



Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv
Institute for State Control of Veterinary Biologicals and Medicaments
Hudcova 56a, Brno-Medlánky
Postal Code: 621 00, Czech Republic

ÚSKVBL/REG - 4/2008

Pokyn Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv

**Upřesňující informace ke změnám registrace veterinárních léčivých
přípravků**

(a doplňující výklad k rozšíření registrace)

Datum vydání: 5.12.2008

Platnost od: 15.12. 2008

Zrušuje a nahrazuje: Pokyn ÚSKVBL/REG - 2/2007

OBSAH

1. Úvod
2. Cíl a rozsah
3. Odkazy a související dokumenty
4. Klasifikace změn v registraci
5. Změny v označení na obalu nebo v příbalové informaci
6. Formální úprava textů SPC, příbalové informace a textů na vnějších a vnitřních obalech
7. Rozšíření registrace
8. Změna souhrnu údajů o přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání
9. Změny registrace v rámci postupu vzájemného uznávání členskými státy ES (MRP)
10. Podrobnosti podávání žádosti

Příloha - Požadavky na dokumentaci předkládanou s oznámením změn registrace typu IA a ohlášením změn registrace typu IB

1. Úvod:

Podle § 35 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, je držitel rozhodnutí o registraci povinen před provedením každé změny registrace požádat Ústav pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv (dále jen ÚSKVBL) o její schválení, popřípadě ji oznámit nebo ohlásit. Za změnu registrace se považuje jakákoli změna obsahu údajů a dokumentace oproti jejímu stavu v okamžiku vydání rozhodnutí o registraci nebo schválení poslední změny registrace.

Tento pokyn je aktualizací předchozího pokynu ÚSKVBL/REG – 2/2007, bezprostředně navazuje na aktualizovaný formulář žádosti o schválení změny typu II/ oznámení změny typu IA a ohlášení změny typu IB (viz pokyn ÚSKVBL/REG 3/2008). Ve svých principech vychází z pokynů pro žadatele vydaných Evropskou komisí a použítá pravidla klasifikace změn v registraci a požadavky na příslušnou dokumentaci jsou v souladu s ustanoveními nařízení Komise (ES) č. 1084/2003.

2. Cíl a rozsah:

Pokyn je určen držitelům rozhodnutí o registraci, vychází ze zkušeností s praktickým uplatňováním zákona a podzákoných pravidel v ČR při vyřizování změn v registraci a jeho hlavním cílem je usnadnění podávání žádostí o schválení změny typu II/ oznámení změny typu IA a ohlášení změny typu IB a to jednoznačným stanovením požadavků na předkládanou dokumentaci a vymezením jednotlivých typů změn. Správnost podávaných žádostí/oznámení a kvalita předkládaných doprovodných dokumentů je odpovědností žadatele/držitele registrace a je rozhodující pro zdárný průběh následného hodnotícího procesu jak v rámci vnitrostátních postupů tak i postupů vzájemného uznávání členskými státy ES..

3. Odkazy a související dokumenty

Zákon č. 378/2007 Sb.

Vyhláška č. 228/2008 Sb.

Směrnice 2001/82/ES, ve znění směrnice 2004/28/ES

Nařízení Komise (ES) č. 1084/2003

Pokyny pro žadatele Evropské komise:

NTA - Volume 6A- Chapter 5 http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-6/a/vol6a_chap5_2004-01-02.pdf

NTA Volume 6C.- Guideline on dossier requirements for Type IA and Type IB notifications - http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/var_type_1a1b_guideline_06-2006.doc

NTA Guideline on the categorisation of New Applications (NA) versus Variations Applications (V) - http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol6_en.htm

Pokyny koordinační skupiny CMDv:

BPG for Type IA Variations CMD(v)/BPG/004

BPG for Type IB Variations CMD(v)/ BPG/005
BPG for Type II Variations CMD(v)/ BPG/006 – <http://www.hma.eu/163.html>

