora pred uveljavitvijo sprememb počakati 30 dni in se tako prepričati, da štejejo ustrezni organi priglasitev za sprejemljivo (postopek „sporoči, počakaj in ukrepaj“).

2.2.1 Predložitev priglasitev sprememb tipa IB

Priglasitve manjših sprememb tipa IB mora imetnik predložiti hkrati vsem vključenim državam članicam, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji (kakor je primerno).

Imetnik lahko v eni priglasitvi za isto dovoljenje za promet z zdravilom združi več manjših sprememb tipa IB ali združi eno ali več manjših sprememb tipa IB z drugimi manjšimi spremembami za isto dovoljenje za promet, če to ustreza enemu od primerov iz Priloge III k Uredbi o spremembah ali če je bilo to predhodno dogovorjeno z referenčno državo članico, pristojnim nacionalnim organom ali Agencijo (kakor je primerno).

Prav tako lahko imetnik pri zdravilih, dovoljenih po izključno nacionalnih postopkih, združi tudi več manjših sprememb tipa IB, ki vplivajo na več dovoljenj za promet v eni državi članici, ali eno ali več manjših sprememb tipa IB z drugimi manjšimi spremembami, ki vplivajo na več dovoljenj za promet v eni sami državi članici, če (i) so spremembe enake za vsa zadevna dovoljenja za promet, (ii) se spremembe hkrati predložijo pristojnemu nacionalnemu organu in (iii) se je pristojni nacionalni organ predhodno strinjal z združevanjem v skupino.

Poleg tega, kadar ista manjša sprememba tipa IB ali ista skupina manjših sprememb (kot je bilo obrazloženo zgoraj) vpliva na več dovoljenj za promet z zdravili istega imetnika, lahko imetnik predloži te spremembe kot eno vlogo za „delitev dela“ (glej oddelek 3 o „delitvi dela“).

Priglasitev mora vključevati elemente iz Priloge IV k Uredbi o spremembah, navedene v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD ali obliki iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- spremni dopis,
- izpolnjen obrazec vloge za spremembo EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem), vključno s podrobnostmi o zadevnih dovoljenjih za promet z zdravili. Kadar je sprememba posledica druge spremembe ali je z njo povezana, je treba v ustreznem oddelku obrazca vloge opisati povezavo med tema spremembama. Kadar se sprememba šteje za nerazvrščeno, je treba vključiti natančno utemeljitev za njeno predložitev kot priglasitev spremembe tipa IB,
- sklic na oznako spremembe iz Priloge k tem smernicam, ki navaja, da so izpolnjeni vsi pogoji in zahteve glede dokumentacije, ali, če je primerno, sklic na priporočilo o razvrstitvi, objavljeno v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, ki se uporablja za zadevno vlogo,
- ustrezno dokumentacijo, ki utemeljuje predlagano spremembo, vključno z vso dokumentacijo, določeno v Prilogi k tem smernicam,

- pri spremembah, ki jih zahteva pristojni organ zaradi novih podatkov, predloženih npr. v skladu s pogoji po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ali v okviru obveznosti v zvezi s farmakovigilanco, je treba spremnemu dopisu priložiti izvod zahtevka,
- če spremembe vplivajo na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo: revidirane podatke o zdravilu v ustrezni obliki ter z zadevnimi prevodi. Kadar manjša sprememba tipa IB vpliva na celotno obliko ter čitljivost zunanje in stične ovojnine ali navodila za uporabo, je treba referenčni državi članici, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji zagotoviti modele ali vzorce.

Pri spremembah po postopku vzajemnega priznavanja mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka spremembe tipa IB, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami zadevnih pristojnih organov.

Pri spremembah po izključno nacionalnem postopku je treba priložiti tudi potrdilo, da je bila plačana ustrezna pristojbina v skladu z zahtevami pristojnega nacionalnega organa.

Pri spremembah po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za manjše spremembe tipa IB, kot je določeno v Uredbi (ES) št. 297/95.

2.2.2 Pregled sprememb tipa IB za postopek vzajemnega priznavanja

Po prejemu priglasitve spremembe tipa IB se ta priglasitev obravnava po naslednjem postopku:

Referenčna država članica v sedmih koledarskih dneh pred začetkom postopka presoje preveri, ali se lahko predlagana sprememba šteje za manjšo spremembo tipa IB ter ali je priglasitev pravilna in popolna („validacija“).

Če se predlagana sprememba ne šteje za manjšo spremembo tipa IB v skladu s Prilogo k tem smernicam ali ni razvrščena kot manjša sprememba tipa IB v priporočilu v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, pri čemer referenčna država članica meni, da lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, referenčna država članica o tem takoj obvesti zadevne države članice in imetnika.

Če se zadevne države članice v naslednjih sedmih dneh s tem strinjajo, mora imetnik revidirati svojo vlogo, da bodo izpolnjene zahteve za vlogo za večjo spremembo tipa II. Po prejemu formalno popolne revidirane vloge za spremembo se začne postopek ocenjevanja spremembe tipa II (glej oddelek 2.3.2).

Če se zadevne države članice ne strinjajo z referenčno državo članico, mora referenčna država članica sprejeti končno odločitev o razvrstitvi predlagane spremembe, pri čemer upošteva prejete pripombe.

Kadar referenčna država članica meni, da se predlagana sprememba lahko šteje za manjšo spremembo tipa IB, bo imetnik seznanjen z izidom validacije in datumom začetka postopka.

V 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve referenčna država članica obvesti imetnika o izidu postopka. Če referenčna država članica imetniku ne pošlje svojega mnenja o priglasitvi v 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve, se priglasitev šteje za sprejemljivo.

Imetnik lahko v primeru negativnega izida v 30 dneh dopolni priglasitev, pri čemer ustrezno upošteva razloge za zavrnitev spremembe. Če imetnik priglasitve ne dopolni v 30 dneh, kot je zahtevano, se šteje, da so spremembo zavrnile vse zadevne države članice.

Referenčna država članica v 30 dneh po prejemu dopolnjene priglasitve obvesti imetnika o končnem sprejetju ali zavrnitvi sprememb (vključno z razlogi za negativno mnenje). Zadevne države članice bodo ustrezno obveščene.

Če je bila predložena skupina manjših sprememb kot del ene priglasitve, referenčna država članica imetnika in zadevne države članice obvesti, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene.

Ustrezni organi po potrebi posodobijo dovoljenje za promet z zdravilom v 6 mesecih po končanem postopku referenčne države članice, pod pogojem, da so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet. Vendar se lahko sprejete manjše spremembe tipa IB uveljavijo pred posodobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom.

2.2.3 Pregled sprememb tipa IB za izključno nacionalni postopek

Po prejemu priglasitve spremembe tipa IB se ta priglasitev obravnava po naslednjem postopku:

Pristojni nacionalni organ pred začetkom postopka presoje preveri, ali se lahko predlagana sprememba šteje za manjšo spremembo tipa IB ter ali je priglasitev pravilna in popolna („validacija“).

Če se predlagana sprememba ne šteje za manjšo spremembo tipa IB v skladu s Prilogo k tem smernicam ali ni razvrščena kot manjša sprememba tipa IB v priporočilu v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, pri čemer pristojni nacionalni organ

meni, da lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, mora imetnik revidirati svojo vlogo, da bodo izpolnjene zahteve za vlogo za večjo spremembo tipa II. Po prejemu formalno popolne revidirane vloge za spremembo se začne postopek ocenjevanja spremembe tipa II (glej oddelek 2.3.4).

Kadar pristojni nacionalni organ meni, da se predlagana sprememba lahko šteje za manjšo spremembo tipa IB, bo imetnik seznanjen z izidom validacije in datumom začetka postopka.

V 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve pristojni nacionalni organ obvesti imetnika o izidu postopka. Če pristojni nacionalni organ imetniku ne pošlje svojega mnenja o priglasitvi v 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve, se priglasitev šteje za sprejemljivo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom lahko v primeru negativnega izida v 30 dneh dopolni priglasitev, pri čemer ustrezno upošteva razloge za zavrnitev spremembe. Če imetnik priglasitve ne dopolni v 30 dneh, kot je zahtevano, se šteje, da je spremembo zavrnil pristojni nacionalni organ.

Pristojni nacionalni organ v 30 dneh po prejemu dopolnjene priglasitve obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom o končnem sprejetju ali zavrnitvi sprememb (vključno z razlogi za negativno mnenje).

Kadar je bila predložena skupina manjših sprememb kot del ene priglasitve, pristojni nacionalni organ obvesti imetnika, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene.

Pristojni nacionalni organ po potrebi posodobi dovoljenje za promet z zdravilom v 6 mesecih po končanem postopku, pod pogojem, da so bili pristojnemu nacionalnemu organu predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet. Vendar se lahko sprejete manjše spremembe tipa IB uveljavijo pred posodobitvijo dovoljenja za promet z zdravilom.

2.2.4 Pregled sprememb tipa IB za centralizirani postopek

Po prejemu priglasitve spremembe tipa IB Agencija to priglasitev obravnava po naslednjem postopku:

Agencija v sedmih koledarskih dneh pred začetkom postopka presoje preveri, ali se lahko predlagana sprememba šteje za manjšo spremembo tipa IB ter ali je priglasitev pravilna in popolna („validacija“).

Če se predlagana sprememba ne šteje za manjšo spremembo tipa IB v skladu s Prilogo k tem smernicam ali ni razvrščena kot

manjša sprememba tipa IB v priporočilu v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, pri čemer Agencija meni, da lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, mora imetnik revidirati svojo vlogo, da bodo izpolnjene zahteve za vlogo za večjo spremembo tipa II. Po prejemu formalno popolne revidirane vloge za spremembo se začne postopek ocenjevanja spremembe tipa II (glej oddelek 2.3.6).

Kadar Agencija meni, da se predlagana sprememba lahko šteje za manjšo spremembo tipa IB, je imetnik obveščen o izidu validacije in datumu začetka postopka.

Pri pregledu priglasitve spremembe tipa IB sodeluje poročevalec.

V 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve Agencija obvesti imetnika o izidu postopka. Če Agencija imetniku ne pošlje svojega mnenja o priglasitvi v 30 dneh po potrditvi prejema formalno popolne priglasitve, se priglasitev šteje za sprejemljivo.

Imetnik lahko v primeru negativnega izida v 30 dneh dopolni priglasitev, pri čemer ustrezno upošteva razloge za zavrnitev spremembe. Če imetnik priglasitve ne dopolni v 30 dneh, kot je zahtevano, se priglasitev zavrne.

Agencija v 30 dneh po prejemu dopolnjene priglasitve obvesti imetnika o končnem sprejetju ali zavrnitvi sprememb (vključno z razlogi za negativno mnenje).

Kadar se predloži skupina manjših sprememb kot del ene priglasitve, Agencija imetnika nedvoumno obvesti, katere spremembe so bile po pregledu sprejete ali zavrnjene.

Kadar je mnenje Agencije pozitivno, spremembe pa vplivajo na pogoje sklepa Komisije o izdaji dovoljenja za promet, Agencija o tem ustrezno obvesti Komisijo in posreduje zadevno dokumentacijo. Komisija po potrebi najpozneje v 12 mesecih posodobi dovoljenje za promet. Vendar se lahko sprejete manjše spremembe tipa IB uveljavijo brez čakanja na posodobitev sklepa Komisije o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer je treba sprejete spremembe vključiti v priloge k vsem naslednjim regulativnim postopkom.

2.3 Večje spremembe tipa II

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 7, 10, 11, 13, 13c, 13d, 13e, 16, 17, 23 in 24 Uredbe o spremembah v zvezi z večjimi spremembami tipa II.

Uredba o spremembah in Priloga k tem smernicam določata seznam sprememb, ki se štejejo za večje spremembe tipa II. Take večje spremembe mora pred uveljavitvijo odobriti zadevni pristojni organ.

2.3.1 Predložitev vlog za spremembe tipa II

Priglasitve večjih sprememb tipa II mora imetnik predložiti hkrati vsem vključenim državam članicam, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji (kakor je primerno).

Imetnik lahko v eni priglasitvi za isto dovoljenje za promet z zdravilom združi več večjih sprememb tipa II ali združi eno ali več večjih sprememb tipa II z drugimi manjšimi spremembami za isto dovoljenje za promet, če to ustreza enemu od primerov iz Priloge III k Uredbi o spremembah ali če je bilo to predhodno dogovorjeno z referenčno državo članico, pristojnim nacionalnim organom ali Agencijo (kakor je primerno).

Prav tako lahko imetnik pri zdravilih, dovoljenih po izključno nacionalnih postopkih, združi tudi več večjih sprememb tipa II, ki vplivajo na več dovoljenj za promet v eni državi članici, ali združi eno ali več večjih sprememb tipa II z drugimi manjšimi spremembami, ki vplivajo na več dovoljenj za promet v eni sami državi članici, če (i) so spremembe enake za vsa zadevna dovoljenja za promet, (ii) se spremembe hkrati predložijo pristojnemu nacionalnemu organu in (iii) se je pristojni nacionalni organ predhodno strinjal z združevanjem v skupino.

Poleg tega, kadar ista večja sprememba tipa II ali ista skupina sprememb (kot je bilo obrazloženo zgoraj) vpliva na več dovoljenj za promet z zdravili istega imetnika, lahko imetnik predloži te spremembe kot eno vlogo za „delitev dela“ (glej oddelek 3 o „delitvi dela“).

Vloga mora vključevati elemente iz Priloge IV k Uredbi o spremembah, navedene v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD ali obliki iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- spremni dopis,
- izpolnjen obrazec vloge za spremembo EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem), vključno s podrobnostmi o zadevnih imetnikih dovoljenj za promet z zdravili. Kadar je sprememba posledica druge spremembe ali je z njo povezana, je treba v ustreznem oddelku obrazca vloge opisati povezavo med tema spremembama,
- sklic na oznako spremembe iz Priloge k tem smernicam, ki navaja, da so izpolnjeni vsi pogoji in zahteve glede

dokumentacije, ali, če je primerno, sklic na priporočilo o razvrstitvi, objavljeno v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah, ki se uporablja za zadevno vlogo,

- podporne podatke v zvezi s predlagano spremembo,
- posodobitev ali dodatek k povzetkom o kakovosti, nekliničnim in kliničnim pregledom (ali strokovnim poročilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini), kadar je to ustrezno. V primeru predložitve poročil o neklinični ali klinični študiji, tudi če se predloži le eno poročilo, je treba povzetke zadevnih poročil vključiti v modul 2,
- pri spremembah, ki jih zahteva pristojni organ zaradi novih podatkov, predloženih npr. v skladu s pogoji po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ali v okviru obveznosti v zvezi s farmakovigilanco, je treba spremennemu dopisu priložiti izvod zahtevka,
- če spremembe vplivajo na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo, revidirane podatke o zdravilu v ustrezni obliki ter z zadevnimi prevodi. Kadar večja sprememba tipa II vpliva na celotno obliko ter čitljivost zunanje in stične ovojnine ali navodila za uporabo, je treba referenčni državi članici, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji zagotoviti modele ali vzorce.

Pri spremembah po postopku vzajemnega priznavanja mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka spremembe tipa II, datumi odposiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da je bila plačana ustrežna pristojbina v skladu z zahtevami zadevnih pristojnih organov.

Pri spremembah po izključno nacionalnem postopku je treba priložiti tudi potrdilo, da je bila plačana ustrežna pristojbina v skladu z zahtevami pristojnega nacionalnega organa.

Pri spremembah po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrežno pristojbino za spremembe tipa II, kot je določeno v Uredbi (ES) št. 297/95.

2.3.2 Ocena sprememb tipa II za postopek vzajemnega priznavanja

Referenčna država članica po prejemu vloge za spremembo tipa II to vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Če je bila vloga predložena vsem vključenim državam članicam hkrati in vključuje elemente iz točke 2.3.1, referenčna država članica potrdi prejem formalno popolne vloge za večjo spremembo tipa II. Referenčna država članica začne postopek z dnem potrditve prejema formalno popolne vloge. Imetnik in zadevne države članice so na začetku postopka obveščeni o časovnem razporedu.

Na splošno za večje spremembe tipa II velja 60-dnevni rok za presojo. Referenčna država članica lahko ta rok skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni za spremembe iz dela I Priloge V ali skupine sprememb v skladu s členom 7(2)(c) Uredbe o spremembah. Za spremembe v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v delu 2 Priloge V k Uredbi o spremembah, velja 90-dnevni rok.

Referenčna država članica pripravi osnutek poročila o oceni in sklep o vlogi v skladu s predloženim časovnim razporedom in ga pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, ter v vednost imetniku. Zadevne države članice pošljejo referenčni državi članici svoje pripombe v rokih, določenih v časovnem razporedu.

Referenčna država članica lahko v roku za presojo zahteva, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži dodatne informacije. Zahteva za dodatne informacije se imetniku pošlje skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo. Na splošno se postopek običajno ustavi za en mesec. Za daljšo ustavitev mora imetnik referenčni državi članici poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora ta strinjati.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Odgovori se presodijo v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora imetnik predložiti.

Referenčna država članica po prejemu odgovora imetnika pripravi osnutek poročila o oceni in sklep o vlogi ter ju pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, ter v vednost imetniku.

2.3.3 Izid ocene sprememb tipa II za postopek vzajemnega priznavanja

Referenčna država članica do konca roka za presojo pripravi poročilo o oceni in svoj sklep o vlogi ter ju predloži zadevnim državam članicam.

Zadevne države članice v 30 dneh po prejemu poročila o oceni in sklepa potrdijo sklep ter o tem obvestijo referenčno državo članico, razen če je ugotovljeno morebitno resno tveganje za javno zdravje ali morebitno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje (v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini), ki državi članici preprečuje potrditev sklepa referenčne države članice. Država članica, ki v 30 dneh po prejemu poročila o oceni in sklepa referenčne države članice ugotovi tako morebitno resno tveganje, mora o tem obvestiti referenčno državo članico in podrobno obrazložiti razloge za svoje stališče.

Referenčna država članica nato preda vlogo ustrezni koordinacijski skupini, ki v zvezi s sporno zadevo uporabi člen 33(3), (4)

in (5) Direktive 2001/82/ES ali člen 29(3), (4) in (5) Direktive 2001/83/ES, ter o tem ustrezno obvesti imetnika in zadevne države članice. Imetnik ne more sprožiti napotitve zadeve.

Kadar se vloga za združevanje sprememb v skupine, ki vključuje vsaj eno spremembo tipa II, preda koordinacijski skupini, se odločitev glede sprememb, ki niso predmet napotitve zadeve, ustavi, dokler se postopek napotitve zadeve ne zaključi (vključno z, kjer je ustrezno, napotitvijo zadeve Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini v skladu s členi 32 do 34 Direktive 2001/83/ES ali Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu s členi 36 do 38 Direktive 2001/82/ES). Vendar koordinacijska skupina in nato še Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini obravnavata le spremembe, za katere je bilo ugotovljeno morebitno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje, in ne celotne skupine.

Referenčna država članica obvesti zadevne države članice in imetnika o odobritvi ali zavrnitvi sprememb (vključno z razlogi za negativno mnenje). Kadar je več sprememb tipa II ali skupina sprememb tipa II z drugimi manjšimi spremembami predložena kot ena vloga, referenčna država članica obvesti imetnika in zadevne države članice o tem, katere spremembe so bile sprejete ali zavrnjene. Imetnik lahko med postopkom umakne posamezne spremembe iz združene vloge (pred končno oceno referenčne države članice).

Ko je imetnik obveščen o sprejetju sprememb povzeka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo, mora v sedmih dneh predložiti prevode besedil s podatki o zdravilu vsem vključenim državam članicam.

Po odobritvi sprememb pristojni organi vključenih držav članic v roku 2 mesecev po potrebi spremenijo dovoljenja za promet tako, da se upoštevajo spremembe, pod pogojem, da so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet.

Sprejete večje spremembe tipa II se lahko uveljavijo 30 dni po tem, ko referenčna država članica obvesti imetnika o sprejetju sprememb, če so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom. Če je vloga predmet napotitve zadeve, se spremembe ne smejo uveljaviti, dokler v postopku napotitve zadeve ni ugotovljeno, da so spremembe sprejete. Spremembe, ki so združene v skupino, vendar niso predmet napotitve zadeve, pa se lahko uveljavijo, če je tako odločila referenčna država članica.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med referenčno državo članico in imetnikom.

2.3.4 Ocena sprememb tipa II za izključno nacionalni postopek

Pristojni nacionalni organ po prejemu vloge za spremembo tipa II to vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Če vloga vsebuje elemente iz točke 2.3.1, pristojni nacionalni organ potrdi prejem formalno popolne vloge za večjo spremembo tipa II. Postopek se začne z dnem potrditve prejema formalno popolne vloge. Imetnik je obveščen o časovnem razporedu na začetku postopka.

Na splošno za večje spremembe tipa II velja 60-dnevni rok za presojo. Pristojni nacionalni organ lahko ta rok skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni za spremembe iz dela I Priloge V ali skupine sprememb v skladu s členom 13d(2)(c) Uredbe o spremembah. Za spremembe v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v delu 2 Priloge V k Uredbi o spremembah, velja 90-dnevni rok.

Pristojni nacionalni organ lahko v roku za presojo zahteva, da imetnik predloži dodatne informacije. Zahteva za dodatne informacije se imetniku pošlje skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Na splošno se postopek ustavi za en mesec. Za daljšo ustavitev mora imetnik pristojnemu nacionalnemu organu poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora ta strinjati.

Odgovori se presodijo v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik.

2.3.5 Izid ocene sprememb tipa II za izključno nacionalni postopek

Pristojni nacionalni organ do konca roka za presojo pripravi presojo, vključno s svojim sklepom o vlogi, in obvesti imetnika o odobritvi ali zavrnitvi sprememb (vključno z razlogi za negativno mnenje).

Kadar je več sprememb tipa II ali skupina sprememb tipa II z drugimi manjšimi spremembami predložena kot ena vloga, pristojni nacionalni organ obvesti imetnika, katere spremembe so bile sprejete ali zavrnjene. Imetnik lahko med postopkom umakne posamezne spremembe iz združene vloge (pred končno oceno pristojnega nacionalnega organa).

Po odobritvi sprememb pristojni nacionalni organi v roku 2 mesecev po potrebi spremenijo dovoljenja za promet tako, da se upoštevajo spremembe, pod pogojem, da so bili pristojnemu nacionalnemu organu predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet.

Sprejete večje spremembe tipa II se lahko uveljavijo, ko pristojni nacionalni organ obvesti imetnika o sprejetju sprememb, pod pogojem, da so bili predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med pristojnim nacionalnim organom in imetnikom.

2.3.6 Ocena sprememb tipa II za centralizirani postopek

Agencija po prejemu vloge za spremembo tipa II to vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Če vloga, ki je predložena Agenciji, vsebuje elemente iz točke 2.3.1, Agencija potrdi prejem formalno popolne vloge za večjo spremembo tipa II. Agencija začne postopek do datuma potrditve prejema formalno popolne vloge. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je obveščen o sprejetem časovnem razporedu na začetku postopka.

Na splošno za večje spremembe tipa II velja 60-dnevni rok za presojo. Agencija lahko ta rok skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni za spremembe iz dela I Priloge V ali skupine sprememb v skladu s členom 7(2)(c) Uredbe o spremembah. Za spremembe v zvezi z zdravili za uporabo v veterinarski medicini, navedenimi v delu 2 Priloge V k Uredbi o spremembah, velja 90-dnevni rok.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila v veterinarski medicini lahko v roku za presojo zahteva dodatne informacije. Zahteva za dodatne informacije ali naknadna zahteva se imetniku pošlje skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Na splošno se postopek običajno ustavi za največ en mesec. Za ustavitev, ki je daljša od enega meseca, mora imetnik Agenciji poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora strinjati ustreznemu odboru. Za morebitno naknadno zahtevo za dodatne informacije na splošno velja dodatna ustavitev postopka do enega meseca, pri čemer lahko ustavitev iz utemeljenih razlogov traja največ 2 meseca.

Odbor oceni odgovore v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Na zahtevo odbora ali imetnika se lahko pri Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kakor je primerno, organizira ustna obrazložitev.

2.3.7 Izid ocene sprememb tipa II v centraliziranem postopku

Agencija po sprejetju mnenja Odbora za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbora za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v 15 dneh obvesti imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in Komisijo o tem, ali je mnenje pozitivno ali negativno (vključno z razlogi za negativno mnenje).

Kadar je več sprememb tipa II ali skupina sprememb tipa II z drugimi manjšimi spremembami predložena kot ena vloga, Agencija izda mnenje o končnem izidu postopka. V takem mnenju se navedejo tudi vse nesprejemljive spremembe. Imetnik lahko med postopkom umakne posamezne spremembe iz združene vloge (preden Agencija sprejme končno mnenje).

Postopek ponovnega pregleda iz člena 9(2) in člena 34(2) Uredbe (ES) št. 726/2004 velja tudi za mnenja, ki so sprejeta za vloge za večje spremembe tipa II.

Kadar je končno mnenje Agencije pozitivno, spremembe pa vplivajo na pogoje sklepa Komisije o izdaji dovoljenja za promet, Agencija pošlje Komisiji svoje mnenje in razloge zanj, kot tudi dokumente, potrebne za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.

Komisija po prejemu končnega mnenja in ustreznih informacij v 2 mesecih po potrebi spremeni dovoljenje za promet z zdravilom, če gre za:

- (i) spremembe, ki so povezane z dodatkom nove terapevtske indikacije ali spremembo sedanje;
- (ii) spremembe, ki so povezane z dodatkom nove kontraindikacije;
- (iii) spremembe, ki so povezane s spremembo pri odmerjanju;
- (iv) spremembe, ki so povezane z dodatkom ciljnih vrst živali, ki niso namenjene proizvodnji hrane, ali spremembo obstoječe vrste pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini;
- (v) spremembe, ki so povezane z zamenjavo ali dodatkom serotipa, seva, antigena ali kombinacije serotipov, sevov ali antigenov pri veterinarskem cepivu;
- (vi) spremembe, ki so povezane s spremembami zdravilne učinkovine v sezonskem, predpandemičnem ali pandemičnem cepivu proti človeški gripi;
- (vii) spremembe, ki so povezane s spremembami karence za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini;
- (viii) druge spremembe tipa II, s katerimi se uveljavijo spremembe sklepa o izdaji dovoljenja za promet zaradi resne nevarnosti za javno zdravje ali resne nevarnosti za zdravje živali ali nevarnost za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.

V primeru drugih sprememb bo Komisija po potrebi spremenila sklep o izdaji dovoljenja za promet najpozneje v 12 mesecih.

Odobrene večje spremembe tipa II, ki zahtevajo spremembo sklepa Komisije o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom v 2 mesecih, se lahko uveljavijo šele, ko Komisija o tem ustrezno obvesti imetnika. Kadar sklepa o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom ni treba spremeniti v 2 mesecih ali odobrena sprememba ne vpliva na pogoje sklepa Komisije o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom, se spremembe lahko uveljavijo šele, ko Agencija imetnika obvesti, da je mnenje pozitivno.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med Komisijo in imetnikom.

2.4 Razširitve

V Prilogi I k Uredbi o spremembah je naveden seznam sprememb, ki se obravnavajo kot razširitve. Kot je določeno v členu 19 Uredbe o spremembah, se takšne vloge ocenijo po enakem postopku, kot velja za izdajo prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom, na katero se dovoljenje nanaša. Za razširitev se izda novo dovoljenje za promet z zdravilom ali pa se razširitev vključi v prvotno dovoljenje za promet z zdravilom, na katero se dovoljenje nanaša.

2.4.1 Predložitev vlog za razširitev

Vloge za razširitev je treba predložiti vsem vključenim državam članicam, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji (kakor je primerno).

Imetnik lahko v eni priglasitvi združi več razširitev ali eno ali več razširitev z eno ali več drugimi spremembami za isto dovoljenje za promet, če to ustreza enemu od primerov iz Priloge III k Uredbi o spremembah ali če je bilo predhodno dogovorjeno z referenčno državo članico, pristojnim nacionalnim organom ali Agencijo (kakor je primerno). Vendar Uredba o spremembah pri vlogah za razširitev ne predvideva delitve dela.

Vloga mora biti predložena v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD ali obliki iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem (zdravila za uporabo v veterinarski medicini, kadar oblika EU-CTD ni na voljo):

- spremni dopis,
- izpolnjen obrazec vloge EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem),
- podporni podatki v zvezi s predlagano razširitvijo. Nekatere smernice o ustreznih dodatnih študijah, ki so potrebne za vloge za razširitev, so na voljo v Dodatku IV k poglavju 1 zvezka 2A ali 6A Obvestila vlagateljem,
- zagotoviti je treba celoten modul 1 (del 1 za zdravila za uporabo v veterinarski medicini) z utemeljitvami o nepredložitvi podatkov ali dokumentov, vključenih v ustreznih oddelkih modula 1 ali dela 1,

- posodobitev ali dodatek k povzetkom o kakovosti, nekliničnim in kliničnim pregledom (ali strokovnim poročilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini), kadar je to ustrezno. V primeru predložitve poročil o neklinični ali klinični študiji, tudi če se predloži le eno poročilo, je treba povzetke zadevnih poročil vključiti v modul 2,
- če razširitev vpliva na povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje ali navodila za uporabo: revidirani podatki o zdravilu v ustrezni obliki.

Pri vlogah za razširitev po postopku vzajemnega priznavanja mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka, datumi odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilom, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami zadevnih pristojnih organov.

Pri vlogah za razširitev po izključno nacionalnem postopku je treba priložiti tudi potrdilo, da je bila plačana ustrezna pristojbina v skladu z zahtevami pristojnega nacionalnega organa.

Pri vlogah za razširitev po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za razširitve, kot je določeno v Uredbi (ES) št. 297/95.

2.4.2 Ocena razširitve za nacionalni postopek

Vloga za razširitev po postopku vzajemnega priznavanja ali izključno nacionalnem postopku se po prejemu obravnava kot vloga za prvotno dovoljenje za promet z zdravilom v skladu z Direktivo 2001/82/ES ali Direktivo 2001/83/ES.

2.4.3 Ocena razširitve za centralizirani postopek

Agencija po prejemu vloge za razširitev navedeno vlogo obravnava kot vlogo za prvotno dovoljenje za promet z zdravilom v skladu z Uredbo (ES) št. 726/2004.

2.5 Cepiva proti človeški gripi

V tem oddelku so navedena navodila za uporabo členov 12, 13f in 18 Uredbe o spremembah v zvezi z letno posodobitvijo cepiv proti človeški gripi.

Zaradi posebnosti v zvezi s proizvodnjo cepiv proti človeški gripi se za letno spremembo učinkovine za namene letne posodobitve cepiva proti človeški gripi uporablja poseben hiter postopek sprememb, da se izpolni priporočilo EU v zvezi s sestavo cepiva proti sevom virusa človeške gripe za prihodnjo sezono. Poleg tega je v členu 21 Uredbe o spremembah predviden poseben nujni postopek v primeru pandemičnih razmer.

Za vse druge spremembe cepiv proti človeški gripi se uporabljajo postopki, ki so predvideni v drugih oddelkih teh smernic.

Hitri postopek je sestavljen iz dveh korakov. Prvi korak zadeva oceno upravnih in kakovostnih podatkovnih elementov, ki so navedeni v Prilogi IV (povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo ter kemična, farmacevtska in biološka dokumentacija). Drugi korak zadeva oceno dodatnih podatkov, kadar je to potrebno.

Imetnikom dovoljenj za promet z zdravili se svetuje, da se o predložitvah letnih posodobitev vnaprej dogovorijo z referenčno državo članico, pristojnim nacionalnim organom ali Agencijo.

2.5.1 Predložitev sprememb za letno posodobitev vlog za cepiva proti človeški gripi

Spremembe, ki zadevajo spremembe učinkovine za letno posodobitev vlog za cepiva proti človeški gripi, je treba predložiti referenčni državi članici in vsem zadevnim državam članicam, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji (kakor je primereno).

Vloga mora biti predložena v skladu z ustreznimi naslovi in številčenjem v obliki EU-CTD ter vključevati naslednje:

- spremni dopis,
- izpolnjen obrazec vloge EU (objavljen v Obvestilu vlagateljem),
- posodobitev ali dodatek k povzetkom o kakovosti, nekliničnim in kliničnim pregledom, kadar je to ustrezno. V primeru predložitve poročil o neklinični ali klinični študiji, tudi če se predloži le eno poročilo, je treba povzetke zadevnih poročil vključiti v modul 2,
- podporne podatke v zvezi s predlagano spremembo,
- revidirane podatke o zdravilu v ustrezni obliki.

Pri vlogah za letne posodobitve cepiv proti človeški gripi po postopku vzajemnega priznavanja mora referenčna država članica prejeti tudi seznam datumov oddaje z navedeno številko postopka, datume odpošiljanja vlog posameznim vključenim državam članicam in potrdilo, da so bile plačane ustrezne pristojbine v skladu z zahtevami zadevnih pristojnih organov.

Pri vlogah za letne posodobitve cepiv proti človeški gripi po izključno nacionalnem postopku je treba priložiti tudi potrdilo, da je bila plačana ustrezna pristojbina v skladu z zahtevami pristojnega nacionalnega organa.

Pri letni posodobitvi vlog za cepiva proti človeški gripi po centraliziranem postopku je treba v skladu s finančnimi postopki Agencije plačati ustrezno pristojbino za spremembo, kot je določeno v Uredbi (ES) št. 297/95.

2.5.2 Ocena sprememb za postopek vzajemnega priznavanja

Referenčna država članica po prejemu vloge za letno posodobitev zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Referenčna država članica potrdi prejem formalno popolne vloge v sedmih dneh ter obvesti imetnika in vključene države članice o začetku postopka.

Referenčna država članica pripravi poročilo o oceni in sklep o vlogi. V ta namen referenčna država članica najprej obravnava upravne podatke in podatke o kakovosti. Ker mora referenčna država članica poslati oceno in osnutek sklepa najpozneje v roku 45 dni, predvidenem v Uredbi, se pričakuje, da bo referenčna država članica običajno zaključila svojo oceno upravnih podatkov in podatkov o kakovosti v roku 30 dni po prejemu formalno popolne vloge, s čimer se omogoči dovolj časa za oceno dodatnih podatkov (zlasti kliničnih podatkov in podatkov o stabilnosti zdravila), kadar je to potrebno.

Referenčna država članica lahko od imetnika zahteva, da predloži dodatne informacije (zlasti klinične podatke ali podatke o stabilnosti zdravila), pri čemer o tem obvesti zadevne države članice. Kadar se imetniku pošlje zahtevek za dodatne informacije, se 45-dnevni rok ustavi, dokler imetnik ne predloži zahtevanih informacij.

Referenčna država članica pošlje svoje poročilo o oceni in osnutek sklepa zadevnim državam članicam. Zadevne države članice v 12 dneh od prejema ustrezno sprejmejo sklep ter o tem obvestijo imetnika in referenčno državo članico.

2.5.3 Ocena sprememb za izključno nacionalni postopek

Pristojni nacionalni organ po prejemu vloge za letno spremembo cepiv proti človeški gripi zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Pristojni nacionalni organ potrdi prejem formalno popolne vloge za letno spremembo cepiva proti človeški gripi in ustrezno obvesti imetnika.

Pristojni nacionalni organ lahko v roku za presojo pošlje imetniku zahtevo za dodatne informacije (zlasti klinične podatke ali podatke o stabilnosti zdravila); pri čemer se 45-dnevni rok ustavi, dokler imetnik ne predloži zahtevanih informacij.

Pristojni nacionalni organ v 45 dneh po prejemu formalno popolne vloge pripravi presojo, vključno s svojim sklepom o vlogi, in obvesti imetnika o odobritvi ali zavrnitvi sprememb (vključno z razlogi za negativno mnenje).

2.5.4 Ocena sprememb v centraliziranem postopku

Agencija po prejemu vloge za letno spremembo cepiv proti človeški gripi zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Agencija potrdi prejem formalno popolne vloge za letno spremembo cepiva proti človeški gripi v sedmih dneh in obvesti imetnika o začetku postopka.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini mora vlogo oceniti najpozneje v 55 dneh od začetka postopka. Odbor lahko od imetnika zahteva, da predloži dodatne informacije (zlasti klinične podatke ali podatke o stabilnosti zdravila), pri čemer se 55-dnevni rok ustavi, dokler imetnik ne predloži zahtevanih informacij.

Komisija na podlagi končnega mnenja Odbora po potrebi sprejme sklep o izdaji dovoljenja za promet z zdravilom in posodobi Register zdravil Skupnosti.

2.6 Nujni varnostni ukrepi

Člen 22 Uredbe o spremembah določa, da lahko imetnik zaradi nevarnosti za javno zdravje v primeru zdravil za uporabo v humani medicini ali zaradi nevarnosti za zdravje ljudi ali živali ali za okolje v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini sprejme začasne „nujne varnostne ukrepe“.

„Nujen varnostni ukrep“ se nanaša na začasne spremembe pogojev dovoljenja za promet zaradi novih informacij, ki vplivajo na varno uporabo zdravila. Te nujne spremembe je treba naknadno uvesti v dovoljenje za promet z zdravilom prek ustrezne spremembe.

Imetnik mora o omejitvah, ki bodo uvedene, takoj obvestiti vse vključene države članice, pristojni nacionalni organ ali Agencijo (kakor je primerno).

Če Agencija (za zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku) v 24 urah po prejemu navedenih podatkov ne predloži nobenih ugovorov, se nujni varnostni ukrepi štejejo za sprejete. Nujne varnostne ukrepe je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med referenčno državo članico, pristojnim nacionalnim organom ali Agencijo (kakor je primerno) in imetnikom.

Nujne varnostne ukrepe lahko zaradi nevarnosti za javno zdravje v primeru zdravil za uporabo v humani medicini ali zaradi nevarnosti za zdravje ljudi ali živali v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini uvede Komisija (za zdravila, ki so dovoljena po centraliziranem postopku) ali pristojni nacionalni organi (za zdravila, ki so dovoljena po nacionalnem postopku).

Ustrezno vlogo za spremembo, v kateri so upoštevani nujni varnostni ukrepi (ki jih zahteva imetnik ali ki jih uvede Komisija ali pristojni nacionalni organi), je treba predložiti čim prej, vendar najpozneje v 15 dneh.

2.7 Izjava o skladnosti z Uredbo o pediatričnih zdravilih

Uredba (ES) št. 1901/2006 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. decembra 2006 o zdravilih za pediatrično uporabo in spremembah Uredbe (EGS) št. 1768/92, Direktive 2001/20/ES, Direktive 2001/83/ES in Uredbe (ES) št. 726/2004 ⁽¹⁾ (v nadaljnjem besedilu: Uredba o pediatričnih zdravilih) določa nagrade:

— v skladu s členom 36(1) Uredbe (ES) št. 1901/2006 je imetnik patenta ali dodatnega varstvenega certifikata upravičen do šestmesečnega podaljšanja obdobja iz člena 13(1) in (2) Uredbe (EGS) št. 1768/92 ⁽²⁾ [zdaj: Uredba (ES) št. 469/2009] pod določenimi pogoji, ki vključujejo dodatek izjave iz člena 28(3) Uredbe o pediatričnih zdravilih (v nadaljnjem besedilu: izjava o skladnosti) v dovoljenje za promet,

— v skladu s členom 37 Uredbe (ES) št. 1901/2006 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom siroto upravičen, da se nagrade iz člena 8(1) Uredbe (ES) št. 141/2000 podaljša na dvanajst let pod določenimi pogoji, ki vključujejo dodatek izjave o skladnosti v dovoljenje za promet.

Posledično se za namene dodelitve nagrad iz členov 36 in 37 Uredbe o pediatričnih zdravilih lahko zahteva sprememba, da se v dovoljenje za promet doda izjava o skladnosti.

Člen 23a Uredbe o spremembah poenostavlja postopek dodajanja izjave o skladnosti v dovoljenje za promet, tako da se nagrade iz Uredbe (ES) št. 1901/2006 lahko zahtevajo čim prej po izpolnitvi zahtev iz Uredbe o pediatričnih zdravilih. Natančneje, imetniki morajo za vključitev izjave o skladnosti pristojnemu organu predložiti zahtevek za spremembo. Po preverjanju izpolnjevanja vseh ustreznih pogojev mora ustrezeni organ izjavo o skladnosti vključiti v tehnično dokumentacijo dovoljenja za promet.

Za namene pravne varnosti ustrezeni organ v 30 dneh po zaključku zadevnega ocenjevanja imetniku predloži potrdilo, da je izjava o skladnosti vključena v tehnično dokumentacijo. V primeru dovoljenj za promet, izdanih po centraliziranem postopku, Evropska agencija za zdravila izda potrdilo, da je izjava o skladnosti vključena v dovoljenje za promet.

3. POSTOPKOVNA NAVODILA O DELITVI DELA

Člen 20 Uredbe o spremembah imetniku omogoča, da v eni vlogi predloži enako spremembo tipa IB, enako spremembo tipa II ali enako skupino sprememb, ki ustrezajo enemu od primerov

⁽¹⁾ UL L 378, 27.12.2006, str. 1.

⁽²⁾ Ta uredba je bila s 6. julijem 2009 razveljavljena z Uredbo (ES) št. 469/2009.

iz Priloge III k Uredbi ali so dogovorjene z referenčno državo članico, pristojnim nacionalnim organom ali Agencijo (kakor je primerno) in ne vsebujejo razširitve, ki vpliva na:

- (i) več kot eno dovoljenje za promet istega imetnika, izdano po izključno nacionalnem postopku, v več kot eni državi članici ali
- (ii) več kot eno dovoljenje za promet istega imetnika, izdano po postopku vzajemnega priznavanja, ali
- (iii) več kot eno dovoljenje za promet istega imetnika, izdano po centraliziranem postopku, ali
- (iv) eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po izključno nacionalnem postopku, in eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po centraliziranem postopku, istega imetnika ali
- (v) eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po izključno nacionalnem postopku, in eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po postopku vzajemnega priznavanja, istega imetnika ali
- (vi) eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po postopku vzajemnega priznavanja, in eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po centraliziranem postopku, istega imetnika ali
- (vii) eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po izključno nacionalnem postopku, in eno ali več dovoljenj za promet, izdanih po centraliziranem postopku, istega imetnika.

Da se prepreči podvajanje dela pri presoji takšnih sprememb, je bil vzpostavljen postopek za delitev dela, po katerem en organ (v nadaljnjem besedilu: referenčni organ), izbran izmed pristojnih organov držav članic in Agencije, presodi spremembo v imenu drugih zadevnih organov.

Kadar je vsaj eno od zadevnih dovoljenj za promet z zdravili izdano po centraliziranem postopku, bo referenčni organ Agencija (oddelek 3.4). V vseh drugih primerih bo kot referenčni organ deloval pristojni nacionalni organ, ki ga izbere koordinacijska skupina ob upoštevanju priporočila imetnika (oddelek 3.2).

Za lažje načrtovanje postopka je priporočeno, da imetniki obvestijo Agencijo ali koordinacijsko skupino in predlagani referenčni organ pred predložitvijo spremembe ali skupine sprememb, za katere se uporabi postopek za delitev dela.

Da bi lahko uporabili postopek za delitev dela, morajo enake spremembe veljati za različna zadevna zdravila, pri čemer ocena morebitnega učinka, značilnega za zdravilo, ne bo potrebna (ali pa bo taka potreba omejena). Če je za enake spremembe različnih dovoljenj za promet potrebna predložitev posameznih podpornih podatkov za določena zadevna zdravila ali ločena ocena za zdravilo, se delitev dela pri takšnih spremembah ne more uporabljati.

3.1 Predložitev vloge za spremembe v okviru delitve dela

Spremembo ali skupino sprememb za delitev dela je treba predložiti v skladu z določbami iz oddelkov 2.2 in 2.3 ter v obliki enega celovitega svežnja za predložitev, ki zajema vse spremembe vseh zdravil. To mora vključevati skupni spremni dopis in obrazec vloge skupaj z ločeno podporno dokumentacijo za vsako zadevno zdravilo in revidiranimi podatki o zdravilu (če je ustrezno) za vsako zadevno zdravilo. To bo Agenciji in pristojnim nacionalnim organom omogočilo, da posodobijo dokumentacijo o vsakem dovoljenju za promet z zdravilom, ki je vključeno v postopek za delitev dela, z ustreznimi spremenjenimi ali novimi informacijami.

Vlogo za delitev dela je treba predložiti vsem ustreznim organom, tj. vsem državam članicam, v katerih so zadevna zdravila dovoljena, in Agenciji (v primeru centraliziranega postopka).

3.2 Ocena delitve dela, ki ne vključuje zdravil, dovoljenih po centraliziranem postopku

Kadar imetnik obvesti koordinacijsko skupino o prihodnjem postopku za delitev dela, ki ne vpliva na nobeno dovoljenje za promet, izdano po centraliziranem postopku, koordinacijska skupina na naslednjem srečanju ob upoštevanju predloga imetnika izbere referenčni organ in, če je to v skladu s tretjim pododstavkom člena 20(3) ustrezno, drugi ustrezní organ, ki pomaga referenčnemu organu. Koordinacijska skupina obvesti imetnika o odločitvi, kateri pristojni nacionalni organ bo deloval kot referenčni organ.

Referenčni organ po prejemu vloge za delitev dela zadevno vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Referenčni organ potrdi prejem formalno popolne vloge za delitev dela. Referenčni organ začne postopek takoj po potrditvi prejema formalno popolne vloge. Imetnik in vključene države članice so na začetku postopka obveščeni o časovnem razporedu.

Na splošno postopek za delitev dela za spremembe iz dela 2 Priloge V k Uredbi o spremembah poteka v okviru 60-dnevnega ali 90-dnevnega roka za presojo. Vendar lahko referenčni organ ta rok skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi

varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni za spremembe iz dela 1 Priloge V ali skupine sprememb v skladu s členom 7(2)(c) ali členom 13d(2)(c) Uredbe o spremembah.

Referenčni organ pripravi mnenje v skladu s predloženim časovnim razporedom in ga pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, ter v vednost imetniku. Zadevne države članice pošljejo svoje pripombe v rokih, določenih v časovnem razporedu.

Referenčna država članica lahko v roku za presojo zahteva, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži dodatne informacije. Zahteva za dodatne informacije se imetniku pošlje skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo. Na splošno se postopek običajno ustavi za en mesec. Za daljšo ustavitev mora imetnik referenčni državi članici poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora ta strinjati.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Odgovori se ocenijo v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik.

Referenčna država članica po prejemu odgovora imetnika pripravi osnutek mnenja in ga pošlje zadevnim državam članicam, da predložijo pripombe, ter v vednost imetniku.

3.3 Izid ocene delitve dela, ki ne vključuje zdravil, dovoljenih po centraliziranem postopku

Referenčni organ do konca roka za presojo izda mnenje o vlogi ter o tem obvesti zadevne države članice in imetnika.

V primeru pozitivnega mnenja je treba mnenju priložiti seznam nesprejemljivih sprememb (kjer je primerno). Spremembe lahko veljajo za sprejemljive samo za nekatera zadevna zdravila. V primeru negativnega mnenja je treba obrazložiti razloge zanj.

Zadevne države članice v 30 dneh po prejemu mnenja potrdijo mnenje ter o tem obvestijo referenčno državo članico, razen če je ugotovljeno morebitno resno tveganje za javno zdravje ali morebitno resno tveganje za zdravje ljudi ali živali ali za okolje (v primeru zdravil za uporabo v veterinarski medicini), ki državi članici preprečuje potrditev mnenja referenčne države članice. Država članica, ki v 30 dneh po prejemu mnenja referenčne države članice ugotovi tako morebitno resno tveganje, mora o tem obvestiti referenčno državo članico in podrobno obrazložiti razloge za svoje stališče.

Referenčni organ nato preda vlogo koordinacijski skupini, ki v zvezi s sporno zadevo uporabi člen 33(3), (4) in (5) Direktive 2001/82/ES ali člen 29(3), (4) in (5) Direktive 2001/83/ES, ter o tem ustrezno obvesti imetnika in vključene države članice. Imetnik ne more sprožiti napotitve zadeve.

V primeru napotitve zadeve h koordinacijski skupini se postopek v zvezi z odločitvijo o vlogi za delitev dela začasno ustavi, dokler ni sprejeta odločitev o postopku napotitve zadeve (vključno z, kjer je ustrezno, napotitvami Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini v skladu s členi 32 do 34 Direktive 2001/83/ES ali Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini v skladu s členi 36 do 38 Direktive 2001/82/ES).