4. Klasifikace změn v registraci

Rozlišení změn v registraci na změny typu IA, IB a změny typu II a způsob jejich vyřizování jsou dány ustanoveními zákona o léčivech č. 378/2007 Sb. a vyhlášky č. 228/2008 Sb. Klasifikace změn v registraci je v souladu s nařízením Komise (ES) č. 1084/2003 a v České republice se aplikuje i na změny registrace vyřizované vnitrostátním postupem. Tento požadavek je zakotven v § 35, odst. 2 zákona č. 378/2007 Sb., který stanoví, že „prováděcí právní předpis dále vymezí změny registrace, které mají administrativní povahu, nevyžadují odborné posouzení a Ústavu nebo Veterinárnímu ústavu se pouze oznamují, a to tak, aby vymezení změn odpovídalo klasifikaci stanovené přímo použitelným předpisem Společenství pro posuzování změn registrace v rámci postupu vzájemného uznávání“ (Ustanovení § 35 odst. 2 se vztahuje na oznámení změny typu IA. Adekvátně se na ohlášení změny typu IB vztahuje odst. 3 téhož paragrafu).

V souladu s právními předpisy Společenství klasifikuje zákon č. 378/2007 Sb. změny registrace do tří typů:

Typ IA a IB. Seznam těchto změn obsahuje příloha č. 7 vyhlášky č. 228/2008 Sb. (příloha č.1 nařízení Komise (ES) 1084/2003). Pro změny typu IA, které mají převážně administrativní povahu a nevyžadují odborné posouzení je zavedena 14ti denní oznamovací procedura a pro změny typu IB, které mají rovněž převážně administrativní povahu, avšak vyžadují odborné posouzení, 30ti denní ohlašovací procedura.

Typ II. Jakékoliv změny v registraci, které nejsou uvedeny v seznamu změn typu IA/IB a které nemají povahu rozšíření registrace jsou klasifikovány jako změny typu II. Zákon č. 378/2007 Sb. ustanovuje 90ti denní lhůtu pro vyřízení těchto změn s tím, že v případě potřeby lze řízení přerušit. Pro další postup se aplikují podmínky pro registrační řízení obdobně.

"Neodkladné bezpečnostní omezení". Prozatímní změna informací o přípravku nutná v důsledku nových informací ovlivňujících bezpečné používání léčivého přípravku a týkající se zejména jedné nebo více následujících částí souhrnu údajů o přípravku: indikací, dávkování, kontraindikací, upozornění, cílových druhů zvířat a ochranných lhůt. Neodkladné bezpečnostní omezení může být iniciováno jak ze strany držitele, tak ze strany příslušného orgánu (ÚSKVBL).

Povinností držitele rozhodnutí o registraci je přijímat neodkladná bezpečnostní omezení v případě rizika pro veřejné zdraví nebo zdraví zvířat. Držitel rozhodnutí o registraci musí o záměru přijmout neodkladné bezpečnostní omezení neprodleně a prokazatelným způsobem informovat ÚSKVBL. Neobdrží-li držitel do 24 hodin od doručení této informace na ÚSKVBL nesouhlasné stanovisko k navrženým omezením, mohou být neodkladná bezpečnostní omezení provedena. Odpovídající žádost o schválení změny typu II zohledňující neodkladné bezpečnostní omezení musí být předložena na ÚSKVBL nejpozději do 15 dnů od zahájení neodkladných bezpečnostních omezení.

ÚSKVBL může držiteli rozhodnutí o registraci přijetí prozatímních neodkladných bezpečnostních omezení nařídit. V takovém případě je držitel povinen tato omezení ihned provést a podat nejpozději do 15 dnů na ÚSKVBL žádost o schválení změny registrace.

5. Změny v označení na obalu nebo v příbalové informaci

Do této kategorie se řadí všechny navrhované změny v označení na obalu léčivého přípravku nebo změny v příbalové informaci, které se neprojeví v souhrnu údajů o přípravku. Tyto změny tvoří samostatnou kategorii, která nespadá do rozsahu nařízení Komise (ES) č. 1084/2003 a tudíž nejsou klasifikovány ani

jako změny typu IA/IB ani změny typu II. Podle zákona č. 378/2007 Sb. musí držitel registrace takovou změnu oznámit formou žádosti o změnu registrace na ÚSKVBL a zákon ustanovuje 90ti denní proceduru pro vyřízení uvedené změny. Použije se formulář žádosti o schválení změny typu II/oznámení změny IA a ohlášení změny typu /IB (viz pokyn ÚSKVBL/REG 3/2008). V žádosti se uvede kromě popisu změny její odůvodnění a předloží se návrhy označení na obalu nebo příbalové informace. S podáním žádosti držitel zaplatí pouze správní poplatek jako za změnu v registraci podle pokynu ÚSKVBL/UST – 1/2006 (případně jeho aktualizované verze nebo příslušné vyhlášky po nabytí její účinnosti) bez úhrady nákladů za odborné úkony.