Ko je imetnik obveščen o pozitivnem mnenju glede sprememb povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo, mora v sedmih dneh predložiti prevode besedil s podatki o zdravlilu vsem vključenim državam članicam.

Zadevne države članice v 30 dneh po odobritvi mnenja ali, v primeru napotitve zadeve, prigrasitvi sporazuma koordinacijske skupine ali sklepa Komisije (kakor je primerno) ustrezno spremenijo dovoljenje za promet, pod pogojem, da so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet.

Manjše spremembe tipa IB, ki so odobrene po postopku za delitev dela, se lahko uveljavijo po prejemu pozitivnega mnenja referenčnega organa.

Večje spremembe tipa II (vključno s tistimi, ki vključujejo združene manjše spremembe tipa IB), odobrene po postopku za delitev dela, se lahko uveljavijo 30 dni po prejemu pozitivnega mnenja referenčnega organa, pod pogojem, da so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet. Če je bila vloga predmet napotitve zadeve, se spremembe ne smejo uveljaviti, dokler v postopku napotitve zadeve ni ugotovljeno, da so spremembe sprejete.

Spremembe v zvezi z varnostnimi vprašanji je treba uveljaviti v časovnem okviru, dogovorjenem med imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom in referenčnim organom.

3.4 Ocena delitve dela, ki vključuje zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku

Agencija po prejemu vloge za delitev dela, ki vpliva vsaj na eno dovoljenje za promet, izdano po centraliziranem postopku, to vlogo obravnava po naslednjem postopku:

Agencija potrdi prejem formalno popolne vloge za delitev dela. Agencija začne postopek takoj po potrditvi prejema formalno popolne vloge. Imetnik je obveščen o sprejetem časovnem razporedu na začetku postopka.

Agencija imenuje poročevalca (in v nekaterih primerih tudi soporočevalca), ki vodi postopek ocene.

Na splošno postopek za delitev dela za spremembe iz dela 2 Priloge V k Uredbi o spremembah poteka v okviru 60-dnevnega ali 90-dnevnega roka za presojo. Vendar lahko referenčni organ ta rok skrajša ob upoštevanju nujnosti zadeve, zlasti zaradi

varnostnih vprašanj, ali podaljša na 90 dni za spremembe iz dela 1 Priloge V ali skupine sprememb v skladu s členom 7(2)(c) ali členom 13d(2)(c) Uredbe o spremembah.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila v veterinarski medicini lahko v roku za presojo zahteva dodatne informacije. Zahteva za dodatne informacije ali naknadna zahteva se imetniku pošlje skupaj s časovnim razporedom, v katerem sta navedena datum, do katerega mora imetnik predložiti zahtevane podatke, in po potrebi podaljšan rok za presojo.

Postopek se do prejema dodatnih informacij začasno ustavi. Na splošno se postopek običajno ustavi za največ en mesec. Pri ustavitvi, ki je daljša od enega meseca, mora imetnik Agenciji poslati utemeljeno zahtevo, s katero se mora strinjati Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Za morebitno naknadno zahtevo za dodatne informacije na splošno velja dodatna prekinitev postopka do enega meseca, pri čemer lahko prekinitev iz utemeljenih razlogov traja največ 2 meseca.

Odbor oceni odzive v največ 30 ali 60 dneh glede na zapletenost in količino podatkov, ki jih mora predložiti imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Na zahtevo zadevnega odbora ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se lahko pri Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini ali Odboru za zdravila za uporabo v veterinarski medicini po potrebi organizira ustna obrazložitev.

3.5 Izid ocene delitve dela, ki vključuje zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku

Agencija do konca roka za presojo sprejme mnenje o vlogi, vključno s poročilom o oceni. O tem obvesti imetnika in vključene države članice (če je primerno). V primeru nestrinjanja z mnenjem lahko imetniki zahtevajo, da se mnenje ponovno pregleda v skladu s postopkom iz člena 9(2) in člena 34(2) Uredbe (ES) št. 726/2004.

Kadar je mnenje Agencije pozitivno, spremembe pa vplivajo na pogoje sklepa Komisije o izdaji dovoljenja za promet, Agencija pošlje Komisiji svoje mnenje in razloge zanj, kot tudi dokumente, potrebne za spremembo dovoljenja za promet z zdravilom.

Če Agencija meni, da so nekatere spremembe nesprejemljive, je treba seznam nesprejemljivih sprememb priložiti mnenju. Spremembe lahko veljajo za sprejemljive samo za nekatera zadevna zdravila.

Po prejemu pozitivnega mnenja vključenih držav članic ali Komisije se uporabljajo naslednji koraki:

- Za zdravila, dovoljena po postopku vzajemnega priznavanja ali po izključno nacionalnih postopkih, morajo vključene države članice odobriti mnenje, ustrezno obvestiti Agencijo in po potrebi spremeniti nacionalna dovoljenja za promet v 60 dneh, pod pogojem, da so bili predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet.

Manjše spremembe tipa IB (z izjemo tistih, združenih z večjimi spremembami tipa II) se lahko uveljavijo po prejemu pozitivnega mnenja Agencije.

Večje spremembe tipa II (in manjše spremembe tipa IB, združene s spremembo tipa II) se lahko uveljavijo 30 dni po prejemu pozitivnega mnenja Agencije, pod pogojem, da (i) so bili vključenim državam članicam predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet, in (ii) vloga ni bila predmet napotitve zadeve.

- Za zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku, Komisija po potrebi in pod pogojem, da so bili predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet, v 2 mesecih spremeni zadevna dovoljenja, če gre za:

- (i) spremembe, ki so povezane z dodatkom nove terapevtske indikacije ali spremembo sedanje;
- (ii) spremembe, ki so povezane z dodatkom nove kontraindikacije;
- (iii) spremembe, ki so povezane s spremembo pri odmerjanju;
- (iv) spremembe, ki so povezane z dodatkom ciljnih vrst živali, ki niso namenjene proizvodnji hrane, ali spremembo obstoječe vrste pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini;
- (v) spremembe, ki so povezane z zamenjavo ali dodatkom serotipa, seva, antigena ali kombinacije serotipov, sevov ali antigenov pri veterinarskem cepivu;
- (vi) spremembe, ki so povezane s spremembami zdravilne učinkovine sezonskega, predpandemičnega ali pandemičnega cepiva proti človeški gripi;
- (vii) spremembe, ki so povezane s spremembami karence za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini;
- (viii) druge spremembe tipa II, s katerimi se uveljavijo spremembe sklepa o izdaji dovoljenja za promet zaradi resne nevarnosti za javno zdravje ali resne nevarnosti za zdravje živali ali nevarnost za okolje pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini.

V primeru drugih sprememb bo Komisija spremenila sklep o izdaji dovoljenja za promet najpozneje v 12 mesecih.

Manjše spremembe tipa IB (z izjemo tistih, združenih z večjimi spremembami tipa II) se lahko uveljavijo po prejemu pozitivnega mnenja Agencije.

Večje spremembe tipa II (in manjše spremembe tipa IB, združene s spremembo tipa II), z izjemo sprememb, ki zahtevajo sprejetje sklepa Komisije v dveh mesecih, se lahko uveljavijo v 30 dneh po prejemu pozitivnega mnenja Agencije, pod pogojem, da so bili predloženi dokumenti, potrebni za spremembo dovoljenja za promet.

4. PRILOGA

Prilogo sestavljajo štiri poglavja, v katerih so razvrščene spremembe v zvezi z: A) administrativnimi spremembami; B) spremembami v zvezi s kakovostjo; C) spremembami v zvezi z varnostjo, učinkovitostjo in farmakovigilanco ter D) posebnimi spremembami v zvezi z glavno dokumentacijo o plazmi in glavno dokumentacijo o antigenu cepiva.

Kadar se je treba v tej prilogi sklicevati na posamezne spremembe, je treba zadevno spremembo navesti v skladu z naslednjo strukturo: X.N.x.n („oznaka spremembe“), pri čemer:

- X pomeni veliko tiskano črko poglavja v tej prilogi, v katerem je navedena sprememba (npr. A, B, C ali D),
- N pomeni rimsko številko oddelka znotraj poglavja, v katerem je navedena sprememba (npr. I, II, III ...),
- x pomeni črko pododdelka znotraj poglavja, v katerem je navedena sprememba (npr. a, b, c ...),
- n pomeni številko, ki je v tej prilogi dodeljena posamezni spremembi (npr. 1, 2, 3 ...).

Ta priloga vsebuje za vsako poglavje:

- seznam sprememb, ki jih je treba razvrstiti kot manjše spremembe tipa IA ali večje spremembe tipa II v skladu z opredelitvami pojmov iz člena 2 in Priloge II k Uredbi o spremembah. Navedeno je tudi, katere manjše spremembe tipa IA je treba takoj priglasiti, kot določa člen 8(1) Uredbe o spremembah,
- seznam sprememb, ki jih je treba obravnavati kot manjše spremembe tipa IB. Opozoriti je treba, da se v skladu s členom 3 Uredbe o spremembah ta skupina samodejno uporablja. Zato se v tej prilogi ne poskuša vzpostaviti izčrpnega seznama za to skupino sprememb.

Priloga ne obravnava razvrstitve razširitev, ki so izčrpno navedene v Prilogi I k Uredbi o spremembah. Vse spremembe, opredeljene v Prilogi I k Uredbi o spremembah, je treba šteti kot razširitve dovoljenj za promet z zdravili; vseh drugih sprememb ni mogoče razvrstiti v to skupino.

Če eden ali več pogojev iz te priloge za manjšo spremembo tipa IA ni izpolnjen, se lahko zadevna sprememba predloži kot sprememba tipa IB (v nadaljnjem besedilu: samodejna sprememba tipa IB), razen če je sprememba posebej razvrščena kot večja sprememba tipa II v tej prilogi ali priporočilu v skladu s členom 5 Uredbe o spremembah ali če vlagatelj meni, da lahko spremembe znatno vplivajo na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila.

Če pristojni organ meni, da lahko sprememba, predložena kot samodejna sprememba tipa IB, znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila, lahko zahteva, da se vloga razvrsti v višjo skupino in obravnava kot sprememba tipa II.

Za namene te priloge pomeni „postopek preskušanja“ enako kot „analitski postopek“; „meje“ pa enako kot „merila sprejemljivosti“. „Parameter specifikacije“ pomeni kakovostno lastnost, za katero se določijo postopek preskušanja in meje, npr. analiza, identiteta, vsebnost vode. Zato dodatek ali črtanje parametra specifikacije vključuje ustrezno preskusno metodo in meje.

V primeru več manjših sprememb (npr. za isto metodo, postopek ali snov) hkrati ali v primeru večjih posodobitev kakovostnih informacij o učinkovini ali končnem zdravilu, mora vlagatelj upoštevati skupni učinek teh sprememb na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila pri sprejemanju odločitev o ustreznih razvrstitvi sprememb in jih ustrezno predložiti.

Posebni podporni podatki za spremembe tipa IB in tipa II bodo odvisni od posameznih značilnosti spremembe.

Če je poleg tega zaradi spremembe potrebna revizija povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo (v nadaljnjem besedilu skupno poimenovani: podatki o zdravilu), se to šteje kot sestavni del navedene spremembe. V takih primerih je treba posodobljene podatke o zdravilu predložiti kot sestavni del vloge skupaj z ustreznimi prevodi. Vzorce ali primerke je treba zagotoviti referenčni državi članici, pristojnemu nacionalnemu organu ali Agenciji.

Posodobljene monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice ni treba priglasiti pristojnim organom, če je v dokumentaciji odobrenega zdravila navedena „sedanja izdaja“. Vlagatelji so opozorjeni, da je treba skladnost s posodobljeno monografijo uvesti v roku šestih mesecev.

Vsako spremembo vsebine dokumentacije, na kateri temelji certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji, je treba predložiti Evropskemu direktoratu za kakovost zdravil (EDQM). Vendar če je certifikat revidiran na podlagi presoje EDQM za to spremembo, je treba vsako zadevno dovoljenje za promet ustrezno posodobiti.

Ob upoštevanju točke 1 v delu III Priloge I k Direktivi 2001/83/ES se za spremembe v glavni dokumentaciji o plazmi (Plasma Master File – PMF) in glavni dokumentaciji o antigenu cepiva (Vaccine Antigen Master File – VAMF) uporablja postopek presoje za spremembe iz Uredbe o spremembah. Zato poglavje D teh smernic vključuje seznam sprememb, ki so značilne za take PMF ali VAMF. Po reviziji teh sprememb je treba vsako zadevno dovoljenje za promet z zdravilom posodobiti v skladu s poglavjem B.V teh smernic. Če se dokumentacija o človeški plazmi, ki se uporablja kot vhodna snov za zdravilo iz plazme, ne predloži kot PMF, je treba spremembe te vhodne snovi, kot je opisana v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, obravnavati v skladu s to prilogo.

Sklicevanja iz te priloge na spremembe dokumentacije za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom pomenijo dodajanje, nadomestitev ali črtanje, razen če ni drugače navedeno. Če so spremembe dokumentacije le redakcijske, jih na splošno ni treba predložiti kot ločeno spremembo, ampak se lahko vključijo v spremembo, ki zadeva navedeni del dokumentacije. V takih primerih morajo biti spremembe v obrazcu vloge jasno označene kot redakcijske spremembe, prav tako pa je treba vključiti izjavo, da vsebina zadevnega dela dokumentacije z redakcijskimi spremembami ni bila spremenjena zunaj obsega spremembe. Opozoriti je treba, da redakcijske spremembe vključujejo črtanje zastarelega ali odvečnega besedila, ne pa tudi črtanja parametrov specifikacij ali opisov proizvodnje.

PRILOGA

<i>Tema/obseg sprememb</i>	<i>Sprememba</i>	<i>Stran</i>
A. ADMINISTRATIVNE SPREMEMBE	1–8	21
B. SPREMEMBE V ZVEZI S KAKOVOSTJO		23
I. Zdravilna učinkovina		23
(a) Proizvodnja	1–5	23
(b) Kontrola zdravilne učinkovine	1–2	28
(c) Sistem zapiranja vsebnika	1–3	30
(d) Stabilnost	1	33
(e) Prostor za oblikovanje in protokol za upravljanje sprememb po odobritvi	1–5	34
II. Končno zdravilo		35
(a) Opis in sestava	1–6	35
(b) Proizvodnja	1–5	40
(c) Kontrola pomožnih snovi	1–4	47
(d) Kontrola končnega zdravila	1–3	50
(e) Sistem zapiranja vsebnika	1–7	52
(f) Stabilnost	1	57
(g) Prostor za oblikovanje in protokol za upravljanje sprememb po odobritvi	1–5	59
(h) Varnost naključnih snovi	1	60
III. CEP/TSE/monografije	1–2	61
IV. Medicinski pripomočki	1–3	64
V. Spremembe dovoljenja za promet z zdravilom zaradi drugih regulativnih postopkov		66
(a) Glavna dokumentacija o plazmi (PMF)/glavna dokumentacija o antigenu cepiva (VAMF)	1–2	66
(b) Napotitev zadeve	1	67
C. SPREMEMBE V ZVEZI Z VARNOSTJO, UČINKOVITOSTJO, FARMAKOVIGILANCO		68
I. Zdravila za uporabo v humani in veterinarski medicini	1–13	68
II. Zdravilo za uporabo v veterinarski medicini – posebne spremembe	1–8	73
D. GLAVNA DOKUMENTACIJA O PLAZMI (PMF)/GLAVNA DOKUMENTACIJA O ANTIGENU CEPIVA (VAMF)	1–23	74

A. ADMINISTRATIVNE SPREMEMBE

A.1 Sprememba imena in/ali naslova imetnika dovoljenja za promet z zdravilom	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA _{IN}

Pogoji

1. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ostati ista pravna oseba.

Dokumentacija

1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime ali naslov.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

A.2 Sprememba (izmišljenega) imena zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Za zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku	1	1, 2	IA _{IN}
(b) Za zdravila, dovoljena po nacionalnem postopku		2	IB

Pogoji

1. Preverjanje glede sprejemljivosti imena, ki ga izvede Evropska agencija za zdravila, je bilo zaključeno in je pozitivno.

Dokumentacija

1. Izvod dopisa Evropske agencije za zdravila o sprejemljivosti novega (izmišljenega) imena.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

A.3 Sprememba imena zdravilne učinkovine ali pomožne snovi	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1, 2	IA _{IN}

Pogoji

1. Zdravilna učinkovina/pomožna snov mora ostati enaka.
2. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena vrstam za proizvodnjo hrane, je bilo novo ime objavljeno v Uredbi (ES) št. 470/2009 Evropskega parlamenta in Sveta z dne 6. maja 2009 o določitvi postopkov Skupnosti za določitev mejnih vrednosti ostankov farmakološko aktivnih snovi v živilih živalskega izvora in razveljavitvi Uredbe Sveta (EGS) št. 2377/90 in spremembi Direktive 2001/82/ES Evropskega parlamenta in Sveta ter Uredbe (ES) št. 726/2004 Evropskega parlamenta in Sveta pred uveljavitvijo te spremembe.

Dokumentacija

1. Dokazilo o sprejemljivosti SZO ali kopija seznama mednarodnih nelastniških imen. Če je primerno, dokazilo, da je sprememba v skladu z Evropsko farmakopejo. Za zdravila rastlinskega izvora izjava, da je ime v skladu z opombo v zvezi z Navodili o kakovosti zdravil rastlinskega izvora in s smernicami glede izjave o učinkovinah in pripravkih rastlinskega izvora v (tradicionalnih) zdravilih rastlinskega izvora.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

A.4 Sprememba imena in/ali naslova: proizvajalca (po potrebi vključno z mesti preskušanja z namenom kontrole kakovosti); ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini; ali dobavitelja zdravilne učinkovine, vhodne snovi, reagenta ali intermedijata, uporabljene pri proizvodnji zdravilne učinkovine (če je določeno v tehnični dokumentaciji), pri čemer certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji ni sestavni del odobrene dokumentacije; ali proizvajalca nove pomožne snovi (če je določeno v tehnični dokumentaciji)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2, 3	IA

Pogoji

1. Mesto proizvodnje in vsi postopki proizvodnje morajo ostati enaki.

Dokumentacija

1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime in/ali naslov.
2. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
3. V primeru spremembe imena imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini posodobljena „izjava o dostopnosti“.

A.5 Sprememba imena in/ali naslova proizvajalca/uvoznika končnega zdravila (vključno s sproščanjem serij ali mesti preskušanja z namenom kontrole kakovosti)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Dejavnosti, za katere je odgovoren proizvajalec/ uvoznik, vključujejo sproščanje serij	1	1, 2	IA _{IN}
(b) Dejavnosti, za katere je odgovoren proizvajalec/ uvoznik, ne vključujejo sproščanja serij	1	1, 2	IA

Pogoji

1. Mesto proizvodnje, katerega ime in/ali naslov se spreminja, in vsi postopki proizvodnje morajo ostati enaki.

Dokumentacija

1. Izvod spremenjenega dovoljenja za proizvodnjo, če je na voljo; ali uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice, če ni na voljo, pa regulativne agencije), v katerem je navedeno novo ime in/ali naslov.
2. Če je primerno, sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.

A.6 Sprememba oznake ATC/veterinarske oznake ATC	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA

Pogoji

1. Sprememba po odobritvi ali spremembi oznake ATC s strani SZO/veterinarske oznake ATC.

Dokumentacija

1. Dokazilo o sprejemljivosti (SZO) ali izvod seznama (veterinarske) oznake ATC.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

A.7 Črtanje mest proizvodnje zdravilne učinkovine, intermedijata ali končnega zdravila, mesta pakiranja, proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij, mesta, kjer poteka kontrola serij, ali dobavitelja vhodne snovi, reagenta ali pomožne snovi (če je navedeno v dokumentaciji) (*)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1, 2	IA

Pogoji

- Ostati mora vsaj eno, že odobreno mesto/proizvajalec, ki opravlja enako funkcijo kot črtano mesto/proizvajalec. Če je primerno, v EU/EGP ostane vsaj en proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij, ki lahko potrdi preskušanje zdravil za sproščanje serij znotraj EU/EGP.
- Črtanje ne sme biti posledica kritičnih pomanjkljivosti v zvezi z proizvodnjo.

Dokumentacija

- V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ proizvajalci, kot je navedeno v oddelku 2.5 obrazca vloge za dovoljenja za promet.
- Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.

(*) Opomba: Kadar so organi obvestili, da nameravajo izvesti inšpekcijski pregled, je treba črtanje zadevnega mesta nemudoma priglasiti.

A.8 Spremembe datuma revizije za preverjanje skladnosti z dobro proizvodno prakso proizvajalca zdravilne učinkovine (*)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			IA

Dokumentacija

- Pisno potrdilo proizvajalca končnega zdravila, ki potrjuje, da proizvajalec zdravilne učinkovine upošteva načela in smernice dobrih proizvodnih praks.

(*) Opomba: Ta sprememba se ne uporablja, kadar se informacije posredujejo organom drugače (npr. s tako imenovano „izjavo usposobljene osebe“).

B. SPREMEMBE V ZVEZI S KAKOVOSTJO**B.I ZDRAVILNA UČINKOVINA****B.I.a) Proizvodnja**

B.I.a.1 Sprememba proizvajalca vhodne snovi/reagenta/intermediata, uporabljenega v postopku proizvodnje zdravilne učinkovine, ali sprememba proizvajalca (po potrebi vključno z mesti preskušanja z namenom kontrole kakovosti) zdravilne učinkovine, pri čemer certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji ni sestavni del odobrene dokumentacije	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Predlagani proizvajalec je del iste farmacevtske skupine kot trenutno odobreni proizvajalec	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IA _{IN}
(b) Uvedba proizvajalca zdravilne učinkovine, ki je podprta z glavno dokumentacijo o zdravilni učinkovini (ASMF)			II
(c) Predlagani proizvajalec uporablja bistveno drugačno sintezno pot ali pogoje proizvodnje, ki lahko spremenijo pomembne kakovostne lastnosti zdravilne učinkovine, kot je kakovostni in/ali količinski profil nečistot, ki zahteva usposobljenost, ali fizikalno-kemijske lastnosti, ki vplivajo na biološko uporabnost			II
(d) Nov proizvajalec snovi, za katero je potrebna ocena o virusni varnosti in/ali tveganju za TSE			II

(e) Sprememba je povezana z biološko zdravilno učinkovino ali vhodno snovjo/reagentom/intermediatom, ki se uporablja pri proizvodnji biološkega/ imunološkega zdravila			II
(f) Spremembe ureditev glede preskušanja z namenom kontrole kakovosti za zamenjavo zdravilne učinkovine ali dodatek mesta, kjer se izvaja kontrola/preskušanje serij	2, 4	1, 5	IA
(g) Uvedba novega proizvajalca zdravilne učinkovine, ki ni podprta z glavno dokumentacijo o zdravilni učinkovini (ASMF) in zahteva znatne posodobitve dela dokumentacije, ki se nanaša na zadevno zdravilno učinkovino			II
(h) Dodatek nadomestnega mesta za sterilizacijo za zdravilno učinkovino z uporabo metode Evropske farmakopeje		1, 2, 4, 5, 8	IB
(i) Uvedba novega mesta za mikronizacijo	2, 5	1, 4, 5, 6	IA
(j) Spremembe ureditev glede preskušanja za biološko zdravilno učinkovino: nadomestitev ali dodatek mesta, na katerem se izvaja kontrola/preskušanje serij vključno z biološko/imunološko/imunokemijsko metodo			II
(k) Nova mesta za shranjevanje glavne celične banke in/ali delujočih celičnih bank		1, 5	IB

Pogoji

1. Za vhodne snovi in reagente so specifikacije (vključno z medprocesno kontrolo, metodami analize vseh snovi) enake že odobrenim specifikacijam. Za intermediate in zdravilne učinkovine so specifikacije (vključno z medprocesno kontrolo, metodami analize vseh snovi), metoda priprave (vključno z velikostjo serije) in natančna sintezna pot enake že odobrenim.
2. Zdravilna učinkovina ni biološka/imunološka ali sterilna snov.
3. Če se v procesu uporabljajo snovi človeškega ali živalskega izvora, proizvajalec nima nobenega novega dobavitelja, za katerega je potrebna ocena virusne varnosti ali skladnosti z veljavnimi *Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*.
4. Prenos metode s starega na novo mesto je uspešno končan.
5. Specifikacija velikosti delcev zdravilne učinkovine in ustrezne analitske metode ostanejo enake.

Dokumentacija

1. Če je ustrezno, sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Izjava imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kjer je primerno, da so sintezna pot (ali če gre za zdravila rastlinskega izvora, metoda priprave, geografski izvor, proizvodnja rastlinske droge in pot proizvodnje, kjer je primerno), postopki kontrole kakovosti ter specifikacije zdravilne učinkovine in vhodne snovi/reagenta/intermediata v postopku proizvodnje (če je primerno) enaki že odobrenim.
3. Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji glede TSE za vsak nov vir snovi ali, kjer je ustrezno, dokazilo, da je pristojni organ že ocenil posamezni vir tveganih snovi za TSE in je ta v skladu z veljavnimi *Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*. Informacije morajo vključevati: ime proizvajalca, vrste in tkiva, iz katerih je snov pridobljena, državo porekla živali, uporabo ter predhodno sprejetje. Za centralizirani postopek je treba te informacije vključiti v posodobljeno preglednico TSE A (in po potrebi B).

4. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj dve seriji (vsaj pilotni seriji) zdravilne učinkovine sedanjih in predlaganih proizvajalcev/mest.
5. V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ proizvajalci, kot je navedeno v oddelku 2.5 obrazca vloge za dovoljenja za promet.
6. Izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za proizvodnjo zdravila, navedenega v vlogi, če se zdravilna učinkovina uporablja kot vhodna snov, in izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za proizvodnjo zdravila, navedenega v vlogi, kot odgovornega za sproščanje serij. V teh izjavah mora biti navedeno, da proizvajalci zdravilne učinkovine iz vloge delajo v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi. V nekaterih okoliščinah je lahko sprejemljiva ena izjava – glej opombo pod spremembo št. B.II.b.1.
7. Kjer je ustrezno, zaveza proizvajalca zdravilne učinkovine, da bo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom obveščal o vseh spremembah postopka proizvodnje, specifikacij in preskusnih postopkov zdravilne učinkovine.
8. Dokaz, da ima predlagano mesto ustrezno dovoljenje za farmacevtsko obliko ali zadevno zdravilo ali postopek proizvodnje, tj.:

za mesto proizvodnje v EU/EGP: izvod sedanjega dovoljenja za proizvodnjo. Zadostuje sklic na zbirko podatkov EudraGMP;

za mesto proizvodnje zunaj EU/EGP, če med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdal ustrezen pristojni organ;

za mesto proizvodnje zunaj EU/EGP, če takšen sporazum o medsebojnem priznavanju ne obstaja: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdala inšpekcijska služba ene od držav članic EU/EGP. Zadostuje sklic na zbirko podatkov EudraGMP.

B.Ia.2 Spremembe postopka proizvodnje zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba postopka proizvodnje zdravilne učinkovine	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3	IA
(b) Znatna sprememba postopka proizvodnje zdravilne učinkovine, ki lahko znatno vpliva na kakovost, varnost ali učinkovitost zdravila			II
(c) Sprememba se nanaša na biološko/imunološko snov ali uporabo drugačne kemične snovi pri proizvodnji biološke/imunološke snovi, ki lahko znatno vpliva na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila, in ni povezana s protokolom			II
(d) Sprememba se nanaša na zdravilo rastlinskega izvora, spremeni pa se kateri koli od naslednjih podatkov: geografski izvor, pot proizvodnje ali proizvodnja			II
(e) Manjša sprememba omejenega dela glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini		1, 2, 3, 4	IB

Pogoji

1. Brez škodljive spremembe kakovostnega in količinskega profila nečistot ali fizikalno-kemijskih lastnosti.
2. Sintezna pot ostane enaka, tj. intermedijati ostanejo enaki, v postopku se ne uporabljajo novi reagenti, katalizatorji ali topila. V primeru zdravil rastlinskega izvora ostanejo geografski izvor, proizvodnja rastlinske snovi in pot proizvodnje enaki.

3. Specifikacije zdravilne učinkovine ali intermediatov so nespremenjene.
4. Sprememba je v celoti opisana v odprtem delu („predlagatelj“) glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kjer je primerno.
5. Zdravilna učinkovina ni biološka/imunološka snov.
6. Sprememba se ne nanaša na geografski izvor, pot proizvodnje ali proizvodnjo zdravila rastlinskega izvora.
7. Sprememba se ne nanaša na omejeni del glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno) in odobrene glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini (če je primerno), vključno z neposredno primerjavo sedanjega postopka in novega postopka.
2. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj dve seriji (vsaj pilotni seriji), izdelani na podlagi trenutno odobrenega in predlaganega postopka.
3. Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine.
4. Izjava imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kjer je primerno, da ni sprememb kakovostnega in količinskega profila nečistot ali fizikalno-kemijskih lastnosti, da sintezna pot ostane enaka ter da se specifikacije zdravilne učinkovine ali intermediatov ne spremenijo.

Opomba: V zvezi s točko B.I.a.2.b se za kemične zdravilne učinkovine to nanaša na bistvene spremembe sintezne poti ali pogojev proizvodnje, zaradi katerih se lahko spremenijo pomembne kakovostne lastnosti zdravilne učinkovine, kot je kakovosten in/ali količinski profil nečistot, ki zahteva usposobljenost, ali fizikalno-kemijske lastnosti, ki vplivajo na biološko uporabnost.

B.I.a.3 Sprememba velikosti serije (vključno z razponom velikosti serije) zdravilne učinkovine ali intermedjata, ki se uporablja v postopku proizvodnje zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Do 10-kratno povečanje v primerjavi s prvotno odobreno velikostjo serije	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8	1, 2, 5	IA
(b) Zmanjšanje na 10-kratnik	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
(c) Zaradi spremembe je potrebna ocena primerljivosti biološke/imunološke zdravilne učinkovine			II
(d) Več kot 10-kratno povečanje v primerjavi s prvotno odobreno velikostjo serije		1, 2, 3, 4	IB
(e) Povečanje/zmanjšanje velikosti serije za biološko/imunološko zdravilno učinkovino brez spremembe postopka (npr. podvojitve linije)		1, 2, 3, 4	IB

Pogoji

1. Kakršne koli spremembe metod proizvodnje so potrebne le zaradi povečanja ali zmanjšanja velikosti serije, npr. uporaba opreme drugačne velikosti.
2. Rezultati preskusa najmanj dveh serij v skladu s specifikacijami morajo biti dostopni za predlagano velikost serije.
3. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.
4. Sprememba ne vpliva škodljivo na ponovljivost postopka.
5. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo ali pomislekov glede stabilnosti.

6. Specifikacije zdravilne učinkovine/intermediatov ostanejo enake.
7. Zdravilna učinkovina ni sterilna.
8. Velikost serije je do 10-krat večja od velikosti serije, predvidene ob izdaji dovoljenja za promet ali po naknadni spremembi, ki ne velja za spremembo tipa IA.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Številke serij za preskušene serije, ki imajo predlagano velikost serije.
3. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj eno proizvodno serijo zdravilne učinkovine ali intermedata, kakor je primerno, izdelano po trenutno odobreni in predlagani velikosti. Podatki o seriji za naslednji dve celotni proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo in jih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacije.
4. Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine (in intermedata, če je ustrezno).
5. Izjava imetnika dovoljenja za promet ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, da so spremembe metod proizvodnje potrebne le zaradi povečanja ali zmanjšanja velikosti serije, npr. uporaba opreme drugačne velikosti, da sprememba ne vpliva škodljivo na ponovljivost postopka, da ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo ali pomislekov glede stabilnosti ter da specifikacije zdravilne učinkovine/intermediatov ostanejo enake.

B.Ia.4 Sprememba medprocesnih preskusov ali mej, ki se uporabljajo med proizvodnjo zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje medprocesnih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega medprocesnega preskusa in mej	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Črtanje nepomembnega medprocesnega preskusa	1, 2, 7	1, 2, 5	IA
(d) Razširitev odobrenih mej medprocesnega preskusa, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine			II
(e) Črtanje medprocesnega preskusa, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine			II
(f) Dodatek ali nadomestitev medprocesnega preskusa zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali pa so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.

6. Nova preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
7. Parameter specifikacije ni povezan s ključnim parametrom, na primer s katerim od naslednjih elementov: analizo, nečistotami (razen če pri proizvodnji zdravilne učinkovine zagotovo ni uporabljeno posebno topilo), katero koli ključno fizikalno značilnostjo, na primer z velikostjo delcev, gostoto v razsutem stanju ali nasipno gostoto, preskusom identifikacije, vodo ter vsako zahtevo za spremembo pogostosti preskušanja.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih medprocesnih preskusov.
3. Po potrebi podatki o vseh novih, nefarmakopejskih analitskih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) zdravilne učinkovine za vse parametre specifikacije.
5. Utemeljitev/ocena tveganja imetnika dovoljenja za promet ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, da medprocesni preskusi niso pomembni ali da so zastareli.
6. Utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, glede novega medprocesnega preskusa in mej.

B.I.a.5 Spremembe zdravilne učinkovine sezonskega, predpandemičnega ali pandemičnega cepiva proti človeški gripi	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nadomestitev sevov v sezonskem, predpandemičnem ali pandemičnem cepivu proti človeški gripi			II

B.I.b) Kontrola zdravilne učinkovine

B.I.b.1 Sprememba parametrov specifikacij in/ali mej zdravilne učinkovine, vhodne snovi/intermediata/reagenta, ki se uporablja v postopku proizvodnje zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej za zdravila, za katera velja uradni nadzor za sprostitev serije	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
(b) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(c) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrežno preskusno metodo	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(d) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2, 8	1, 2, 6	IA
(e) Črtanje parametra specifikacije, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine in/ali končnega zdravila			II
(f) Sprememba, ki se ne nanaša na odobrene specifikacijske meje za zdravilno učinkovino			II

(g) Razširitev odobrenih specifikacijskih mej za vhodne snovi/intermediate, ki lahko znatno vplivajo na splošno kakovost zdravilne učinkovine in/ali končnega zdravila			II
(h) Dodatek ali nadomestitev (razen biološke ali imunološke snovi) parametra specifikacije z ustrežno preskusno metodo zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
(i) Kadar monografija Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice za zdravilno učinkovino ne obstaja, sprememba specifikacije interne farmakopeje za neuradno farmakopejo ali farmakopejo tretje države		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
7. Sprememba ni povezana z genotoksično nečistoto katere koli snovi. Če gre za končno zdravilno učinkovino, razen ostankov topil, ki morajo biti v skladu z mejami ICH/VICH, mora biti vsak nov nadzor nečistot v skladu z Evropsko farmakopejo ali nacionalno farmakopejo države članice.
8. Parameter specifikacije ni povezan s ključnim parametrom, na primer s katerim od naslednjih elementov: analizo, nečistotami (razen če pri proizvodnji zdravilne učinkovine zagotovo ni uporabljeno posebno topilo), katero koli ključno fizikalno značilnostjo, na primer z velikostjo delcev, gostoto v razsutem stanju ali nasipno gostoto, preskusom identifikacije, vodo ter vsako zahtevo za spremembo pogostosti preskušanja.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analitskih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) ustrezne snovi za vse parametre specifikacije.
5. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo, ki vključuje zdravilno učinkovino, v skladu s sedanjo in predlagano specifikacijo, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
6. Utemeljitev/ocena tveganja imetnika dovoljenja za promet ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, da medprocesni parameter ni pomemben ali da je zastarel.
7. Utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, glede novega parametra specifikacije in mej.

B.I.b.2 Sprememba postopka preskušanja za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/reagent/intermediat, ki se uporablja v postopku proizvodnje zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Črtanje postopka preskušanja za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/reagent/intermediat, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	7	1	IA
(c) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom) za reagent, ki nima znatnega vpliva na splošno kakovost zdravilne učinkovine	1, 2, 3, 5, 6	1, 2	IA
(d) Znatna sprememba ali nadomestitev biološke/imunološke/immunokemijske preskusne metode ali metode, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino			II
(e) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom) za zdravilno učinkovino ali vhodno snov/intermediat		1, 2	IB

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Skupne meje nečistot so nespremenjene; nove neovrednotene nečistote niso odkrite.
3. Analitska metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
4. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/immunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Zdravilna učinkovina ni biološka/imunološka snov.
7. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom metodologije analize, povzetkom podatkov o validaciji, revidiranimi specifikacijami za nečistote (če je primerno).
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanji in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.I.c) Sistem zapiranja vsebnika

B.I.c.1 Sprememba stične ovojnine zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Kakovostna in/ali količinska sestava	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

(b) Kakovostna in/ali količinska sestava za sterilne in nezamrznjene biološke/imunološke zdravilne učinkovine			II
(c) Tekoče zdravilne učinkovine (nesterilne)		1, 2, 3, 5, 6	IB

Pogoji

1. Predlagani material za pakiranje mora biti glede ustreznih lastnosti najmanj enakovreden odobrenemu materialu.
2. Začele so se ustrezne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH in ocenjeni so ustrezni parametri stabilnosti pri najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in predlagatelju so v času uveljavitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti. Če pa je predlagana ovojna bolj odporna od obstoječe ovojne, ni nujno, da so podatki o trimesečni stabilnosti že na voljo. Te študije je treba končati in podatki bodo takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo ob izteku odobrenega roka uporabnosti/obdobja ponovnega preskušanja zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
3. Sterilne, tekoče in biološke/immunološke zdravilne učinkovine so izključene.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Ustrezni podatki o novi ovojni (npr. primerjalni podatki o prepustnosti, npr. za O₂, CO₂, vlago), vključno s potrditvijo, da je material v skladu z ustreznimi farmakopejskimi zahtevami ali zakonodajo Unije o polimernih materialih in izdelkih v stiku z živili.
3. Če je primerno, je treba dokazati, da ni medsebojnega vpliva med vsebino in materialom za pakiranje (npr. brez prehajanja sestavin predlaganega materiala v vsebino in brez izgubljanja sestavin zdravila v ovojno), vključno s potrditvijo, da je material v skladu z ustreznimi farmakopejskimi zahtevami ali zakonodajo Unije o polimernih materialih in izdelkih v stiku z živili.
4. Izjava imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
5. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH/VICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega obdobja ponovnega preskušanja zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
6. Primerjava sedanjih in predlaganih specifikacij stične ovojne, če je primerno.

B.I.c.2 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej stične ovojne zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
(d) Dodatek ali nadomestitev parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II), razen če je bila predhodno ocenjena in dogovorjena kot del nadaljnega spremljanja.
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo materiala za pakiranje ali shranjevanjem zdravilne učinkovine.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analitskih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serij za dve seriji stične ovojnine za vse parametre specifikacije.
5. Utemeljitev/ocena tveganja imetnika dovoljenja za promet ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, da medprocesni parameter ni pomemben ali da je zastarel.
6. Utemeljitev imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ali imetnika glavne dokumentacije o zdravilni učinkovini, kakor je primerno, glede novega parametra specifikacije in mej.

B.I.c.3 Sprememba postopka preskušanja za stično ovojnino zdravilne učinkovine	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3,	1, 2	IA
(b) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)	1, 3, 4	1, 2	IA
(c) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	5	1	IA

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Analitska metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
3. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
4. Zdravilna učinkovina/končno zdravilo ni biološka/imunološka snov.
5. Za parameter specifikacije je še vedno registriran postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom metodologije analize in povzetkom podatkov o validaciji.
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanji in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.I.d) *Stabilnost*

B.I.d.1 Sprememba obdobja ponovnega preskušanja/obdobja shranjevanja ali pogojev shranjevanja zdravilne učinkovine, pri čemer certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji, ki zajema obdobje ponovnega preskušanja, ni sestavni del odobrene dokumentacije	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Obdobje ponovnega preskušanja/obdobje shranjevanja			
1. Skrajšanje	1	1, 2, 3	IA
2. Podaljšanje obdobja ponovnega preskušanja na podlagi ekstrapolacije podatkov o stabilnosti v nasprotju s smernicami ICH/VICH (*)			II
3. Podaljšanje obdobja shranjevanja biološke/imunološke zdravilne učinkovine v nasprotju z odobrenim protokolom o stabilnosti			II
4. Podaljšanje ali uvedba obdobja ponovnega preskušanja/obdobja shranjevanja na podlagi podatkov v realnem času		1, 2, 3	IB
(b) Pogoji shranjevanja			
1. Sprememba strožjih pogojev shranjevanja zdravilne učinkovine	1	1, 2, 3	IA
2. Sprememba pogojev shranjevanja bioloških/imunoloških zdravilnih učinkovin, če študije stabilnosti niso bile opravljene v skladu s trenutno odobrenim protokolom o stabilnosti			II
3. Sprememba pogojev shranjevanja zdravilne učinkovine		1, 2, 3	IB
(c) Sprememba odobrenega protokola o stabilnosti	1, 2	1, 4	IA

Pogoji

1. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo ali pomislekov glede stabilnosti.
2. Spremembe se ne nanašajo na razširitev meril sprejemljivosti pri preskušanih parametrih, ukinitvev parametrov stabilnosti ali zmanjšanje pogostosti preskušanja.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno). To mora vključevati rezultate ustreznih študij stabilnosti v

realnem času, ki so izvedene v skladu z ustreznimi smernicami o stabilnosti na najmanj dveh (treh za biološka zdravila) pilotnih ali proizvodnih serijah zdravilne učinkovine v odobrenem materialu za pakiranje ter zajemajo trajanje zahtevanega obdobja ponovnega preskušanja ali zahtevanih pogojev shranjevanja.

2. Potrjeno, da so bile študije stabilnosti opravljene na podlagi trenutno odobrenega protokola. Študije morajo pokazati, da so dogovorjene ustrezne specifikacije še vedno izpolnjene.
3. Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine.
4. Utemeljitev predlaganih sprememb.

(*) *Opomba:* Obdobje ponovnega preskušanja se ne uporablja za biološko/imunološko zdravilno učinkovino.

B.I.e) *Prostor za oblikovanje in protokoli za upravljanje sprememb po odobritvi*

B.I.e.1 Uvedba novega prostora za oblikovanje ali razširitev odobrenega prostora za oblikovanje zdravilne učinkovine v zvezi z naslednjim:	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) En osnovni postopek v postopku proizvodnje zdravilne učinkovine, vključno s posledično medprocesno kontrolo in/ali postopki preskušanja		1, 2, 3	II
(b) Postopki preskušanja za vhodne snovi/reagente/intermediate in/ali zdravilno učinkovino		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Prostor za oblikovanje je bil pripravljen v skladu z ustreznimi evropskimi in mednarodnimi znanstvenimi smernicami. Rezultati študij o razvoju izdelka, postopka in analitskem razvoju (npr. preučiti je treba medsebojni vpliv različnih parametrov, ki oblikujejo prostor za oblikovanje, vključno z oceno tveganja in študijami z več spremenljivkami, kjer je primerno), ki po potrebi dokazujejo, da je doseženo sistematično poznavanje lastnosti materiala in parametrov postopkov za pomembne kakovostne lastnosti zdravilne učinkovine.
2. Opis prostora za oblikovanje v obliki preglednice, vključno s spremenljivkami (lastnosti materiala in parametri postopka, če je primerno) in njihovim predlaganim razponom.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.I.e.2 Uvedba protokola za upravljanje sprememb po odobritvi v zvezi z zdravilno učinkovino	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Podroben opis predlagane spremembe.
2. Protokol za upravljanje sprememb v zvezi z zdravilno učinkovino.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.I.e.3 Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi z zdravilno učinkovino	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA _{IN}

Pogoji

1. Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi z zdravilno učinkovino ni posledica nepredvidenih dogodkov ali rezultatov zunaj specifikacije med uveljavitvijo sprememb, opisanih v protokolu, in ne vpliva na že odobrene informacije v dokumentaciji.

Dokumentacija

1. Utemeljitev predlaganega črtanja.
2. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.I.e.4 Spremembe odobrenega protokola za upravljanje sprememb	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Večje spremembe odobrenega protokola za upravljanje sprememb			II
(b) Manjše spremembe odobrenega protokola za upravljanje sprememb, ki ne spreminjajo v protokolu opredeljene strategije		1	IB

Dokumentacija

1. Izjava, da morajo biti vse spremembe znotraj trenutno odobrenih mej. Poleg tega izjava, da ocena primerljivosti za biološka/imunološka zdravila ni potrebna.

B.I.e.5 Uveljavitev sprememb, predvidenih v odobrenem protokolu za upravljanje sprememb	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Za uveljavitev spremembe niso potrebni dodatni podporni podatki	1	1, 2, 4	IA _{IN}
(b) Za uveljavitev spremembe so potrebni dodatni podporni podatki		1, 2, 3, 4	IB
(c) Uveljavitev spremembe v zvezi z biološkim/imunološkim zdravilom		1, 2, 3, 4, 5	IB

Pogoji

1. Predlagana sprememba je bila izvedena popolnoma v skladu z odobrenim protokolom za upravljanje sprememb.

Dokumentacija

1. Sklic na odobreni protokol za upravljanje sprememb.
2. Izjava, da je sprememba v skladu z odobrenim upravljanjem sprememb in da rezultati študije izpolnjujejo merila sprejemljivosti, določena v protokolu. Poleg tega izjava, da ocena primerljivosti za biološka/imunološka zdravila ni potrebna.
3. Rezultati študij, izvedenih v skladu z odobrenim protokolom za upravljanje sprememb.
4. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
5. Izvod odobrenih specifikacij zdravilne učinkovine.

B.II KONČNO ZDRAVILO**B.II.a) Opis in sestava**

B.II.a.1 Sprememba ali dodatek natisov, izboklin ali drugih oznak, vključno z nadomestitvijo ali dodatkom črnih, uporabljenih za označevanje izdelka	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Spremembe natisov, izboklin ali drugih oznak	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}

(b) Spremembe zarez/ločilnih črt za razdelitev v enake odmerke		1, 2, 3	IB
---	--	----------------	-----------

Pogoji

1. Specifikacije za sprostitve končnega zdravila in iztek roka uporabnosti se ne spremenijo (razen za videz).
2. Vsako črnilo mora biti v skladu z ustrežno farmacevtsko zakonodajo.
3. Zareze/ločilne črte niso namenjene za razdelitev v enake odmerke.
4. Označevanje zdravila, ki je uporabljeno za razlikovanje med jakostmi, se ne sme v celoti črtati.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno s podrobnim načrtom ali pisnim opisom sedanjega in novega videza ter vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Vzorci končnega zdravila, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
3. Rezultati ustreznih preskusov Evropske farmakopeje, ki dokazujejo enakost značilnosti/pravilnega odmerjanja.

B.II.a.2 Sprememba oblike ali mer farmacevtske oblike	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Tablete, kapsule, svečke in globule s takojšnjim sproščanjem	1, 2, 3, 4	1, 4	IA_{IN}
(b) Gastrorezistentne farmacevtske oblike s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem ter tablete z zarezo za razdelitev v enake odmerke		1, 2, 3, 4, 5	IB
(c) Dodatek novega kompleta za pripravo radiofarmaka z drugo prostornino polnjenja			II

Pogoji

1. Po potrebi je profil raztapljanja za preoblikovane izdelke primerljiv s starim profilom raztapljanja. Pri zdravilih rastlinskega izvora, pri katerih preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, je čas razpadnosti novega zdravila primerljiv s starim.
2. Specifikacije za sprostitve izdelka in iztek roka uporabnosti se ne spremenijo (razen za mere).
3. Kakovostna ali količinska sestava in povprečna masa ostanejo nespremenjeni.
4. Sprememba se ne nanaša na tableto z zarezo, ki je namenjena razdelitvi v enake odmerke.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno s podrobnim načrtom trenutnega in predlaganega stanja ter vključno z revidiranimi podatki o zdravilu, če je primerno.
2. Primerjalni podatki o raztapljanju za vsaj eno pilotno serijo trenutnih in predlaganih mer (brez bistvenih razlik glede primerljivosti, glej ustrezne smernice o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine)). Za zdravilo rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
3. Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z ustreznimi smernicami o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine).

4. Vzorci končnega zdravila, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
5. Rezultati ustreznih preskusov Evropske farmakopeje, ki dokazujejo enakost značilnosti/pravilnega odmerjanja.

Opomba: V zvezi z oddelkom B.II.a.2.c so vlagatelji opozorjeni, da je treba za vsako spremembo „jakosti“ zdravila predložiti vlogo za razširitev.