6. Formální úprava textů SPC, příbalové informace a textů na vnějších a vnitřních obalech

Požadavky na přípravu textů SPC, příbalové informace a textů na vnější a vnitřní obaly jsou stanoveny v pokynu ÚSKVBL/REG-2/2006, který odpovídá legislativě platné v České republice a vychází z pokynů pro žadatele Evropské komise (Guideline on Summary of Product Characteristics SPC – Pharmaceuticals for veterinary medicinal products - rev 2-07/2006, volume 6C: Regulatory Guidelines; Guideline on Summary of Product Characteristics SPC – Immunologicals for veterinary medicinal products – rev 3–06/2007, volume 6C: Regulatory Guidelines; Guideline on the Packaging Information of Veterinary Medicinal Products Authorised by the Community. (Veterinary Pharmaceutical Committee, January 2008).

Obecně platí, že jakákoliv změna v SPC, která není zařazena do seznamu změn typu IA/IB nebo není klasifikována jako tzv. rozšíření registrace, je považována za změnu typu II.

Formální úpravy SPC za účelem aktualizace šablony SPC, případně příbalové informace a textů na obaly nebo formální úpravy znění textu, tak aby bylo dosaženo souladu s aktuálními požadavky, budou kontrolovány automaticky pouze v rámci řízení o prodloužení registrace a změny registrace typu II, které se promítají do SPC. V případě řízení týkající se změny registrace typu II, která se nepromítá do SPC, bude revize prováděna pouze na základě žádosti držitele. Revize textů v případě změn registrace typu IA a IB se při tomto typu změny neprovádí, ale provede se pouze aktualizace příslušného změnou dotčeného bodu.

Revize aktualizovaných textů bude prováděna vždy na základě předloženého návrhu k revizi s jasně vyznačenými změnami.

Pokud držitel rozhodnutí o registraci požaduje provedení formální úpravy stávajících textů v době, kdy neprobíhá žádné řízení o změně registrace typu II nebo prodloužení platnosti registrace, do kterých by bylo možné dané úpravy zahrnout, je nutno podat žádost o schválení změny typu II.

7. Rozšíření registrace

V § 8, odst. 9 vyhlášky č. 228/2008 Sb. (příloha II nařízení Komise (ES) č. 1084/2003) jsou vymezeny případy, kdy není možné provést změnu registrace, ale je nutno podat žádost o novou registraci formou rozšíření registrace („extension“). Jedná se o následující případy, kdy se mění významně povaha, vlastnosti nebo způsob použití přípravku:

1. Změny týkající se účinné látky či účinných látek:

- i) nahrazení účinné látky či účinných látek odlišnou solí/komplexem esterů/derivátem (se stejnou léčivou složkou);
- ii) nahrazení účinné látky odlišným isomerem, odlišnou směsí isomerů, nahrazení směsi izolovaným isomerem (např. racemát jedním enantiomerem);

Pokyn - Upřesňující informace ke změnám registrace veterinárních léčivých přípravků (a doplňující výklad k rozšíření registrace)	ÚSKVBL/REG/ Stránka 6 z 37
--	-------------------------------

- iii) nahrazení biologické látky nebo biotechnologického produktu jinou mírně odlišnou molekulovou strukturou. Modifikace vektoru použitého při výrobě antigenu nebo zdroje surovin, včetně nové buněčné banky základních buněk z jiného zdroje;
- iv) nový ligand nebo mechanismus včlenění u radiofarmak;

2. Změny týkající se síly, lékové formy a cesty podání:

- i) změna biologické dostupnosti,
- ii) změna farmakokinetiky, např. změna rychlosti uvolňování,
- iii) změna nebo přidání nové síly/účinnosti,
- iv) změna nebo přidání nové lékové formy,
- v) změna nebo přidání nové cesty podání.

3. Další změny zvláštní pro veterinární léčivé přípravky podávané zvířatům, od kterých jsou získávány potraviny určené k výživě člověka: změna nebo přidání cílových druhů zvířat.