B.II.a.3 Spremembe sestave (pomožnih snovi) končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Spremembe sestave sistema tvorbe okusa ali barvanja			
1. Dodajanje, črtanje ali nadomestitev	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11	1, 2, 4, 5, 6	IA _{IN}
2. Povečanje ali zmanjšanje	1, 2, 3, 4, 11	1, 2, 4	IA
3. Biološka zdravila za uporabo v veterinarski medicini za peroralno uporabo, pri katerih je barvilo ali sredstvo za izboljšanje okusa pomembno, ker ga zaužijejo ciljne živalske vrste			II
(b) Druge pomožne snovi			
1. Vsaka manjša prilagoditev količinske sestave končnega izdelka, kar zadeva pomožne snovi	1, 2, 4, 8, 9, 10	1, 2, 7	IA
2. Kakovostne ali količinske spremembe ene ali več pomožnih snovi, ki lahko znatno vplivajo na varnost, kakovost ali učinkovitost zdravila			II
3. Sprememba, ki se nanaša na biološko/imunološko zdravilo			II
4. Vsaka nova pomožna snov, ki vključuje uporabo snovi človeškega in živalskega izvora, za katere je potrebna ocena podatkov o virusni varnosti ali tveganju za TSE			II
5. Sprememba, utemeljena z bioekvivalenčno študijo			II
6. Nadomestitev ene pomožne snovi s primerljivo pomožno snovjo z enakimi funkcionalnimi značilnostmi in na podobni stopnji		1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	IB

Pogoji

1. Brez sprememb funkcionalnih značilnosti farmacevtske oblike, npr. čas razpadnosti, profil raztapljanja.
2. Vsaka manjša prilagoditev formulacije za ohranitev skupne mase mora biti izvedena s pomožno snovjo, ki trenutno predstavlja glavni del formulacije končnega zdravila.
3. Specifikacija končnega zdravila je posodobljena samo glede videza/vonja/okusa in, če je primerno, črtanja preskusa identifikacije.
4. Začele so se študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH (z navedbo številke serij), ustrezni parametri stabilnosti so ocenjeni pri najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelju so na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti (v času uveljavitve za tip IA in v času predložitve priglasitve

- za tip IB) ter stabilnostni profil je podoben trenutno registriranim okoliščinam. Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacije. Po potrebi je treba izvesti tudi preskus fotostabilnosti.
5. Vsaka nova, predlagana sestavina mora biti v skladu z ustreznimi direktivami (npr. z Direktivo 94/36/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽¹⁾ in Direktivo Komisije 2008/128/ES ⁽²⁾ v zvezi z barvili za uporabo v živilih in Direktivo Sveta 88/388/EGS ⁽³⁾ o aromah).
 6. Vsaka nova sestavina ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere je potrebna ocena podatkov o virusni varnosti ali skladnosti z veljavnimi *Navodili o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*.
 7. Če je primerno, sprememba ne vpliva na razlikovanje med jakostmi in nima negativnega vpliva na sprejemljivost okusa za pediatrične formulacije.
 8. Profil raztapljanja novega zdravila, ki se določi na najmanj dveh pilotnih serijah, je primerljiv s starim profilom raztapljanja (brez bistvenih razlik glede primerljivosti, glej ustrezne smernice o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine)). Pri zdravilih rastlinskega izvora, pri katerih preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, je čas razpadnosti novega zdravila primerljiv s starim.
 9. Sprememba ni posledica pomislekov o stabilnosti in/ali ne sme povzročiti potencialnih skrbi glede varnosti, npr. razlikovanje med jakostmi.
 10. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.
 11. Pri zdravilih za uporabo v veterinarski medicini za peroralno uporabo sprememba ne vpliva na način aplikacije pri ciljni živalski vrsti.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z metodo identifikacije za vsako novo barvilo, če je primerno, ter vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
 2. Izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
 3. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH/VICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
 4. Vzorec novega izdelka, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
 5. Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji za vsako novo sestavino iz živali, dovzetne za TSE, ali, kjer je ustrezno, dokazilo, da je pristojni organ že ocenil posamezni vir snovi s tveganjem za TSE in je ta v skladu s področjem uporabe veljavnih *Navodil o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*. Za vsako tako snov je treba vključiti naslednje informacije: ime proizvajalca, vrste in tkiva, iz katerih je snov pridobljena, državo porekla živali ter njeno uporabo.
- Za centralizirani postopek je treba te informacije vključiti v posodobljeno preglednico TSE A (in po potrebi B).
6. Podatki, ki dokazujejo, da nova pomožna snov ni v nasprotju s preskusnimi metodami specifikacije končnega zdravila, kjer je ustrezno.
 7. Utemeljitev spremembe/izbire pomožnih snovi itd. mora biti navedena na podlagi farmacevtskega razvoja (vključno z vidiki stabilnosti in protimikrobnim ohranjanjem, če je ustrezno).

8. Za trdne farmacevtske oblike primerjalni podatki o profilu raztapljanja za najmanj dve pilotni seriji končnega zdravila v novi in stari sestavi. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
9. Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z veljavnimi *Navodili o preučevanju biološke uporabnosti in bioekvivalence*.
10. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, namenjena živalim za proizvodnjo hrane, dokazilo, da je pomožna snov razvrščena v skladu s členom 14(2)(c) Uredbe (ES) št. 470/2009, ali v nasprotnem primeru utemeljitev, da pomožna snov ni farmakološko dejavna pri odmerku, ki se da ciljni živali.

(¹) UL L 237, 10.9.1994, str. 13.

(²) UL L 6, 10.1.2009, str. 20.

(³) UL L 184, 15.7.1988, str. 61.

B.II.a.4 Sprememba mase obloge peroralnih farmacevtskih oblik ali sprememba mase ovoja kapsule	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Trdne peroralne farmacevtske oblike	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Gastrorezistentne farmacevtske oblike s prirejenim ali podaljšanim sproščanjem, pri katerih je obloga ključni dejavnik za mehanizem sproščanja			II

Pogoji

1. Profil raztapljanja novega zdravila, ki se določi na najmanj dveh pilotnih serijah, je primerljiv s starim profilom raztapljanja. Pri zdravilih rastlinskega izvora, pri katerih preskus raztapljanja morda ni izvedljiv, je čas razpadnosti novega zdravila primerljiv s starim.
2. Obloga ni ključni dejavnik za mehanizem sproščanja.
3. Specifikacija končnega zdravila je posodobljena samo glede mase in mer, če je primerno.
4. Začele so se študije stabilnosti v skladu z ustreznimi smernicami na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah, predlagatelju pa so v času uveljavitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti in zagotovilo, da bodo te študije končane. Če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij, bodo takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij. Po potrebi je treba izvesti tudi preskus fotostabilnosti.

B.II.a.5 Sprememba koncentracije enoodmernega zdravila za parenteralno uporabo, ki se uporabi v celoti, če se količina zdravilne učinkovine na enoto odmerka (tj. jakost) ne spremeni	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

B.II.a.6 Črtanje vsebnika topila/redčila s pakiranj	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Utemeljitev črtanja, vključno z izjavo o nadomestnih načinih za pridobitev topila/redčila, potrebnega za varno in učinkovito uporabo zdravila.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

B.II.b) *Proizvodnja*

B.II.b.1 Nadomestitev ali dodatek mesta proizvodnje za del postopka proizvodnje končnega zdravila ali za celoten takšen postopek	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Mesto sekundarnega pakiranja	1, 2	1,3, 8	IA _{IN}
(b) Mesto primarnega pakiranja	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 8, 9	IA _{IN}
(c) Mesto, na katerem se izvaja kateri koli postopek proizvodnje, razen sproščanja serij, kontrole serij in sekundarnega pakiranja, za biološka/imunološka zdravila ali za farmacevtske oblike, proizvedene po zapletenih postopkih proizvodnje			II
(d) Mesto, na katerem je potreben začetni nadzor ali nadzor za posamezno zdravilo			II
(e) Mesto, na katerem se izvaja kateri koli postopek proizvodnje, razen sproščanja serij, kontrole serij, primarnega in sekundarnega pakiranja, za nesterilna zdravila		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
(f) Mesto, na katerem se izvaja kateri koli postopek proizvodnje, razen sproščanja serij, kontrole serij in sekundarnega pakiranja, za sterilna zdravila (vključno tista, proizvedena po aseptični metodi), razen bioloških/imunoloških zdravil		1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Pogoji

1. Zadovoljiv inšpekcijski pregled v zadnjih treh letih, ki ga opravi inšpekcijska služba ene od držav članic EU/EGP ali države, v kateri med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse.
2. Mesto z ustreznim dovoljenjem (za proizvodnjo zadevne farmacevtske oblike ali zdravila).
3. Zadevno zdravilo ni sterilno zdravilo.
4. Po potrebi je na primer za suspenzije in emulzije na voljo program validacije ali je bila na novem mestu uspešno izvedena validacija proizvodnje vsaj treh proizvodnih serij v skladu z obstoječim protokolom.
5. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.

Dokumentacija

1. Dokaz, da ima predlagano mesto ustrezno dovoljenje za farmacevtsko obliko ali zadevno zdravilo, tj.:

za mesto proizvodnje v EU/EGP: izvod sedanjega dovoljenja za proizvodnjo. Zadostuje sklic na zbirko podatkov EudraGMP;

za mesto proizvodnje zunaj EU/EGP, če med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdal ustrezen pristojni organ;

za mesto proizvodnje zunaj EU/EGP, če takšen sporazum o medsebojnem priznavanju ne obstaja: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdala inšpekcijska služba ene od držav članic EU/EGP. Zadostuje sklic na zbirko podatkov EudraGMP.

2. Po potrebi je treba navesti številke serij, ustrezno velikost serije in datum proizvodnje serij (≥ 3), uporabljenih pri validacijski študiji, in predložiti podatke o validaciji ali predložiti validacijski protokol (program).
3. V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ proizvajalci končnega zdravila, kot je navedeno v oddelku 2.5 obrazca vloge.
4. Izvod odobrenih specifikacij o sproščanju in izteku roka uporabnosti, če je potrebno.
5. Podatki o analizi serije za eno proizvodno serijo in dve pilotni seriji, ki simulirajo postopek proizvodnje (ali dve proizvodni seriji), in primerjalni podatki o zadnjih treh serijah s prejšnjega mesta; podatki o seriji za naslednji dve proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo ali jih je treba (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacij.
6. Za poltrdne in tekoče pripravke, v katerih je prisotna zdravilna učinkovina v neraztopljeni obliki, ustrezni podatki o validaciji, vključno z mikroskopsko sliko porazdelitve velikosti delcev in morfologijo ali katero koli drugo ustrezno tehniko slikanja.
7. (i) Če novo mesto proizvodnje uporablja zdravilno učinkovino kot vhodno snov – izjava usposobljene osebe na mestu, ki je odgovorna za sproščanje serij, da je zdravilna učinkovina izdelana v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi, ki jih je sprejela Unija.

(ii) Če je poleg tega novo mesto proizvodnje v EU/EGP in uporablja zdravilno učinkovino kot vhodno snov – izjava usposobljene osebe na novem mestu proizvodnje, da je uporabljena zdravilna učinkovina izdelana v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi, ki jih je sprejela Unija.
8. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
9. Če se mesto proizvodnje in mesto primarnega pakiranja razlikujeta, je treba opredeliti in validirati pogoje transporta in skladiščenja v razsutem stanju.

Opombe:

V primeru spremembe ali novega mesta proizvodnje v državi zunaj EU/EGP, ki nima operativnega sporazuma o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse z EU, je priporočljivo, da se imetniki dovoljenja za promet z zdravilom pred predložitvijo priglasitve najprej posvetujejo z ustreznimi pristojnimi organi in zagotovijo informacije o vseh prejšnjih inšpekcijskih pregledih EU/EGP v zadnjih 2–3 letih in/ali vseh načrtovanih inšpekcijskih pregledih EU/EGP, vključno z datumi inšpekcijskih pregledov, pregledano skupino zdravil, nadzornim organom in drugimi ustreznimi informacijami. To bo prispevalo k lažji ureditvi inšpekcijskega pregleda dobre proizvodne prakse s strani inšpekcijske službe ene od držav članic, če bo potrebno.

Izjave usposobljene osebe v zvezi z zdravilnimi učinkovinami

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo kot vhodne snovi uporabljati le zdravilne učinkovine, izdelane v skladu z dobro proizvodno prakso, zato mora vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ki uporablja zdravilno učinkovino kot vhodno snov, predložiti izjavo. Ker je usposobljena oseba, odgovorna za certificiranje serij, v celoti odgovorna za vsako serijo, je treba predložiti tudi dodatno izjavo usposobljene osebe, odgovorne za certificiranje serij, če se mesto sproščanja serij razlikuje od zgoraj navedenega mesta.

Pogosto je vključen le en imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zato je potrebna samo ena izjava. Če pa je vključenih več imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom, je sprejemljivo, da se namesto več izjav predloži ena izjava, ki jo podpiše ena usposobljena oseba. To je sprejemljivo, če je:

v izjavi jasno navedeno, da je podpisana v imenu vseh zadevnih usposobljenih oseb.

Ureditev temelji na tehničnem sporazumu, opisanem v poglavju 7 smernic o dobri proizvodni praksi, in usposobljena oseba, ki predloži izjavo, je v sporazumu opredeljena kot oseba, ki je posebej odgovorna za to, da proizvajalci zdravilne učinkovine ravnajo v skladu z dobro proizvodno prakso. Opomba: Pristojni organi opravljajo inšpekcijski nadzor nad to ureditvijo.

Vlagatelji so opozorjeni, da je usposobljena oseba na voljo imetniku dovoljenja za promet z zdravilom v skladu s členom 41 Direktive 2001/83/ES in členom 45 Direktive 2001/82/ES in je v EU/EGP. Zato izjave osebja, zaposlenega pri proizvajalcih v tretjih državah, vključno z osebjem v partnerskih državah operativnega sporazuma o medsebojnem priznavanju, niso sprejemljive.

V skladu s členom 46a(1) Direktive 2001/83/ES in členom 50a(1) Direktive 2001/82/ES proizvodnja vključuje celotno ali delno proizvodnjo, uvoz, delitev na manjše enote, pakiranje ali opremljanje pred vključitvijo v zdravilo, vključno s ponovnim pakiranjem ali ponovnim označevanjem, ki ga opravlja distributer.

Izjava ni potrebna za kri ali komponente krvi, za katere veljajo zahteve iz Direktive 2002/98/ES Evropskega parlamenta in Sveta ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ UL L 33, 8.2.2003, str. 30.

B.II.b.2 Sprememba uvoznika, ureditve glede sproščanja serij in preskušanja končnega zdravila z namenom kontrole kakovosti	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nadomestitev ali dodatek mesta, na katerem se izvaja kontrola/preskušanje serij	2, 3, 4, 5	1, 2, 5	IA
(b) Nadomestitev ali dodatek mesta, na katerem se izvaja kontrola/preskušanje serij biološkega/imunološkega zdravila, pri čemer so vse preskusne metode, izvedene na mestu, biološke/imunološke metode			II
(c) Nadomestitev ali dodatek proizvajalca, odgovornega za uvoz in/ali sproščanje serij			
1. Brez kontrole/preskušanja serij	1, 2,5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Vključno s kontrolo/preskušanjem serij	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
3. Vključno s kontrolo/preskušanjem serij biološkega/imunološkega zdravila, pri čemer so vse preskusne metode, izvedene na navedenem mestu, biološke/imunološke/imunokemijske metode			II

Pogoji

- Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij, mora biti v EU/EGP. V EU/EGP ostane vsaj eno mesto sproščanja serij, ki lahko potrdi preskušanje zdravil za sproščanje serij znotraj EU/EGP.
- Mesto ima ustrezno dovoljenje.
- Zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.
- Prenos metode s starega na novo mesto ali v nov preskusni laboratorij je uspešno končan.
- Vsaj eno mesto kontrole/preskušanja serij ostane v EU/EGP ali v državi, v kateri med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse z ustreznim obsegom ter ki lahko izvaja preskušanje zdravil za sproščanje serij znotraj EU/EGP.

Dokumentacija

- Za mesto v EU/EGP: priložiti je treba izvod dovoljenj za promet z zdravili, če pa dovoljenje za promet z zdravilom ne obstaja, je treba priložiti certifikat o skladnosti z dobro proizvodno prakso, ki ga je v zadnjih treh letih izdal ustrezen pristojni organ.

Za mesto proizvodnje zunaj EGP, če med zadevno državo in EU obstaja operativni sporazum o medsebojnem priznavanju dobre proizvodne prakse: certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdal ustrezen pristojni organ. Če tak sporazum ne obstaja, certifikat o dobri proizvodni praksi, ki ga je v zadnjih treh letih izdal pristojni organ EU/EGP.

2. V obrazcu vloge za spremembo morajo biti jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ proizvajalci končnega zdravila, uvoznik, kontrola/preskušanje serij in mesta sproščanja serij, kot je navedeno v oddelku 2.5 obrazca vloge za dovoljenja za promet.
3. Samo za centralizirani postopek: kontaktni podatki o novi kontaktni osebi v EU/EGP za neustrezna zdravila in odpoklice zdravil, kakor je primerno.
4. Izjava usposobljene osebe, odgovorne za certificiranje serij, da proizvajalci zdravilne učinkovine iz dovoljenja za promet z zdravilom, delajo v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi. V nekaterih okoliščinah je lahko sprejemljiva ena izjava – glej opombo pod spremembo št. B.II.b.1.
5. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.

B.II.b.3 Sprememba postopka proizvodnje končnega zdravila, vključno z intermedijem, uporabljenim pri proizvodnji končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba postopka proizvodnje	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IA
(b) Znatne spremembe postopka proizvodnje, ki lahko znatno vplivajo na kakovost, varnost in učinkovitost zdravila			II
(c) Zdravilo je biološko/imunološko zdravilo in zaradi spremembe je potrebna ocena primerljivosti			II
(d) Uvedba nestandardne metode končne sterilizacije			II
(e) Uvedba ali povečanje presežka, ki se uporablja za zdravilno učinkovino			II
(f) Manjša sprememba postopka proizvodnje vodne peroralne suspenzije		1, 2, 4, 6, 7,8	IB

Pogoji

1. Brez spremembe kakovostnega in količinskega profila nečistot ali fizikalno-kemijskih lastnosti.
2. Sprememba je povezana s trdnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami/peroralnimi raztopinami s takojšnjim sproščanjem, zadevno zdravilo pa ni biološko/imunološko zdravilo ali zdravilo rastlinskega izvora;

ali pa je sprememba povezana s parametri postopka, za katere se je v okviru predhodne ocene štelo, da ne vplivajo na kakovost končnega zdravila (ne glede na vrsto zdravila in/ali farmacevtsko obliko).
3. Načelo proizvodnje, vključno s posameznimi stopnjami proizvodnje, ostane enako, npr. intermedijati, in topilo, ki se uporablja v postopku, se ne spremeni.
4. Trenutno registriran postopek je treba nadzorovati z ustrežno medprocesno kontrolo in spremembe (širitev ali črtanje omejitev) te kontrole niso potrebne.

5. Specifikacije končnega zdravila ali intermediatov so nespremenjene.
6. Novi postopek mora zagotavljati enako zdravilo glede vseh vidikov kakovosti, varnosti in učinkovitosti.
7. Začele so se ustrezne študije stabilnosti v skladu z ustreznimi smernicami na najmanj eni pilotni ali industrijski seriji in predlagatelju so na voljo podatki o najmanj trimesečni stabilnosti. Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z neposredno primerjavo sedanjega postopka in novega postopka.
2. Za poltrdna in tekoča zdravila, v katerih je prisotna zdravilna učinkovina v neraztopljeni obliki: ustrezna validacija spremembe, vključno z mikroskopsko sliko delcev, da se preverijo vidne spremembe morfologije; primerjalni podatki o porazdelitvi velikosti po ustreznih metodi.
3. Za trdne farmacevtske oblike: podatki o profilu raztapljanja za eno reprezentativno proizvodno serijo in primerjalni podatki za zadnje tri serije iz predhodnega postopka; podatki o naslednjih dveh celotnih proizvodnih serijah morajo biti na voljo na zahtevo ali jih je treba (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacije. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
4. Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z ustreznimi smernicami o biološki uporabnosti (na področju humane medicine ali veterinarske medicine).
5. Za spremembe parametrov postopka, za katere se je štel, da ne vplivajo na kakovost končnega zdravila: izjava, podana v okviru predhodno odobrene ocene tveganja, da spremembe parametrov postopka ne vplivajo na kakovost končnega zdravila.
6. Izvod odobrenih specifikacij o sproščanju in izteku roka uporabnosti.
7. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj eno serijo, izdelano po trenutno odobrenem in predlaganem postopku. Podatki o seriji za naslednji dve celotni proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo in jih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacije.
8. Izjava, da so se začele ustrezne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH, kakor je primerno (z navedbo zadevnih števil serij), da so ustrezni parametri stabilnosti ocenjeni pri najmanj eni pilotni ali industrijski seriji, da so predlagatelju v času priglasitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti in da je stabilnostni profil podoben trenutno registriranim okoliščinam. Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

B.II.b.4 Sprememba velikosti serije (vključno z razponom velikosti serije) končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Do 10-krat v primerjavi s prvotno odobreno velikostjo serije	1, 2, 3, 4, 5, 7	1, 4	IA
(b) Zmanjšanje na 10-kratnik	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
(c) Sprememba zahteva oceno primerljivosti biološkega/imunološkega zdravila ali sprememba velikosti serije zahteva novo bioekvivalenčno študijo			II
(d) Sprememba je povezana z vsemi drugimi farmacevtskimi oblikami, izdelanimi po zapletenih postopkih proizvodnje			II

(e) Več kot 10-kratno povečanje v primerjavi s prvotno odobreno velikostjo serije za (peroralne) farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(f) Povečanje/zmanjšanje velikosti serije za biološko/ imunološko zdravilo brez spremembe postopka (npr. podvojitev linije)		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ne vpliva na ponovljivost in/ali konsistentnost zdravila.
2. Sprememba je povezana s konvencionalnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami s takojšnjim sproščanjem ali nesterilnimi tekočinskimi farmacevtskimi oblikami.
3. Kakršne koli spremembe metode proizvodnje in/ali medprocesne kontrole so potrebne le zaradi spremembe velikosti serije, npr. uporaba opreme drugačne velikosti.
4. Na voljo je program validacije ali je bila v skladu z obstoječim protokolom uspešno izvedena validacija proizvodnje na vsaj treh serijah pri predlagani novi velikosti serije v skladu z ustreznimi smernicami.
5. Zadevno zdravilo ni biološko/imunološko zdravilo.
6. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo ali pomislekov glede stabilnosti.
7. Velikost serije je do 10-krat večja od velikosti serije, predvidene ob izdaji dovoljenja za promet ali po naknadni spremembi, ki ne velja za spremembo tipa IA.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj eno proizvodno serijo, izdelano po trenutno odobreni in predlagani velikosti. Podatki o seriji za naslednji dve celotni proizvodni seriji morajo biti na voljo na zahtevo in jih mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (skupaj s predlaganimi ukrepi) sporočiti, če so zunaj specifikacij.
3. Izvod odobrenih specifikacij o sproščanju in izteku roka uporabnosti.
4. Po potrebi je treba navesti številke serij, ustrežno velikost serije in datum proizvodnje serij (≥ 3), uporabljenih pri validacijski študiji, ali predložiti validacijski protokol (program).
5. Zagotoviti je treba rezultate validacije.
6. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH/VICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj eni pilotni ali industrijski seriji in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij. Za biološka/imunološka zdravila: izjava, da ocena primerljivosti ni potrebna.

B.II.b.5 Sprememba medprocesnih preskusov ali mej, ki se uporabljajo med proizvodnjo končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje medprocesnih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novih preskusov in mej	1, 2, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(c) Črtanje nepomembnega medprocesnega preskusa	1, 2, 7	1, 2, 6	IA

(d) Črtanje medprocesnega preskusa, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(e) Razširitev odobrenih mej medprocesne kontrole, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(f) Dodatek ali nadomestitev medprocesnega preskusa zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB

Pogoji

- Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
- Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
- Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
- Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
- Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
- Nova preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
- Medprocesni preskus ni povezan s kontrolo ključnega parametra, na primer z:
 - analizo,
 - nečistotami (razen če pri proizvodnji zagotovo ni uporabljeno posebno topilo),
 - katero koli ključno fizikalno značilnostjo (velikostjo delcev, gostoto v razsutem stanju ali nasipno gostoto itd.),
 - preskusom identifikacije (razen če ni že prisotna primerna nadomestna kontrola),
 - mikrobiološko kontrolo (razen če se za posebno farmacevtsko obliko ne zahteva).

Dokumentacija

- Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
- Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih medprocesnih preskusov in mej.
- Po potrebi podatki o vseh novih analitskih metodah in podatki o validaciji.
- Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) končnega zdravila za vse parametre specifikacije.
- Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo, izdelano v skladu s sedanjimi in novimi medprocesnimi preskusi, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
- Utemeljitev/ocena tveganja, ki kaže, da je medprocesni preskus nepomemben ali zastarel.
- Utemeljitev novega medprocesnega preskusa in mej.

B.II.c) Kontrola pomožnih snovi

B.II.c.1 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej pomožne snovi	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 6, 8	IA
(c) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2, 8	1, 2, 7	IA
(d) Sprememba, ki se ne nanaša na odobrene specifikacijske meje			II
(e) Črtanje parametra specifikacije, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(f) Dodatek ali nadomestitev (razen biološkega ali imunološkega zdravila) parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB
(g) Kadar monografija Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice za pomožno snov ne obstaja, sprememba specifikacije interne farmakopeje z neuradno farmakopejo ali farmakopejo tretje države		1, 2, 3, 4, 5, 6, 8	IB

Pogoji

- Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
- Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
- Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
- Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
- Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
- Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
- Sprememba ni povezana z genotoksično nečistoto.
- Parameter specifikacije ni povezan s kontrolo ključnega parametra, na primer z:
 - nečistotami (razen če pri proizvodnji pomožne snovi zagotovo ni uporabljeno posebno topilo),
 - katero koli ključno fizikalno značilnostjo (velikostjo delcev, gostoto v razsutem stanju ali nasipno gostoto itd.),
 - preskusom identifikacije (razen če ni že prisotna primerna nadomestna kontrola),
 - mikrobiološko kontrolo (razen če se za posebno farmacevtsko obliko ne zahteva).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analitskih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološke pomožne snovi) pomožne snovi za vse parametre specifikacije.
5. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo, ki vključuje pomožno snov, v skladu s sedanjo in predlagano specifikacijo, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
6. Utemeljitev nepredložitve nove bioekvivalenčne študije v skladu z ustreznimi smernicami o biološki uporabnosti (na področju humane medicine, veterinarske medicine), če je primerno.
7. Utemeljitev/ocena tveganja, ki kaže, da je parameter nepomemben ali zastarel.
8. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

B.II.c.2 Sprememba postopka preskušanja za pomožno snov	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	5	1	IA
(c) Znatna sprememba ali nadomestitev biološke/imunološke/immunokemijske preskusne metode ali metode, pri kateri se uporablja biološki reagent			II
(d) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)		1, 2	IB

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Skupne meje nečistot so nespremenjene; nove neovrednotene nečistote niso odkrite.
3. Analitska metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
4. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/immunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
5. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom metodologije analize, povzetkom podatkov o validaciji, revidiranimi specifikacijami za nečistote (če je primerno).
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanji in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.II.c.3 Sprememba vira pomožne snovi ali reagenta s tveganjem za TSE	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) S snovi s tveganjem za TSE na snov rastlinskega ali sintetičnega izvora			
1. Za pomožne snovi ali reagente, ki se ne uporabljajo pri proizvodnji biološke/imunološke zdravilne učinkovine ali biološkem/imunološkem zdravilu	1	1	IA
2. Za pomožne snovi ali reagente, ki se uporabljajo pri proizvodnji biološke/imunološke zdravilne učinkovine ali biološkem/imunološkem zdravilu		1, 2	IB
(b) Sprememba ali uvedba snovi s tveganjem za TSE ali nadomestitev snovi s tveganjem za TSE iz druge snovi s tveganjem za TSE, ki ni zajeta s certifikatom o ustreznosti glede TSE			II

Pogoji

1. Specifikacije pomožne snovi in končnega zdravila o sproščanju in izteku roka uporabnosti se ne spremenijo.

Dokumentacija

1. Izjava proizvajalca ali imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je snov popolnoma rastlinskega ali sintetičnega izvora.
2. Študija enakovrednosti snovi in vpliva na proizvodnjo končne snovi in vpliva na obnašanje (npr. značilnosti raztapljanja) končnega zdravila.

B.II.c.4 Sprememba sinteze ali izkoristka nefarmakopejske pomožne snovi (če je opisana v dokumentaciji) ali nove pomožne snovi	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba sinteze ali izkoristka nefarmakopejske pomožne snovi ali nove pomožne snovi	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
(b) Vpliv na specifikacije ali sprememba fizikalno-kemijskih lastnosti pomožne snovi, ki lahko vplivajo na kakovost končnega zdravila			II
(c) Pomožna snov je biološka/imunološka snov			II

Pogoji

1. Sinteza in specifikacije so enake ter kakovostni in količinski profil nečistot (razen ostankov topil, če so nadzorovani v skladu z mejami ICH/VICH) ali fizikalno-kemijske lastnosti se ne spremenijo.
2. Dodatki so izključeni.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Podatki o analizi serije (v obliki primerjalne preglednice) za najmanj dve seriji (vsaj pilotna serija) pomožne snovi, izdelane po starem in novem postopku.

3. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj dve seriji (vsaj pilotna serija), če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
4. Izvod odobrenih in novih (če je primerno) specifikacij pomožne snovi.

B.II.d) Kontrola končnega zdravila

B.II.d.1 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Zoženje specifikacijskih mej za zdravila, za katera velja uradni nadzor za sprostitev serije	1, 2, 3, 4	1, 2	IA _{IN}
(c) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrežno preskusno metodo	1, 2, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5, 7	IA
(d) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra, kot so vonj in okus ali preskus identifikacije za barvilo ali snov za izboljšanje okusa)	1, 2, 9	1, 2, 6	IA
(e) Sprememba, ki se ne nanaša na odobrene specifikacijske meje			II
(f) Črtanje parametra specifikacije, ki lahko znatno vpliva na splošno kakovost končnega zdravila			II
(g) Dodatek ali nadomestitev (razen biološkega ali imunološkega zdravila) parametra specifikacije z ustrežno preskusno metodo zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 5, 7	IB
(h) Posodobitev dokumentacije zaradi uskladitve z določbami posodobljene splošne monografije Evropske farmakopeje za končno zdravilo (*)	1, 2, 3, 4, 7, 8	1, 2	IA _{IN}
(i) Evropska farmakopeja 2.9.40 Enotnost enot odmerka nadomesti trenutno registrirano metodo, in sicer Evropsko farmakopejo 2.9.5 (Enotnost mase) ali Evropsko farmakopejo 2.9.6 (Enotnost vsebine)	1, 2,10	1, 2, 4	IA

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II), razen če je bila podpora dokumentacija že ocenjena in odobrena z drugim postopkom.
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo, npr. nove neovrednotene nečistote, spremembe skupnih mej nečistot.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.

5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
6. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/imunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent za biološko zdravilno učinkovino.
7. Sprememba ni povezana z nečistotami (vključno genotoksičnimi) ali raztapljanjem.
8. Sprememba je povezana s posodobitvijo mikrobnih kontrolnih mej zaradi uskladitve z veljavno farmakopejo, trenutno registrirane mikrobnne kontrolne meje (trenutno stanje) pa so v skladu z (neusklajenim) stanjem pred januarjem 2008 in ne vključujejo nobenih dodatnih opredeljenih kontrol nad zahtevami za posamezno farmacevtsko obliko iz farmakopeje, predlagane kontrole pa so v skladu z usklajeno monografijo.
9. Parameter specifikacije ali predlog za posebno farmacevtsko obliko ni povezan s kontrolo ključnega parametra, na primer z:

analizo,

nečistotami (razen če pri proizvodnji končnega zdravila zagotovo ni uporabljeno posebno topilo),

katero koli ključno fizikalno značilnostjo (trdoto ali krušljivost za neobložene tablete, mere itd.),

preskusom, ki se zahteva za posebno farmacevtsko obliko v skladu s splošnimi obvestili Evropske farmakopeje,

vsako zahtevo za spremembo pogostosti preskušanja.
10. Predlagani nadzor je v celoti v skladu s preglednico 2.9.40.-1 monografije 2.9.40 Evropske farmakopeje in ne vključuje nadomestnega predloga za preskušanje enotnosti enot odmerka s spremembo mase namesto enotnosti vsebine, kadar je slednja opredeljena v preglednici 2.9.40.-1.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analitskih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serije za dve proizvodni seriji (3 proizvodne serije za biološka zdravila, če ni utemeljeno drugače) končnega zdravila za vse parametre specifikacije.
5. Primerjalni podatki o profilu raztapljanja za končno zdravilo za najmanj eno pilotno serijo v skladu s sedanjo in predlagano specifikacijo, če je primerno. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
6. Utemeljitev/ocena tveganja, ki kaže, da je parameter nepomemben ali zastarel.
7. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

(*) *Opomba:* Posodobljene monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice ni treba priglasiti pristojnim organom, če je v dokumentaciji odobrenega zdravila navedena „sedanja izdaja“. Ta sprememba se zato uporablja za primere, v katerih v tehnični dokumentaciji ni navedene posodobljene monografije farmakopeje, sprememba pa vključuje sklic na posodobljeno različico.

B.II.d.2 Sprememba postopka preskušanja za končno zdravilo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3, 4,	1,2	IA
(b) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobrena nadomestna metoda	4	1	IA

(c) Znatna sprememba ali nadomestitev biološke/imunološke/immunokemijske preskusne metode ali metode, pri kateri se uporablja biološki reagent, ali nadomestitev biološkega referenčnega pripravka, ki ni zajet v odobrenem protokolu			II
(d) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)		1, 2	IB
(e) Posodobitev postopka preskušanja zaradi usklajitve s posodobitvijo splošne monografije Evropske farmakopeje	2, 3, 4, 5	1	IA
(f) Upoštevanje skladnosti z Evropsko farmakopejo in črtanje sklicevanja na zastarelo notranjo preskusno metodo in številko preskusne metode (*)	2, 3, 4, 5	1	IA

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Skupne meje nečistot so nespremenjene; nove neovrednotene nečistote niso odkrite.
3. Analitska metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
4. Preskusna metoda ni biološka/imunološka/immunokemijska metoda ali metoda, pri kateri se uporablja biološki reagent (ne vključuje standardnih farmakopejskih mikrobioloških metod).
5. Registrirani postopek preskušanja se že sklicuje na splošno monografijo Evropske farmakopeje, vse spremembe pa so manjše in zahtevajo posodobitev tehnične dokumentacije.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom metodologije analize, povzetkom podatkov o validaciji, revidiranimi specifikacijami za nečistote (če je primerno).
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanj in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

(*) Opomba: Posodobljene monografije Evropske farmakopeje ni treba priglasiti pristojnim organom, če je v dokumentaciji odobrenega zdravila navedena „sedanja izdaja“.

B.II.d.3 Spremembe v zvezi z uvedbo sproščanja v realnem času ali parametričnega sproščanja pri proizvodnji končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

B.II.e) Sistem zapiranja vsebnika

B.II.e.1 Sprememba stične ovojnine končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Kakovostna in količinska sestava			
1. Trdne farmacevtske oblike	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 6	IA

2. Poltrdne in nesterilne tekoče farmacevtske oblike		1, 2, 3, 5, 6	IB
3. Sterilna zdravila in biološka/imunološka zdravila			II
4. Sprememba je povezana z manj zaščitno embalažo, če so s tem povezane spremembe pogojev shranjevanja in/ali skrajšanje roka uporabnosti			II
(b) Sprememba vrste vsebnika ali dodatek novega vsebnika			
1. Trdne, poltrdne in nesterilne tekoče farmacevtske oblike		1, 2, 3, 5, 6, 7	IB
2. Sterilna zdravila in biološka/imunološka zdravila			II
3. Črtanje vsebnika stične ovojnine, ki ne pomeni popolnega črtanja jakosti ali farmacevtske oblike	4	1, 8	IA

Pogoji

1. Sprememba je povezana le z enako vrsto ovojnine/vsebnika (npr. pretisni omot).
2. Predlagani material za pakiranje mora biti glede ustreznih lastnosti najmanj enakovreden odobrenemu materialu.
3. Začele so se ustrezne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH in ocenjeni so ustrezni parametri stabilnosti pri najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in predlagatelju so v času uveljavitve na voljo zadovoljivi podatki o najmanj trimesečni stabilnosti. Če pa je predlagana ovojnina bolj odporna od obstoječe ovojnine, npr. debelejši pretisni omot, ni nujno, da so podatki o trimesečni stabilnosti že na voljo. Te študije je treba končati in podatki bodo takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
4. Ostale oblike zdravil morajo ustrezati navodilom za odmerjanje in trajanju zdravljenja, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Ustrezni podatki o novi ovojnini (primerjalni podatki o prepustnosti, npr. za O₂, CO₂, vlago).
3. Če je primerno, je treba dokazati, da ni medsebojnega vpliva med vsebino in materialom za pakiranje (npr. brez prehajanja sestavin predlaganega materiala v vsebino in brez izgubljanja sestavin zdravila v ovojnino), vključno s potrditvijo, da je material v skladu z ustreznimi farmakopejskimi zahtevami ali zakonodajo Unije o polimernih materialih in izdelkih v stiku z živili.
4. Izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.
5. Rezultati najmanj trimesečnih študij stabilnosti, izvedenih v skladu s pogoji ICH/VICH, o ustreznih parametrih stabilnosti na najmanj dveh pilotnih ali industrijskih serijah in zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

6. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij stične ovojnine, če je primerno.
7. Vzorci novega vsebnika/zaporke, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah/Evropska agencija za zdravila).
8. Izjava, da so obstoječe velikosti embalaže v skladu s predpisanim odmerjanjem in trajanjem zdravljenja ter ustrezajo navodilom za odmerjanje, kot je odobreno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Opomba: V zvezi z oddelkom B.II.e.1.b) so vlagatelji opozorjeni, da je treba za vsako spremembo, katere posledica je „nova farmacevtska oblika“, predložiti vlogo za razširitev.

B.II.e.2 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej stične ovojnine končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrezno preskusno metodo	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA
(d) Dodatek ali nadomestitev parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II).
2. Sprememba ni posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni ali so spremembe postopka preskušanja manjše.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Po potrebi podatki o vseh novih analitskih metodah in podatki o validaciji.
4. Podatki o analizi serij za dve seriji stične ovojnine za vse parametre specifikacije.
5. Utemeljitev/ocena tveganja, ki kaže, da je parameter nepomemben ali zastarel.
6. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

B.II.e.3 Sprememba postopka preskušanja za stično ovojnino končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjše spremembe odobrenega postopka preskušanja	1, 2, 3	1, 2	IA

(b) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)	1, 3, 4	1, 2	IA
(c) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	5	1	IA

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Analitska metoda mora ostati enaka (npr. sprememba dolžine kolone ali temperature, ne pa druga vrsta kolone ali metode).
3. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
4. Zdravilna učinkovina/končno zdravilo ni biološka/imunološka snov.
5. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom metodologije analize in povzetkom podatkov o validaciji.
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanj in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.II.e.4 Sprememba oblike ali mer vsebnika ali zaporke (stična ovojnina)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nesterilna zdravila	1, 2, 3	1, 2, 4	IA
(b) Sprememba oblike ali mer je povezana z bistvenim delom materiala za pakiranje, ki lahko znatno vpliva na dostavo, uporabo, varnost ali stabilnost končnega zdravila			II
(c) Sterilna zdravila		1, 2, 3, 4	IB

Pogoji

1. Kakovostna ali količinska sestava vsebnika se ne spremeni.
2. Sprememba ni povezana z bistvenim delom materiala za pakiranje, ki vpliva na dostavo, uporabo, varnost ali stabilnost končnega zdravila.
3. V primeru spremembe nadprostora ali spremembe razmerja površina/prostornina so se v skladu z ustreznimi smernicami začele študije stabilnosti in ocenjeni so ustrezni parametri stabilnosti pri najmanj dveh pilotnih (treh za biološka/imunološka zdravila) ali industrijskih serijah in predlagatelju so na voljo podatki o najmanj trimesečni stabilnosti (šestmesečni za biološka/imunološka zdravila). Predloženo je zagotovilo, da bodo te študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom, podrobnim načrtom in sestavo materiala vsebnika ali zaporke in po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.

2. Vzorci novega vsebnika/zaporke, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
3. V primeru končno steriliziranih sterilnih zdravil so opravljene študije ponovne validacije. Po potrebi je treba navesti številke serij, uporabljenih pri študijah ponovne validacije.
4. V primeru spremembe nadprostora ali spremembe razmerja površina/prostornina izjava, da so se začele potrebne študije stabilnosti v skladu s pogoji ICH/VICH (z navedbo zadevnih števil serij), da so bili predlagatelju v času uveljavitve za priglasitev tipa IA in v času predložitve priglasitve tipa IB na voljo potrebni minimalni zadovoljivi podatki o stabilnosti in da razpoložljivi podatki ne kažejo težav, če je potrebno. Predložiti je treba tudi zagotovilo, da bodo študije končane in da bodo podatki takoj predloženi pristojnim organom (skupaj s predlaganimi ukrepi), če bodo podatki ob izteku odobrenega roka uporabnosti zunaj specifikacij ali potencialno zunaj specifikacij.

B.II.e.5 Sprememba velikosti embalaže končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba števila enot (npr. tablet, ampul itd.) v embalaži			
1. Sprememba v mejah trenutno odobrenih velikosti embalaže	1, 2	1, 3	IA _{IN}
2. Sprememba zunaj meja trenutno odobrenih velikosti embalaže		1, 2, 3	IB
(b) Črtanje velikosti embalaže	3	1, 2	IA
(c) Sprememba mase polnjenja/prostornine polnjenja sterilnih večodmernih (ali enoodmernih, za delno uporabo) parenteralnih zdravil, vključno z biološkimi/imunološkimi zdravili			II
(d) Sprememba mase polnjenja/prostornine polnjenja neparenteralnih večodmernih (ali enoodmernih, za delno uporabo) zdravil		1, 2, 3	IB

Pogoji

1. Nova velikost embalaže mora biti v skladu z odmerjanjem in trajanjem zdravljenja, kot je odobreno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
2. Material za primarno pakiranje se ne spremeni.
3. Ostale oblike zdravil morajo ustrezati navodilom za odmerjanje in trajanju zdravljenja, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Utemeljitev nove/obstoječe velikosti embalaže, ki dokazuje, da je nova/obstoječa velikost v skladu s predpisanim odmerjanjem in trajanjem zdravljenja, kot je odobreno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
3. Izjava, da bodo študije stabilnosti izvedene v skladu z ustreznimi smernicami za zdravila, če bi lahko to vplivalo na parametre stabilnosti. Podatki, ki jih je treba (skupaj s predlaganimi ukrepi) predložiti le, če so zunaj specifikacij.

Opomba: V zvezi z oddelkom B.II.e.5.c) in d) so vlagatelji opozorjeni, da je treba za vsako spremembo „jakosti“ zdravila predložiti vlogo za razširitev.

B.II.e.6 Sprememba katerega koli dela materiala za (primarno) pakiranje, ki ni v stiku s formulacijo končnega zdravila (na primer barva dviznih zapork, barvni označevalni obročki na ampulah, sprememba ščitnika na igli (uporabljena drugačna plastika))	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba, ki vpliva na podatke o zdravilu	1	1	IA _{IN}
(b) Sprememba, ki ne vpliva na podatke o zdravilu	1	1	IA

Pogoji

1. Sprememba ni povezana z delom materiala za pakiranje, ki vpliva na dostavo, uporabo, varnost ali stabilnost končnega zdravila.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.

B.II.e.7 Sprememba dobavitelja sestavin ovojnine ali pripomočkov (če je naveden v dokumentaciji)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Črtanje dobavitelja	1	1	IA
(b) Nadomestitev ali dodatek dobavitelja	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
(c) Sprememba dobaviteljev pripomočkov za razmik za odmerne inhalatorje			II

Pogoji

1. Sestavina ovojnine ali pripomoček ni črtan.
2. Kakovostna in količinska sestava sestavin ovojnine/pripomočka in specifikacije oblikovanja se ne spremenijo.
3. Specifikacije in metoda kontrole kakovosti so vsaj enakovredne.
4. Metoda in pogoji sterilizacije se ne spremenijo, če je primerno.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Za pripomočke za zdravila za uporabo v humani medicini dokaz o oznaki CE.
3. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij, če je primerno.

B.II.f) Stabilnost

B.II.f.1 Sprememba roka uporabnosti ali pogojev shranjevanja končnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Skrajšanje roka uporabnosti končnega zdravila			
1. Pakirano za prodajo	1	1, 2, 3	IA _{IN}

2. Po prvem odprtju	1	1, 2, 3	IA _{IN}
3. Po redčenju ali rekonstituciji	1	1, 2, 3	IA _{IN}
(b) Podaljšanje roka uporabnosti končnega zdravila			
1. Pakirano za prodajo (na podlagi podatkov v realnem času)		1, 2, 3	IB
2. Po prvem odprtju (na podlagi podatkov v realnem času)		1, 2, 3	IB
3. Po redčenju ali rekonstituciji (na podlagi podatkov v realnem času)		1, 2, 3	IB
4. Podaljšanje roka uporabnosti na podlagi ekstrapolacije podatkov o stabilnosti v nasprotju s smernicami ICH/VICH (*)			II
5. Podaljšanje roka uporabnosti biološkega/imunološkega zdravila v skladu z odobrenim protokolom o stabilnosti		1, 2, 3	IB
(c) Sprememba pogojev shranjevanja za biološka zdravila, če študije stabilnosti niso bile opravljene v skladu z odobrenim protokolom o stabilnosti			
(d) Sprememba pogojev shranjevanja končnega zdravila ali razredčenega/rekonstituiranega zdravila			
		1, 2, 3	IB
(e) Sprememba odobrenega protokola o stabilnosti			
	1, 2	1, 4	IA

Pogoji

1. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo ali pomislekov glede stabilnosti.
2. Sprememba se ne nanaša na razširitev meril sprejemljivosti pri preskušanih parametrih, ukinitvev parametrov stabilnosti ali zmanjšanje pogostosti preskušanja.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno). To mora vključevati rezultate ustreznih študij stabilnosti v realnem času (ki zajemajo celoten rok uporabnosti), izvedenih v skladu z ustreznimi smernicami o stabilnosti na najmanj dveh pilotnih serijah 1 končnega zdravila v odobrenem materialu za pakiranje in/ali po prvem odprtju ali rekonstituciji, če je potrebno; če je primerno, je treba vključiti rezultate ustreznega mikrobiološkega preskušanja. ⁽¹⁾
2. Revidirani podatki o zdravilu.
3. Izvod odobrene specifikacije končnega zdravila o izteku roka uporabnosti in po potrebi specifikacij po redčenju/rekonstituciji ali prvem odpiranju.
4. Utemeljitev predlaganih sprememb.

(*) Opomba: Ekstrapolacija se ne uporablja za biološko/imunološko zdravilo.

⁽¹⁾ Pilotne serije so sprejemljive na podlagi zaveze, da bo rok uporabnosti preverjen na proizvodnih serijah.

B.II.g) Prostor za oblikovanje in protokol za upravljanje sprememb po odobritvi

B.II.g.1 Uvedba novega prostora za oblikovanje ali razširitev odobrenega prostora za oblikovanje končnega zdravila v zvezi z naslednjim:	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) En ali več osnovnih postopkov v postopku proizvodnje končnega zdravila, vključno s posledično medprocesno kontrolo in/ali postopki preskušanja		1, 2, 3	II
(b) Postopki preskušanja za pomožne snovi/intermediate in/ali končno zdravilo		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Rezultati študij o razvoju izdelka in postopka (vključno z oceno tveganja in študijami z več spremenljivkami, če je primerno), ki dokazujejo, da je doseženo sistematično poznavanje lastnosti materiala in parametrov postopkov za pomembne kakovostne lastnosti končnega zdravila.
2. Opis prostora za oblikovanje v obliki preglednice, vključno s spremenljivkami (lastnosti materiala in parametri postopka, če je primerno) in njihovim predlaganim razponom.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.II.g.2 Uvedba protokola za upravljanje sprememb po odobritvi v zvezi s končnim zdravilom	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2, 3	II

Dokumentacija

1. Podroben opis predlagane spremembe.
2. Protokol za upravljanje sprememb v zvezi s končnim zdravilom.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.II.g.3 Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi s končnim zdravilom	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA _{IN}

Pogoji

1. Črtanje odobrenega protokola za upravljanje sprememb v zvezi s končnim zdravilom ni posledica nepredvidenih dogodkov ali rezultatov zunaj specifikacije med uveljavitvijo sprememb, opisanih v protokolu, in ne vpliva na že odobrene informacije v dokumentaciji.