Podle platné vyhlášky č. 228/2008 Sb. je zkrácení ochranné lhůty uvedeno v seznamu případů rozšíření registrace, což není v souladu s nařízením Komise (ES) č. 1084/2003, které zkrácení ochranné lhůty klasifikuje jako změnu typu II.

Podle právní síly předpisů je nutno tedy respektovat nařízení Komise (ES) č. 1084/2003. Pro zkrácení ochranné lhůty se tak předkládá žádost o schválení změny typu II.

Evropská komise vydala pokyn pro rozlišování změn, které vyžadují předložení žádosti o novou registraci a které lze předložit jako žádost o změnu registrace (Guideline on the categorisation of New Applications (NA) versus Variations Applications (V) - October 2003). Tento pokyn platí podle ustanovení zákona o léčivech i pro žádosti předkládané ÚSKVBL a s ohledem na harmonizaci postupů v rámci EU je nutné jej při přípravě žádostí zohlednit.

8. Změna souhrnu údajů o přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání

Pod číslem 46 je v příloze č. 7 vyhlášky č. 228/2008 Sb. ve výčtu změn typu IA/IB uveden případ změny souhrnu údajů o přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání podle čl. 34 směrnice 2001/82/ES, ve znění směrnice 2004/28/ES. Po vydání rozhodnutí Komise příslušný orgán členského státu (v případě ČR ÚSKVBL) vydá do 30 dní rozhodnutí, kterým udělí nebo zruší registraci nebo provede změny nezbytné pro dosažení souladu s rozhodnutím Komise. Ve svém rozhodnutí se na rozhodnutí Komise odkáže. Po obdržení rozhodnutí držitel registrace provede v zákonem stanovené době, popř. kratší, veškeré změny registrace nezbytné pro dosažení souladu s rozhodnutím.

Uvedená změna se klasifikuje jako změna typu IB. Ohlášení změny podává držitel rozhodnutí o registraci spolu s dokladem o zaplacení správního poplatku a úhrady nákladů.

9. Změny registrace v rámci postupu vzájemného uznávání členských států ES (MRP)

Pro postupy vyřizování žádostí v rámci MRP vydává pokyny veterinární koordinační skupina Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (vet) (CMDv) , které jsou dostupné na adrese <http://www.hma.eu/163.html>

Pokyn - Upřesňující informace ke změnám registrace veterinárních léčivých přípravků (a doplňující výklad k rozšíření registrace)	ÚSKVBL/REG/ Stránka 7 z 37
--	-------------------------------

Postup pro změny typu IA je popsán v Best Practice Guide for Type IA variations CMD(v) BPG/004 na adrese http://www.hma.eu/uploads/media/CMDV_BGP-004.pdf, pro změny typu IB v Best Practice Guide for Type IB variations CMD(v) BPG/005 na adrese http://www.hma.eu/uploads/media/EMEA_CMDV_115405_2006.pdf a pro změny typu II v Best Practice Guide for Type II variations CMD(v) BPG/006 na adrese http://www.hma.eu/uploads/media/EMEA_CMDV-115377_2006.pdf.

Postupy při vyřizování změn v registraci v rámci MRP jsou rovněž dostupné v Pokynech pro žadatele Evropské komise v díle A, kapitole 5 – „Variations“ na adrese http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-6/a/vol6a_chap5_2004-01-02.pdf.

10. Podrobnosti podávání žádosti

Žádost o změnu registrace podává držitel rozhodnutí o registraci na formuláři ÚSKVBL/REG-3/2008 „Žádost o schválení změny typu II / oznámení změny typu IA a ohlášení změny typu IB“. Žádost o změnu lze podat pouze pro přípravky již zaregistrované. Je možné využít také formulář v angličtině vydaný Evropskou komisí, který je dostupný na adrese <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev6.htm> Při podání žádosti o změnu v registraci je nutné zaplatit správní poplatek a úhradu nákladů postupem podle pokynu ÚSKVBL/UST – 1/2006 (případně jeho aktualizované verze nebo příslušné vyhlášky po nabytí její účinnosti).