Dokumentacija

1. Utemeljitev predlaganega črtanja.
2. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).

B.II.g.4 Spremembe odobrenega protokola za upravljanje sprememb	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Večje spremembe odobrenega protokola za upravljanje sprememb			II

(b) Manjše spremembe odobrenega protokola za upravljanje sprememb, ki ne spreminjajo v protokolu opredeljene strategije		1	IB
---	--	---	----

Dokumentacija

- Izjava, da morajo biti vse spremembe znotraj trenutno odobrenih mej. Poleg tega izjava, da ocena primerljivosti za biološka/imunološka zdravila ni potrebna.

B.II.g.5 Uveljavitev sprememb, predvidenih v odobrenem protokolu za upravljanje sprememb	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Za uveljavitev spremembe niso potrebni dodatni podporni podatki	1	1, 2, 4	IA _{IN}
(b) Za uveljavitev spremembe so potrebni dodatni podporni podatki		1, 2, 3, 4	IB
(c) Uveljavitev spremembe v zvezi z biološkim/immunološkim zdravilom		1, 2, 3, 4, 5	IB

Pogoji

- Predlagana sprememba je bila v celoti izvedena v skladu z odobrenim protokolom za upravljanje sprememb, ki zahteva njeno priglasitev takoj po uveljavitvi.

Dokumentacija

- Sklic na odobreni protokol za upravljanje sprememb.
- Izjava, da je sprememba v skladu z odobrenim upravljanjem sprememb in da rezultati študije izpolnjujejo merila sprejemljivosti, določena v protokolu. Poleg tega izjava, da ocena primerljivosti za biološka/imunološka zdravila ni potrebna.
- Rezultati študij, izvedenih v skladu z odobrenim protokolom za upravljanje sprememb.
- Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
- Izvod odobrenih specifikacij končnega zdravila.

B.II.h Varnost naključnih snovi

B.II.h.1 Posodobitev informacij o „Presoji varnosti naključnih snovi“ (oddelek 3.2.A.2)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Študije, povezane s prvim preučevanjem stopenj proizvodnje za eno ali več naključnih snovi			II
(b) Nadomestitev zastarelih študij, povezanih s stopnjami proizvodnje in naključnimi snovmi, ki so že bile navedene v dokumentaciji			
1. s spremembo ocene tveganja			II
2. brez spremembe ocene tveganja		1, 2, 3	IB

Dokumentacija

- Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacij, vključno z izvedbo novih študij za preučevanje zmogljivosti stopenj proizvodnje pri inaktivaciji/zmanjšanju prisotnosti naključnih snovi.

2. Utemeljitev, da študije ne spremenijo ocene tveganja.
3. Sprememba podatkov o zdravilu (če je primerno).

B.III CEP/TSE/MONOGRAFIJE

B.III.1 Predložitev novega ali posodobljenega certifikata o ustreznosti Evropski farmakopeji ali črtanje certifikata o ustreznosti Evropski farmakopeji:	Za zdravilno učinkovino	Za vhodno snov/reagent/intermediat, uporabljen v postopku proizvodnje zdravilne učinkovine	Za pomožno snov
<p>Pogoji, ki jih je treba izpolniti</p> <p>Dokumentacija, ki jo je treba predložiti</p> <p>Vrsta postopka</p>			
(a) Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji z ustrežno monografijo Evropske farmakopeje			
1. Nov certifikat že odobrenega proizvajalca	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Posodobljen certifikat že odobrenega proizvajalca	1, 2, 3, 4, 8	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Nov certifikat novega proizvajalca (nadomestitev ali dodatek)	1, 2, 3, 4, 5, 8, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
4. Črtanje certifikatov (če za posamezno snov obstaja več certifikatov)	10	3	IA
5. Nov certifikat za nesterilno zdravilno učinkovino, ki je namenjena uporabi v sterilnem zdravilu, če se v zadnjih stopnjah sinteze uporablja voda, za snov pa ne velja, da je prosta endotoksinov		1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
(b) Certifikat o ustreznosti Evropski farmakopeji glede TSE za zdravilno učinkovino/vhodno snov/reagent/intermediat/pomožno snov			
1. Nov certifikat novega ali že odobrenega proizvajalca za zdravilno učinkovino	3, 5, 6, 11	1, 2, 3, 4, 5	IA _{IN}
2. Nov certifikat novega ali že odobrenega proizvajalca za vhodno snov/reagent/intermediat/pomožno snov	3, 6, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
3. Posodobljen certifikat že odobrenega proizvajalca	7, 9	1, 2, 3, 4, 5	IA
4. Črtanje certifikatov (če za posamezno snov obstaja več certifikatov)	10	3	IA
5. Nov/posodobljen certifikat že odobrenega/novega proizvajalca, ki uporablja snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere je potrebna ocena tveganja glede možne kontaminacije z naključnimi snovmi			II

Pogoji

1. Specifikacije končnega zdravila za sprostitev in iztek roka uporabnosti se ne spremenijo.
2. Če je primerno, se dodatne specifikacije (Evropske farmakopeje) za nečistote (razen ostankov topil, če so v skladu s programom ICH/VICH) in zahteve, značilne za zdravilo (npr. profili velikosti delcev in polimorfna oblika), ne spremenijo (razen poostritev).
3. Postopek proizvodnje zdravilne učinkovine, vhodne snovi/reagenta/intermediata ne vključuje uporabe snovi človeškega ali živalskega izvora, za katere je potrebna ocena podatkov o virusni varnosti.
4. Le za zdravilno učinkovino velja, da se preskuša neposredno pred uporabo, če v certifikatu o ustreznosti Evropski farmakopeji ni vključeno obdobje za ponovno preskušanje ali če podatki, ki utemeljujejo obdobje ponovnega preskušanja, niso navedeni v dokumentaciji.
5. Zdravilna učinkovina/vhodna snov/reagent/intermediat/pomožna snov ni sterilna.
6. Snov ni vključena v zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, ki se uporablja pri živalskih vrstah, dovzetnih za TSE.
7. Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini: vir snovi je nespremenjen.
8. Za zdravilne učinkovine rastlinskega izvora: pot proizvodnje, fizikalna oblika, ekstrakcijsko topilo in razmerje droga: ekstrakt (DER) se ne smejo spremeniti.
9. Če je želatina, izdelana iz kosti, namenjena uporabi v zdravilu za parenteralno uporabo, se lahko proizvaja **samo** v skladu z zahtevami zadevne države.
10. V dokumentaciji ostane za isto snov vsaj en proizvajalec.
11. Če zdravilna učinkovina ni sterilna snov, vendar je namenjena uporabi v sterilnem zdravilu, se v skladu s CEP v zadnjih stopnjah sinteze ne sme uporabljati vode, če pa se voda uporabi, mora za zdravilno učinkovino veljati, da je prosta bakterijskih endotoksinov.

Dokumentacija

1. Izvod sedanjega (posodobljenega) certifikata o ustreznosti Evropski farmakopeji.
2. Če se doda mesto proizvodnje, morajo biti v obrazcu vloge za spremembo jasno navedeni „sedanji“ in „predlagani“ proizvajalci, kot je navedeno v oddelku 2.5 obrazca vloge.
3. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD).
4. Če je primerno, dokument, v katerem so navedene informacije o vseh snoveh, za katere veljajo *Navodila o zmanjšanju tveganja prenosa povzročiteljev živalske spongiformne encefalopatije z zdravili za uporabo v humani in veterinarski medicini*, vključno s snovmi, ki se uporabljajo pri proizvodnji zdravilne učinkovine/pomožne snovi. Za vsako tako snov je treba vključiti naslednje informacije: ime proizvajalca, vrste in tkiva, iz katerih je snov pridobljena, državo porekla živali ter njeno uporabo.

Za centralizirani postopek je treba te informacije vključiti v posodobljeno preglednico TSE A (in po potrebi B).

5. Če je primerno, za zdravilno učinkovino – izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za proizvodnjo zdravila, navedene v vlogi, če se zdravilna učinkovina uporablja kot vhodna snov, in izjava usposobljene osebe vsakega imetnika dovoljenja za proizvodnjo zdravila, navedene v vlogi kot odgovorne za sproščanje serij. V teh izjavah mora biti navedeno, da proizvajalci zdravilne učinkovine iz vloge delajo v skladu z natančnimi smernicami o dobri proizvodni praksi za vhodne snovi. V nekaterih okoliščinah je lahko sprejemljiva ena izjava – glej opombo pod spremembo št. B.II.b.1. Izjava usposobljene osebe je potrebna tudi za proizvodnjo intermediatov, pri čemer je izjava usposobljene osebe v zvezi z vsemi posodobitvami certifikatov za zdravilne učinkovine in intermediate potrebna le, če so v primerjavi z že registrirano različico certifikata spremenjena dejanska navedena mesta proizvodnje.
 6. Primerni dokazi, ki potrjujejo skladnost vode, uporabljene v končnih stopnjah sinteze zdravilne učinkovine, z ustreznimi zahtevami o kakovosti vode za farmacevtsko uporabo.
-

B.III.2 Sprememba zaradi uskladitve z Evropsko farmakopejo ali nacionalno farmakopejo države članice	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba specifikacij predhodne snovi, ki ni bila vključena v farmakopejo EU, zaradi popolne uskladitve z Evropsko farmakopejo ali nacionalno farmakopejo države članice			
1. Zdravilna učinkovina	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA _{IN}
2. Pomožna snov/vhodna snov zdravilne učinkovine	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA
(b) Sprememba zaradi uskladitve s posodobitvijo ustrezne monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice	1, 2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA
(c) Sprememba specifikacij nacionalne farmakopeje države članice, ki so dodatek Evropski farmakopeji	1, 4, 5	1, 2, 3, 4	IA

Pogoji

1. Sprememba izključno zaradi popolne uskladitve s farmakopejo. Vsi preskusi iz specifikacije morajo po spremembi ustrezati farmakopejskemu standardu, razen dodatnih dopolnilnih preskusov.
2. Dodatne specifikacije k farmakopeji v zvezi z lastnostmi, značilnimi za zdravilo, se ne spremenijo (npr. profili velikosti delcev, polimorfna oblika ali npr. biološki preskusi, agregati).
3. Ni znatnih sprememb kakovostnega in količinskega profila nečistot, razen če se specifikacije zaostrijo.
4. Dodatna validacija nove ali spremenjene farmakopejske metode ni potrebna.
5. Za zdravilne učinkovine rastlinskega izvora: pot proizvodnje, fizikalna oblika, ekstrakcijsko topilo in razmerje droga: ekstrakt (DER) se ne smejo spremeniti.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Podatki o analizi serij (v obliki primerjalne preglednice) za dve proizvodni seriji zadevne snovi za vse preskuse v novi specifikaciji in, če je primerno, tudi primerjalni podatki o profilu raztapljanja končnega zdravila za vsaj eno pilotno serijo. Za zdravila rastlinskega izvora so lahko sprejemljivi primerjalni podatki o razpadnosti.
4. Podatki za dokazovanje ustreznosti monografije za nadzor snovi, npr. primerjava morebitnih nečistot s poročilom o preglednosti, ki je del monografije.

Opomba: Posodobljene monografije Evropske farmakopeje ali nacionalne farmakopeje države članice ni treba priglasiti pristojnim organom, če je v dokumentaciji odobrenega zdravila navedena „sedanja izdaja“.

B.IV MEDICINSKI PRIPOMOČKI

B.IV.1 Sprememba odmernega pripomočka ali pripomočka za aplikacijo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Dodatek ali nadomestitev pripomočka, ki ni sestavni del primarne ovojnine			
1. Pripomoček z oznako CE	1, 2, 3, 6, 7	1, 2, 4	IA _{IN}
2. Pripomoček brez oznake CE, namenjen le za zdravila za uporabo v veterinarski medicini		1, 3, 4	IB
3. Pripomoček za razmik za odmerne inhalatorje ali drug pripomoček, ki lahko znatno vpliva na odmerjanje zdravilne učinkovine v zdravilu (npr. nebulator)			II
(b) Črtanje pripomočka	4, 5	1, 5	IA _{IN}
(c) Dodatek ali nadomestitev pripomočka, ki je sestavni del primarne ovojnine			II

Pogoji

1. Predlagani odmerni pripomoček ali pripomoček za aplikacijo mora točno odmeriti potrebni odmerek zadevnega zdravila v skladu z odobrenim odmerjanjem, pri čemer morajo biti na voljo rezultati takšnih študij.
2. Novi pripomoček je združljiv z zdravilom.
3. Zaradi spremembe se podatki o zdravilu ne smejo znatno spremeniti.
4. Zdravilo je še vedno mogoče točno odmeriti.
5. Pripomoček za zdravila za uporabo v veterinarski medicini ni bistven za varnost osebe, ki daje zdravilo.
6. Medicinski pripomoček se ne uporablja kot topilo zdravila.
7. Če je funkcija odmerjanja predvidena, mora oznaka CE zajemati funkcijo odmerjanja.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom, podrobnim načrtom in sestavo snovi ter dobaviteljem pripomočka, če je primerno, in po potrebi vključno z revidiranimi podatki o zdravilu.
2. Dokaz za oznako CE, ki mora v primeru, da je predvidena funkcija odmerjanja, vključevati tudi 4-mestno številko priglašene organa.
3. Podatki za dokaz točnosti, natančnosti in združljivosti pripomočka.
4. Vzorci novega pripomočka, če je primerno (glej Obvestilo vlagateljem, Zahteve glede vzorcev v državah članicah).
5. Utemeljitev črtanja pripomočka.

Opomba: V zvezi z oddelkom B.IV.1.c) so vlagatelji opozorjeni, da je treba za vsako spremembo, katere posledica je „nova farmacevtska oblika“, predložiti vlogo za razširitev.

B.IV.2 Sprememba parametrov specifikacije in/ali mej v zvezi z odmernim pripomočkom ali pripomočkom za aplikacijo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zoženje specifikacijskih mej	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
(b) Dodatek novega parametra specifikacije z ustrežno preskusno metodo	1, 2, 5	1, 2, 3, 4, 6	IA
(c) Razširitev odobrenih specifikacijskih mej, ki znatno vpliva na splošno kakovost pripomočka			II
(d) Črtanje parametra specifikacije, ki znatno vpliva na splošno kakovost pripomočka			II
(e) Dodatek parametra specifikacije zaradi varnosti ali kakovosti		1, 2, 3, 4, 6	IB
(f) Črtanje nepomembnega parametra specifikacije (npr. črtanje zastarelega parametra)	1, 2	1, 2, 5	IA

Pogoji

1. Sprememba ni posledica kakršnih koli zavez iz predhodnih ocen glede ponovnega pregleda specifikacijskih mej (npr. zaveza, dana med postopkom pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom ali postopkom za spremembo tipa II), razen če je bila podporna dokumentacija že ocenjena in odobrena z drugim postopkom.
2. Sprememba ne sme biti posledica nepredvidenih dogodkov med proizvodnjo.
3. Vse spremembe morajo biti znotraj trenutno odobrenih mej.
4. Postopek preskušanja se ne spremeni.
5. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno).
2. Primerjalna preglednica sedanjih in predlaganih specifikacij.
3. Podatki o vseh novih analitskih metodah in povzetek podatkov o validaciji.
4. Podatki o analizi serij za dve proizvodni seriji za vse preskuse v novi specifikaciji.
5. Utemeljitev/ocena tveganja, ki kaže, da je parameter nepomemben ali zastarel.
6. Utemeljitev novega parametra specifikacije in mej.

B.IV.3 Sprememba postopka preskušanja v zvezi z odmernim pripomočkom ali pripomočkom za aplikacijo za zdravila za uporabo v veterinarski medicini	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Manjša sprememba odobrenega postopka preskušanja	1, 2	1, 2	IA

(b) Druge spremembe postopka preskušanja (vključno z nadomestitvijo ali dodatkom)	1, 3	1, 2	IA
(c) Črtanje postopka preskušanja, če je že odobren nadomestni postopek preskušanja	4	1	IA

Pogoji

1. Ustrezne validacijske študije so bile izvedene v skladu z ustreznimi smernicami, pri čemer dokazujejo, da je posodobljeni postopek preskušanja vsaj enakovreden prejšnjemu postopku preskušanja.
2. Analitska metoda mora ostati enaka.
3. Nobena nova preskusna metoda ni povezana z novo nestandardno tehniko ali standardno tehniko, uporabljeno na nov način.
4. Za parameter specifikacije je že odobren nadomestni postopek preskušanja, ki ni bil dodan s priglasitvijo IA/IA(IN).

Dokumentacija

1. Sprememba ustreznih oddelkov dokumentacije (v obliki EU-CTD ali obliki za zdravila za uporabo v veterinarski medicini iz zvezka 6B Obvestila vlagateljem, kakor je primerno), vključno z opisom metodologije analize in povzetkom podatkov o validaciji.
2. Rezultati primerjalne validacije ali, če je utemeljeno, rezultati primerjalne analize, ki kažejo, da sta sedanji in predlagani preskus enakovredna. Ta zahteva ne velja, če je dodan nov postopek preskušanja.

B.V SPREMEMBE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM ZARADI DRUGIH REGULATIVNIH POSTOPKOV**B.V.a) Glavna dokumentacija o plazmi (PMF)/glavna dokumentacija o antigenu cepiva (VAMF)**

B.V.a.1 Vključitev nove, posodobljene ali spremenjene glavne dokumentacije o plazmi v dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (2. korak postopka v zvezi s PMF)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Prva vključitev nove glavne dokumentacije o plazmi, ki vpliva na lastnosti končnega zdravila			II
(b) Prva vključitev nove glavne dokumentacije o plazmi, ki ne vpliva na lastnosti končnega zdravila		1, 2, 3, 4	IB
(c) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o plazmi, če spremembe vplivajo na lastnosti končnega zdravila		1, 2, 3, 4	IB
(d) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o plazmi, če spremembe ne vplivajo na lastnosti končnega zdravila	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Pogoji

1. Posodobljeni ali spremenjeni glavni dokumentaciji o plazmi je bil dodeljen certifikat o skladnosti z zakonodajo Unije v skladu s Prilogo I k Direktivi 2001/83/ES.

Dokumentacija

1. Izjava, da se certifikat PMF in poročilo o oceni v celoti uporabljata za odobreno zdravilo, da je imetnik PMF predložil certifikat PMF, poročilo o oceni in dokumentacijo PMF imetniku dovoljenja za promet z zdravilom (če imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni imetnik PMF) ter da certifikat PMF in poročilo o oceni nadomeščata nekdanjo dokumentacijo PMF za to dovoljenje za promet z zdravilom.

2. Certifikat PMF in poročilo o oceni.
3. Strokovna izjava, v kateri so navedene vse spremembe, uvedene s certificiranim PMF, in je ocenjen njihov morebitni učinek na končna zdravila, vključno z oceno tveganja, značilno za zdravilo.
4. V obrazcu vloge za spremembo mora biti jasno naveden „sedanji“ in „predlagani“ certifikat Evropske agencije za zdravila za PMF (oznaka) v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če je primerno, morajo biti v obrazcu vloge za spremembo jasno navedeni vsi drugi PMF, ki zadevajo zdravilo, čeprav se vloga ne nanaša nanje.

B.V.a.2 Vključitev nove, posodobljene ali spremenjene glavne dokumentacije o antigenu cepiva v dokumentacijo za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom (2. korak postopka v zvezi z VAMF)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Prva vključitev nove glavne dokumentacije o antigenu cepiva			II
(b) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o antigenu cepiva, če spremembe vplivajo na lastnosti končnega zdravila		1, 2, 3, 4	IB
(c) Vključitev posodobljene/spremenjene glavne dokumentacije o antigenu cepiva, če spremembe ne vplivajo na lastnosti končnega zdravila	1	1, 2, 3, 4	IA _{IN}

Pogoji

1. Posodobljeni ali spremenjeni glavni dokumentaciji o antigenu cepiva je bil dodeljen certifikat o skladnosti z zakonodajo Unije v skladu s Prilogo I k Direktivi 2001/83/ES.

Dokumentacija

1. Izjava, da se certifikat VAMF in poročilo o oceni v celoti uporabljata za odobreno zdravilo, da je imetnik VAMF predložil certifikat VAMF, poročilo o oceni in dokumentacijo VAMF imetniku dovoljenja za promet z zdravilom (če imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni imetnik VAMF) ter da certifikat VAMF in poročilo o oceni nadomeščata nekdanjo dokumentacijo VAMF za to dovoljenje za promet z zdravilom.
2. Certifikat VAMF in poročilo o oceni.
3. Strokovna izjava, v kateri so navedene vse spremembe, uvedene s certificiranim VAMF, in je ocenjen njihov morebitni učinek na končna zdravila, vključno z oceno tveganja, značilno za zdravilo.
4. V obrazcu vloge za spremembo mora biti jasno naveden „sedanji“ in „predlagani“ certifikat Evropske agencije za zdravila za VAMF (oznaka) v dokumentaciji za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom. Če je primerno, morajo biti v obrazcu vloge za spremembo jasno navedene tudi vse druge VAMF, ki zadevajo zdravilo, čeprav se vloga ne nanaša nanje.

B.V.b) Napotitev zadeve

B.V.b.1 Posodobitev dokumentacije o kakovosti za upoštevanje izida postopka napotitve zadeve Unije	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) S spremembo se upošteva izid napotitve zadeve	1	1, 2	IA _{IN}
(b) Uskladitev dokumentacije o kakovosti ni bila del napotitve zadeve, pri čemer je posodobitev namenjena njeni uskladitvi			II

Pogoji

1. Izid ne zahteva dodatne ocene.

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na zadevni sklep Komisije.
2. Spremembe, uvedene v postopku napotitve zadeve, je treba pri predložitvi vloge jasno izpostaviti.

C. SPREMEMBE V ZVEZI Z VARNOSTJO, UČINKOVITOSTJO, FARMAKOVIGILANCO**C.I ZDRAVILA ZA UPORABO V HUMANI IN VETERINARSKI MEDICINI**

C.I.1 Spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo, s katerimi se upoštevajo izidi postopka napotitve zadeve Unije	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Zdravilo je zajeto v opredeljenem področju uporabe postopka	1	1, 2, 3	IA _{IN}
(b) Zdravilo ni zajeto v opredeljenem področju uporabe postopka, vendar se s spremembami upošteva izid postopka, pri čemer imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ni treba predložiti novih dodatnih podatkov		1, 2, 3	IB
(c) Zdravilo ni zajeto v opredeljenem področju uporabe postopka, vendar se s spremembami upošteva izid postopka z novimi dodatnimi podatki, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom		1, 3	II

Pogoji

1. Sprememba uvaja besedilo, ki ga je zahteval organ, in ne zahteva predložitve dodatnih informacij in/ali dodatne ocene.

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na zadevni sklep Komisije ali na sporazum, ki ga je dosegla Koordinacijska skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) (kakor je primerno), s priloženim povzetkom glavnih značilnosti zdravila, označevanjem ali navodili za uporabo.
2. Izjava, da so predlagani povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo v zvezi z zadevnimi oddelki enaki priloženim k sklepu Komisije ali sporazumu, ki ga je dosegla Koordinacijska skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), (kakor je primerno).
3. Revidirani podatki o zdravilu.

C.I.2 Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo generičnih/hibridnih/biološko podobnih zdravil po oceni enake spremembe referenčnega zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Uveljavitev sprememb, za katere imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ni treba predložiti novih dodatnih podatkov		1, 2	IB
(b) Uveljavitev sprememb, ki jih je treba dodatno utemeljiti z novimi dodatnimi podatki, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (npr. primerljivost)			II

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: zahteva Evropske agencije za zdravila/pristojnega nacionalnega organa, če je primerno.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

C.I.3 Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za zdravila za uporabo v humani medicini, s katerimi se upošteva izid postopka glede rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila ali študije o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet ali izid ocene, ki jo opravi pristojni organ v skladu s členom 45 ali 46 Uredbe (ES) št. 1901/2006	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Uveljavitev besedila, ki ga je odobril pristojni organ	1	1, 2	IA _{IN}
(b) Uveljavitev sprememb, ki jih je treba dodatno utemeljiti z novimi dodatnimi podatki, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom		2	II

Pogoji

1. Sprememba uvaja besedilo, ki ga je zahteval pristojni organ in ne zahteva predložitve dodatnih informacij in/ali dodatne ocene.

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na sporazum/oceno pristojnega organa.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

C.I.4 Spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo zaradi novih podatkov o kakovosti, predkliničnih ali kliničnih podatkov ali podatkov o farmakovigilanci.	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

Opomba: Ta sprememba se ne uporablja, kadar so bili novi podatki predloženi v okviru spremembe C.I.13. V takih primerih so spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in/ali navodil za uporabo zajete v okviru spremembe C.I.13.

C.I.5 Sprememba pravnega statusa zdravila za zdravila, dovoljena po centraliziranem postopku	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Za generična/hibridna/biološko podobna zdravila po odobreni spremembi pravnega statusa referenčnega zdravila		1, 2	IB
(b) Vse druge spremembe pravnega statusa			II

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: dokazilo o dovoljenju za spremembo pravnega statusa (npr. sklic na zadevni sklep Komisije).
2. Revidirani podatki o zdravilu.

Opomba: Za nacionalno dovoljena zdravila, odobrena po postopku vzajemnega priznavanja/decentraliziranem postopku, je treba spremembo pravnega statusa obravnavati na nacionalni ravni (in ne prek spremembe po postopku vzajemnega priznavanja).

C.I.6 Spremembe terapevtskih indikacij	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Dodatek nove ali sprememba odobrene terapevtske indikacije			II
(b) Črtanje terapevtske indikacije			IB

Opomba: Kadar se sprememba uveljavlja v okviru upoštevanja izidov postopka napotitve zadeve ali za generično/hibridno/biološko podobno zdravilo, ko se je za referenčno zdravilo uvedla enaka sprememba, se uporablja sprememba C.I.1 oziroma sprememba C.I.2.

C.I.7 Črtanje:	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) farmacevtske oblike		1, 2	IB
(b) jakosti		1, 2	IB

Dokumentacija

- Izjava, da ostale oblike zdravil ustrezajo navodilom za odmerjanje in trajanju zdravljenja, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.
- Revidirani podatki o zdravilu.

Opomba: Kadar se za posamezno farmacevtsko obliko ali jakost odobri dovoljenje za promet z zdravilom, ki je ločeno od dovoljenja za promet z zdravilom za druge farmacevtske oblike ali jakosti, črtanje farmacevtske oblike ali jakosti ne bo sprememba, ampak preklic dovoljenja za promet z zdravilom.

C.I.8 Uvedba ali spremembe povzetka sistema farmakovigilance za zdravila za uporabo v humani medicini (*)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Uvedba povzetka sistema farmakovigilance, spremembe usposobljene osebe za farmakovigilanco (vključno s kontaktnimi podatki) in/ali spremembe lokacije glavne dokumentacije sistema farmakovigilance		1, 2	IA _{IN}

Dokumentacija

- Povzetek sistema farmakovigilance ali dopolnitev ustreznih elementov (kakor je primerno):
 - dokazilo, da ima vlagatelj na voljo storitve usposobljene osebe, odgovorne za farmakovigilanco, in izjava, ki jo podpiše vlagatelj in s katero zagotavlja, da ima potrebna sredstva za izpolnjevanje nalog in odgovornosti, navedenih v naslovu IX Direktive 2001/83/ES,
 - kontaktni podatki usposobljene osebe za farmakovigilanco v državah članicah, v katerih usposobljena oseba za farmakovigilanco prebiva in opravlja svoje naloge,
 - lokacija glavne dokumentacije sistema farmakovigilance.
- Številka glavne dokumentacije sistema farmakovigilance (če je na voljo).

Opomba: Ta sprememba zajema uvedbo glavne dokumentacije sistema farmakovigilance ne glede na to, ali je tehnična dokumentacija za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom vsebovala podroben opis sistema farmakovigilance ali ne.

Po vzpostavitvi zbirke podatkov iz člena 57 se lahko spremembe usposobljene osebe za farmakovigilanco, vključno s kontaktnimi podatki (številka telefona in telefaksa, poštni naslov in elektronski naslov), in spremembe lokacije glavne dokumentacije sistema farmakovigilance (ulica, kraj, poštna številka, država) posodobijo samo prek zbirke podatkov iz člena 57 (pri čemer ni potrebna zahteva za spremembo).

Kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izkoristi možnost posodobitve zgoraj navedenih informacij prek zbirke podatkov iz člena 57, mora v dovoljenju za promet z zdravilom navesti, da so posodobljene informacije navedene v zbirki podatkov.

(*) Za uvedbo novega sistema farmakovigilance za zdravila za uporabo v veterinarski medicini glej C.II.7.

C.I.9 Spremembe obstoječega sistema farmakovigilance, kot je opisano v podrobnem opisu sistema farmakovigilance.	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Sprememba usposobljene osebe za farmakovigilanco in/ali kontaktnih podatkov usposobljene osebe za farmakovigilanco in/ali nadomestnega postopka	1	1	IA _{IN}
(b) Spremembe varnostne zbirke podatkov in/ali glavnih pogodbenih dogovorov za izpolnjevanje obveznosti v zvezi s farmakovigilanco in/ali sprememba mesta, na katerem potekajo dejavnosti farmakovigilance	1, 2, 3	1	IA _{IN}
(c) Druge spremembe podrobnega opisa sistema farmakovigilance, ki ne vplivajo na delovanje sistema farmakovigilance (npr. sprememba glavne lokacije za shranjevanje/arhiviranje, administrativne spremembe)	1	1	IA
(d) Spremembe podrobnega opisa sistema farmakovigilance po oceni istega podrobnega opisa sistema farmakovigilance v zvezi z drugim zdravilom istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom	4	1, 2	IA _{IN}

Pogoji

1. Sistem farmakovigilance ostane nespremenjen.
2. Sistem zbirke podatkov je bil validiran (kadar je primerno).
3. Prenos podatkov iz drugih sistemov zbirk podatkov je bil validiran (kadar je primerno).
4. Enake spremembe podrobnega opisa sistema farmakovigilance so uvedene za vsa zdravila istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (ista končna različica podrobnega opisa sistema farmakovigilance).

Dokumentacija

1. Najnovejša različica podrobnega opisa sistema farmakovigilance in (kjer je primerno) najnovejša različica dodatkov k posameznemu zdravilu. Te bi morale za spremembe usposobljene osebe za farmakovigilanco vključevati (a) povzetek življenjepisa nove usposobljene osebe za farmakovigilanco, (b) dokazilo o registraciji usposobljene osebe za farmakovigilanco v sistemu EudraVigilance ter (c) novo izjavo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in usposobljene osebe za farmakovigilanco v zvezi z njuno razpoložljivostjo in načinom obveščanja o neželenih učinkih, ki jo podpišeta nova usposobljena oseba za farmakovigilanco in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter ki vključuje kakršne koli druge posledične spremembe, kot je sprememba organizacijske sheme.

Kadar usposobljena oseba za farmakovigilanco in/ali kontaktni podatki usposobljene osebe za farmakovigilanco niso navedeni v podrobnem opisu sistema farmakovigilance ali ta ne obstaja, predložitev revidirane različice podrobnega opisa sistema farmakovigilance ni potrebna, treba pa je zagotoviti obrazec vloge.

2. Sklic za vlogo/postopek in zdravilo, v katerem so bile sprejete spremembe.

Opomba: C.I.9 zajema spremembe obstoječega sistema farmakovigilance (1) za zdravila za uporabo v veterinarski medicini in (2) za zdravila za uporabo v humani medicini, za katera še ni uvedena glavna dokumentacija sistema farmakovigilance.

Opomba v zvezi s točko (a): Po vzpostavitvi zbirke podatkov iz člena 57 se lahko spremembe usposobljene osebe za farmakovigilanco, vključno s kontaktnimi podatki (številka telefona in telefaksa, poštni naslov in elektronski naslov), posodobijo samo prek zbirke podatkov iz člena 57 (pri čemer ni potrebna zahteva za http://europa.eu/epso/doc/epso_planning_en.pdf spremembo). Kadar imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izkoristi možnost posodobitve teh informacij prek zbirke podatkov iz člena 57, mora v dovoljenju za promet z zdravilom navesti, da so posodobljene informacije navedene v zbirki podatkov.

Opomba v zvezi s točko (d): Zaradi ocene podrobnega opisa sistema farmakovigilance, predloženega kot del nove vloge za dovoljenje za promet z zdravilom/razširitve/spremembe, lahko v tem podrobnem opisu sistema farmakovigilance pride do sprememb na zahtevo pristojnega nacionalnega organa/Evropske agencije za zdravila. V tem primeru je mogoče iste spremembe v podrobnem opisu sistema farmakovigilance uvesti v drugih dovoljenjih za promet z zdravili istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom s predložitvijo (združene) spremembe tipa IA_{IN}.

C.I.10 Sprememba pogostosti in/ali datuma predložitve redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila za uporabo v humani medicini	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA _{IN}

Pogoji

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini / Koordinacijska skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) / pristojni nacionalni organ so dali soglasje k spremembi pogostosti in/ali datumu predložitve redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila.

Dokumentacija

- Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na soglasje pristojnega organa (v primeru dovoljenj za promet, izdanih po centraliziranem postopku, je to Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini).
- Revidirana pogostost in/ali datum predložitve redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila. (Za zdravila, odobrena po centraliziranem postopku, je treba zagotoviti vse priloge, vključno z revidirano Prilogo II.)

Opomba: Ta sprememba se uporablja samo, če je cikel za redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila v dovoljenju za promet določen drugače kot s sklicem na seznam referenčnih datumov Unije in kadar se zahteva predložitev redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila.

C.I.11 Uvedba ali spremembe obveznosti in pogojev za dovoljenje za promet, vključno z načrtom obvladovanja tveganja	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Uveljavitev besedila, ki ga je odobril pristojni organ	1	1, 2	IA _{IN}
(b) Uveljavitev sprememb, ki jih je treba dodatno utemeljiti z novimi dodatnimi podatki, ki jih predloži imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, kadar je potrebna obsežna ocena pristojnega organa (*)			II

Pogoji

- Sprememba uvaja ukrepe, ki jih je zahteval organ, in ne zahteva predložitve dodatnih informacij in/ali dodatne ocene.

Dokumentacija

- Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na zadevni sklep pristojnega organa.
- Posodobitev ustreznih oddelkov dokumentacije.

Opomba: Ta sprememba zajema okoliščine, v katerih se edina uvedena sprememba nanaša na pogoje in/ali obveznosti za dovoljenje za promet, vključno z načrtom obvladovanja tveganja, in pogoje in/ali obveznosti za dovoljenje za promet v izrednih okoliščinah in za pogojno dovoljenje za promet.

(*) Pri uvedbi načrta obvladovanja tveganja, ki ga zahteva pristojni organ, je vedno potrebna obsežna ocena.

C.I.12 Vključitev ali črtanje črnega simbola in obrazložitev za zdravila na seznamu zdravil, ki jih je treba dodatno spremljati	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA _{IN}

Pogoji

- Zdravilo se vključi ali črta na seznamu zdravil, ki jih je treba dodatno spremljati (kakor je primerno).

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: sklic na seznam zdravil, ki jih je treba dodatno spremljati.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

Opomba: Ta sprememba zajema okoliščine, v katerih se vključitev ali črtanje črnega simbola in obrazložitev ne izvaja kot del drugega regulativnega postopka (npr. postopka za podaljšanje ali spremembo, ki vpliva na podatke o zdravilu).

C.I.13 Druge spremembe, ki niso posebej zajete drugje v tej prilogi in vključujejo predložitev študij pristojnemu organu (*)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

Opomba: Ta sprememba zajema spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo, če ocena predloženih podatkov s strani pristojnega organa vodi do spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja ali navodil za uporabo.

Vključitev izjave o skladnosti iz člena 28(3) Uredbe (ES) št. 1901/2006 je prav tako zajeta v tej spremembi (pod pogojem, da so izpolnjene zahteve v skladu z Uredbo (ES) št. 1901/2006).

(*) Ta sprememba se ne uporablja za spremembe, ki se lahko v skladu s katerim koli drugim delom te priloge štejejo za samodejno spremembo tipa IB.

C.II ZDRAVILO ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI – POSEBNE SPREMEMBE

C.II.1 Spremembe, ki se nanašajo na spremembo ali dodatek ciljnih vrst, ki niso namenjene proizvodnji hrane	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
C.II.2 Črtanje ciljnih vrst, ki so ali niso namenjene proizvodnji hrane	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Črtanje zaradi varnosti			II
(b) Črtanje, ki ni posledica varnosti		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Utemeljitev črtanja ciljnih vrst.
2. Revidirani podatki o zdravilu.

C.II.3 Spremembe karence za zdravilo za uporabo v veterinarski medicini	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
C.II.4 Spremembe, ki se nanašajo na nadomestitev ali dodatek serotipa, seva, antigena ali kombinacije serotipov, sevov ali antigenov za veterinarsko cepivo proti aviarni influenci, slinavki in parkljevki ali boleznim modrikastega jezika	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
C.II.5 Spremembe, ki se nanašajo na nadomestitev seva za veterinarsko cepivo proti influenci konj	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

C.II.6 Spremembe označevanja ali navodil za uporabo, ki niso povezane s povzetkom glavnih značilnosti zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Upravni podatki o zastopniku imetnika		1	IA _{IN}
(b) Druge spremembe		1	IB

Dokumentacija

1. Revidirani podatki o zdravilu.

C.II.7 Uvedba novega sistema farmakovigilance	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Ki ga ustrezni pristojni nacionalni organ/Evropska agencija za zdravila ni ocenila za drugo zdravilo istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom			II
(b) Ki ga je ustrezni pristojni nacionalni organ/Evropska agencija za zdravila ocenila za drugo zdravilo istega imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (*)		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Nov podroben opis sistema farmakovigilance.
2. Sklic na aplikacijo/postopek in zdravilo, pri katerem je bil predhodno ocenjen podroben opis sistema farmakovigilance

(*) Opomba: Ta sprememba zajema okoliščine, v katerih je treba uporabnost že ocenjenega sistema farmakovigilance oceniti za nova zadevna dovoljenja za promet z zdravili (npr. ob prenosu dovoljenja za promet z zdravilom).

C.II.8 Sprememba pogostosti in/ali datuma predložitve redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA _{IN}

Pogoji

1. Pristojni organ je dal soglasje k spremembi pogostosti in/ali datumu predložitve redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila.

Dokumentacija

1. Priloga k spremnemu dopisu vloge za spremembo: zadevni sklep pristojnega organa.

D. GLAVNA DOKUMENTACIJA O PLAZMI (PMF)/GLAVNA DOKUMENTACIJA O ANTIGENU CEPIVA (VAMF)

D.1 Sprememba imena in/ali naslova imetnika certifikata VAMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA _{IN}

Pogoji

1. Imetnik certifikata VAMF mora ostati ista pravna oseba.

Dokumentacija

1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime ali naslov.

D.2 Sprememba imena in/ali naslova imetnika certifikata PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA _{IN}

Pogoji

1. Imetnik certifikata PMF mora ostati ista pravna oseba.

Dokumentacija

1. Uradni dokument ustreznega uradnega organa (npr. gospodarske zbornice), v katerem je navedeno novo ime ali naslov.

D.3 Sprememba ali prenos trenutnega imetnika certifikata PMF na novega imetnika certifikata PMF, tj. na drugo pravno osebo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2, 3, 4, 5, 6	IA _{IN}

Dokumentacija

1. Dokument, ki vključuje identifikacijo (ime in naslov) trenutnega imetnika PMF (prenosnika) in identifikacijo (ime in naslov) osebe, ki se ji prenos odobri (prevzemnik), skupaj s predlaganim datumom izvedbe, ki ga podpišeta obe družbi.
2. Izvod strani najnovejšega certifikata PMF „Certifikat skladnosti glavne dokumentacije o plazmi (PMF) Evropske agencije za zdravila z zakonodajo Skupnosti“.
3. Dokazilo o ustanovitvi novega imetnika (izvleček iz trgovinskega registra in njegov angleški prevod), ki ga podpišeta obe družbi.
4. Potrditev prenosa celotne dokumentacije PMF od prvotnega certificiranja PMF na prevzemnika, ki jo podpišeta obe družbi.
5. Pisno pooblastilo, ki vključuje kontaktne podatke o osebi, odgovorni za sporočanje med pristojnim organom in imetnikom PMF, ki ga podpiše prevzemnik.
6. Pisna zaveza k izpolnitvi vseh (morebitnih) odprtih in preostalih obveznosti, ki jo podpiše prevzemnik.

D.4 Sprememba imena in/ali naslova transfuzijske ustanove, vključno s centri za zbiranje krvi/plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1, 2, 3	IA

Pogoji

1. Transfuzijska ustanova mora ostati ista pravna oseba.
2. Sprememba mora biti administrativna (npr. združitev, prevzem); sprememba imena transfuzijske ustanove/centra za zbiranje, ob upoštevanju, da mora transfuzijska ustanova ostati ista.

Dokumentacija

1. Podpisana izjava, da sprememba ne vključuje spremembe sistema kakovosti znotraj transfuzijske ustanove.
2. Podpisana izjava, da se seznam centrov za zbiranje ne spremeni.
3. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.5 Nadomestitev ali dodatek centra za zbiranje krvi/plazme znotraj transfuzijske ustanove, ki je že vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2, 3	IB

Dokumentacija

1. Epidemiološki podatki za virusne označevalce, ki se nanašajo na center za zbiranje krvi/plazme za zadnja tri leta. Izjava, da bodo epidemiološki podatki zagotovljeni ob naslednjih letnih posodobitvah, če gre za nove centre ali če podatki še niso na voljo.
2. Izjava, da center deluje v enakih pogojih kot drugi centri znotraj transfuzijske ustanove, kot je določeno v standardni pogodbi med transfuzijsko ustanovo in imetnikom PMF.
3. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.6 Črtanje ali sprememba statusa (delovanja/nedelovanja) ustanov/centrov za zbiranje krvi/plazme ali preskušanje darovane krvi in zbirov plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1, 2	1	IA

Pogoji

1. Razlog za črtanje ali spremembo statusa ne sme biti povezan z vprašanjem dobre proizvodne prakse.
2. Ustanove/centri morajo biti v skladu z zakonodajo v zvezi z inšpekcijskimi pregledi v primeru spremembe statusa nedelovanja v status delovanja.

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.7 Dodatek nove transfuzijske ustanove za zbiranje krvi/plazme, ki ni vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.8 Nadomestitev ali dodatek transfuzijskega centra za preskušanje darovane krvi in/ali zbirov plazme znotraj ustanove, ki je že vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Izjava, da se preskušanje izvaja v skladu z enakimi standardnimi postopki delovanja in/ali metodami preskušanja, kot so že bili sprejeti.
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.9 Dodatek nove transfuzijske ustanove za preskušanje darovane krvi in/ali zbirov plazme, ki ni vključena v PMF	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.10 Nadomestitev ali dodatek nove transfuzijske ustanove ali centrov za shranjevanje plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1, 2	IB

Dokumentacija

1. Izjava, da center za shranjevanje deluje v skladu z istimi standardnimi postopki delovanja kot že sprejete ustanove.
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.11 Črtanje transfuzijske ustanove ali centrov za shranjevanje plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA

Pogoji

1. Razlog za črtanje ne sme biti povezan z vprašanjem dobre proizvodne prakse.

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.12 Nadomestitev ali dodatek organizacije, ki se ukvarja s prevozom plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1	IB

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s seznamom vseh transfuzijskih ustanov, ki uporabljajo to organizacijo za prevoz, povzetkom sistema za zagotavljanje, da se prevoz izvaja pod ustreznimi pogoji (čas, temperatura in skladnost z dobro proizvodno prakso), in potrditvijo, da so pogoji prevoza validirani.

D.13 Črtanje organizacije, ki se ukvarja s prevozom plazme	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA

Pogoji

1. Razlog za črtanje ne sme biti povezan z vprašanji dobre proizvodne prakse.

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF.

D.14 Dodatek opreme z oznako CE za preskušanje posamezne darovane krvi kot nove opreme za preskušanje ali kot nadomestila za obstoječo opremo za preskušanje	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1, 2	IA

Pogoji

1. Nova oprema za preskušanje ima oznako CE.

Dokumentacija

1. Seznam mest preskušanja, na katerih se oprema uporablja.
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s posodobljenimi podatki o preskušanju, kot je določeno v „Smernicah o zahtevah v zvezi z znanstvenimi podatki za PMF“.

D.15 Dodatek opreme brez oznake CE za preskušanje posamezne darovane krvi kot nove opreme za preskušanje ali kot nadomestila za obstoječo opremo za preskušanje	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Nova oprema za preskušanje še ni bila odobrena v PMF za noben transfuzijski center za preskušanje darovane krvi			II
(b) Nova oprema za preskušanje je bila odobrena v PMF za druge transfuzijske centre za preskušanje darovane krvi		1, 2	IA

Dokumentacija

1. Seznam centrov za preskušanje, v katerih se oprema trenutno uporablja, in seznam centrov za preskušanje, v katerih se bo oprema uporabljala.
2. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s posodobljenimi podatki o preskušanju, kot je določeno v „Smernicah o zahtevah v zvezi z znanstvenimi podatki za PMF“.

D.16 Sprememba opreme/metode za preskušanje zbirov plazme (preskušanje protiteles, antigenov ali nukleinskih kislin)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.17 Uvedba ali razširitev postopka zadrževanja plazme pred sproščanjem	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
	1	1	IA

Pogoji

1. Postopek zadrževanja plazme pred sproščanjem je strožji postopek (npr. sproščanje je mogoče le po ponovnem preskušanju darovalcev).

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF, vključno z utemeljitvijo uvedbe ali razširitve obdobja zadrževanja plazme pred sproščanjem, seznamom mest, na katerih se izvaja zadrževanje plazme pred sproščanjem, in drevesom odločanja z novimi pogoji v primeru sprememb postopka.

D.18 Ukinitvev ali skrajšanje obdobja zadrževanja plazme pred sproščanjem	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1	IB

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF.

D.19 Nadomestitev ali dodatek vsebnikov za kri (npr. vrečk, stekleničk)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Novi vsebniki za kri imajo oznako CE	1, 2	1	IA
(b) Novi vsebniki za kri nimajo oznake CE			II

Pogoji

1. Vsebnik ima oznako CE.
2. Merila kakovosti za kri v vsebniku ostanejo nespremenjena.

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno z imenom vsebnika, proizvajalcem, specifikacijo antikoagulantne raztopine, potrditvijo oznake CE in imeni transfuzijskih ustanov, v katerih se vsebnik uporablja.

D.20 Sprememba shranjevanja/prevoza	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
(a) Pogoji shranjevanja in/ali prevoza	1	1	IA
(b) Najdaljši čas shranjevanja plazme	1, 2	1	IA

Pogoji

1. Sprememba mora prispevati k strožjim pogojem in biti v skladu z zahtevami Evropske farmakopeje v zvezi s frakcioniranjem človeške plazme.
2. Najdaljši čas shranjevanja je krajši kot prej.

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF in priloge k dokumentaciji PMF, vključno s podrobnim opisom novih pogojev, potrditvijo validacije pogojev shranjevanja/prevoza in imeni transfuzijskih ustanov, v katerih pride do spremembe (če je potrebno).

D.21 Uvedba preskušanja virusnih označevalcev, kadar bo ta uvedba znatno vplivala na oceno tveganja za virusno okužbo	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II
D.22 Sprememba priprave zbirov plazme (npr. metoda proizvodnje, velikost zbirov plazme, shranjevanje vzorcev zbirov plazme)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
		1	IB

Dokumentacija

1. Posodobljeni ustrezni oddelki dokumentacije PMF.

D.23 Sprememba ukrepov, ki se sprejmejo, če se naknadno ugotovi, da bi bilo treba darovano kri izključiti iz obdelave (postopek naknadnega pregleda)	Pogoji, ki jih je treba izpolniti	Dokumentacija, ki jo je treba predložiti	Vrsta postopka
			II

EUR-Lex (<http://new.eur-lex.europa.eu>) nudi neposreden in brezplačen dostop do prava Evropske unije. To spletišče omogoča pregled *Uradnega lista Evropske unije*, zajema pa tudi pogodbe, zakonodajo, sodno prakso in pripravljalne akte za zakonodajo.

Več informacij o Evropski uniji najdete na spletišču <http://europa.eu>.



Urad za publikacije Evropske unije
2985 Luxembourg
LUKSEMBURG

SL