V rámci jedné žádosti lze předložit jen jednu změnu registrace přípravku, s výjimkou případů, kdy jsou touto změnou bezprostředně vyvolány další změny, tzv. změny navazující. **Navazující změny jsou takové, které jsou nevyhnutelným a přímým důsledkem hlavní změny. Pouze v takových případech lze uvést více změn na jednom formuláři.** Navazující změnou k oznámení změny typu IA může být pouze další oznámení změny typu IA, navazující změnou k ohlášení změny typu IB může být buď další ohlášení změny typu IB nebo oznámení změny typu IA. Jakékoliv jiné navazující změny tedy nebudou akceptovány; takové změny musí být předkládány v rámci postupu pro změny typu II.

Změny, ke kterým dochází ve stejnou dobu, ale s hlavní změnou přímo nesouvisejí, jsou změny paralelní a je nutné pro ně předložit oddělené žádosti. Příklady navazujících a paralelních změn jsou uvedeny níže.

Aby mohla být žádost o změnu v registraci na ÚSKVBL přijata k hodnocení, **je nutné vyplnit všechny požadované údaje na formuláři „Žádost o schválení změny typu II/oznámení změny typu IA a ohlášení změny typu IB“.** V žádosti se uvádí stávající údaje o přípravku tak, jak byly schváleny v registračním řízení nebo případně v předchozích řízeních o změnách v registraci nebo prodloužení registrace. Teprve v tabulce „stávající“ a „navrhované“, která je součástí formuláře žádosti, se uvede navrhovaný nový údaj (viz níže). Poměrně častým jevem, který může být důvodem nezvalidování žádosti, je situace, kdy jsou v žádosti uváděny již nové navrhované údaje o přípravku, jejichž schválení je předmětem podávané žádosti o změnu registrace.

V odstavci „Stručná charakteristika změny“ formuláře žadatel stručně vyplní, o jakou změnu se jedná. Uvede se např. „Přidání zkoušky na těžké kovy do specifikace léčivé látky“, „Přidání XY jako nového místa sekundárního balení“. Nikoli tedy pouhé obecné vyjádření „změna specifikace léčivé látky“. V případě, že změna vede k další, navazující změně, uvedou se v tomto odstavci obě změny včetně vysvětlení jejich návaznosti. Např. „Přidání XY jako nového místa výroby přípravku. Změna velikosti šarže konečného přípravku“

V odstavci “Odůvodnění změny a navazujících změn“ žadatel vysvětlí příčinu, proč ke změně dochází, a pokud změna vede k navazující změně, vysvětlí souvislost mezi oběma změnami. Např. „Přidání nového místa výroby z důvodu zvýšených požadavků trhu. Vzhledem k tomu, že místo výroby XY disponuje jinou kapacitou výrobního zařízení, ohlašujeme zároveň změnu velikosti šarže konečného přípravku“. Zdůvodnění změn typu „rozhodnutí výrobce“ nebo „vylepšení produktu“ nebudou akceptována.

Součástí formuláře je tabulka stávající“ a „navrhované“, rozlišující stávající schválené znění a navrhované znění změny. **Uvedení konkrétních údajů o navrhované změně na tomto místě formuláře (v případě delšího textu formou přílohy) je nezbytným předpokladem pro přijetí změny.** Údaje typu „viz příložená dokumentace“ nebudou akceptovány. Výjimkou je případ, kdy údaje podléhající změně nejsou žadateli známy, protože se jedná o důvěrné informace uvedené pouze v “Restricted Part“ ASMF a známé jen výrobcí léčivé látky a ÚSKVBL. V tomto případě je třeba tuto skutečnost na formuláři žádosti jasně uvést, aby žádost mohla být předána k odbornému posouzení. Změny týkající se „Applicant’s Part“ ASMF podléhají samozřejmě běžnému postupu.

V odstavci „další žádosti“ se stručně uvede přehled změn, které jsou k danému přípravku podávány současně jako změny paralelní, dále změny nebo prodloužení registrace, které jsou na ÚSKVBL v době podání žádosti v řízení.

Součástí formuláře je rovněž prohlášení žadatele, kterému je třeba věnovat zvýšenou pozornost. Odpovědnost držitele registračního rozhodnutí za pravdivost údajů uvedených v žádosti i dokumentaci vyplývá z právního řádu ČR (zákon č. 344/2007 Sb., kterým se mění zákon č. 200/1990 Sb. o přestupcích, ve znění pozdějších předpisů).

V případě změny typu IA a IB je nutné k formuláři žádosti přiložit příslušnou tabulku z tohoto pokynu, týkající se pouze dané změny. Pokud je žádáno také o změny navazující, je nutno příslušnou tabulku předložit pro všechny požadované změny. **V tabulce žadatel závazně vyznačí, které podmínky jsou splněny a která dokumentace je předložena. Bez úplného vyznačení těchto údajů nebude žádost akceptována.**

Příklad - tabulka pro změnu registrace typu IA č. 1

1	Změna názvu a/nebo adresy držitele rozhodnutí o registraci	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1	IA
Podmínky				
<input checked="" type="checkbox"/>	1. Držitel rozhodnutí o registraci musí zůstat stejnou právnickou osobou.			
Dokumentace				
<input checked="" type="checkbox"/>	1. Doklad příslušného úřadu (např. Výpis z obchodního rejstříku nebo jiné zákonem upravené evidence), ve kterém je uvedeno nové jméno nebo nová adresa.			

Jestliže dochází k více změnám současně, je nezbytné, aby pro ně držitel rozhodnutí o registraci podal žádost ve stejnou dobu. Vztah mezi těmito změnami musí být přitom jasně uveden. Jestliže je léčivý přípravek registrován prostřednictvím postupu vzájemného uznávání (MRP), předkládá se žádost o změnu v registraci současně příslušným orgánům členských států, v nichž je léčivý přípravek registrován.

Pokyn - Upřesňující informace ke změnám registrace veterinárních léčivých přípravků (a doplňující výklad k rozšíření registrace)	ÚSKVBL/REG/ Stránka 9 z 37
--	-------------------------------

Podle platných právních předpisů má být ke každé žádosti předložena příslušná dokumentace. Předkládají se pouze ty části dokumentace, kterých se dané změny přímo týkají – viz. tabulková příloha tohoto pokynu.

V případě dodání rozsáhlejších materiálů nebo kompletní registrační dokumentace je třeba předložit kompletní seznam změn, které byly v dokumentaci provedeny, spolu s rozpisem čísel stran dokumentace, na kterých ke změně došlo. Je nutné zkontrolovat, zda nebyly provedeny žádné další změny, než ty, o které bylo požádáno (viz. prohlášení str. 11 žádosti). V případě nedodání prohlášení a seznamu změn nebude tato dokumentace akceptována.

V případě, že dokumentace byla dodána na ÚSKVBL před podáním žádosti, je třeba tuto skutečnost uvést do průvodního dopisu, spolu s upřesněním o kterou dokumentaci se jedná. Je třeba uvést název dokumentace, kdy byla na ÚSKVBL dodána a v jaké souvislosti (např. žádost o prodloužení – spis. zn. 135R/2006, doplnění dokumentace v rámci aktualizace, závazek vyplývající z podmíněné registrace apod.).

V tomto pokynu jsou v tabulkách uvedeny všechny oznamované/ohlašované změny typu IA/ IB. Tabulky vychází z překladu evropského pokynu „Guideline on dossier requirements for Type IA and IB notifications“, vydaného v červenci 2007 Evropskou komisí. uveřejněného na adrese http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/var_type_1a1b_guideline_06-2006.pdf U každé změny je uvedeno, jaká část dokumentace má být předložena nebo aktualizována, případně další požadavky (např. předložení vzorku přípravku nebo vnitřního obalu). **V tabulce jsou rovněž specifikovány podmínky, jejichž splnění je nutným předpokladem k tomu, aby bylo možno změnu zařadit mezi oznámení změny typu IA nebo ohlášení změny typu IB.** Oznamovací/ohlašovací procedura pro změny typu IA/IB má za cíl zajistit rychlý a funkční proces změn registrace.

Mezi změny typu II patří všechny změny registrace, které nelze zařadit mezi změny typu I, vyjmenované v níže uvedených tabulkách, a které současně nejsou rozšířením registrace. V případě žádostí o změnu typu II se předkládají příslušné části registrační dokumentace, dotčené navrhovanou změnou. Vzhledem k širokému spektru těchto změn nemohou být požadavky na předkládanou dokumentaci vyjmenovány. **Dokumentace by měla vždy obsahovat kromě aktualizovaných údajů jednotlivých kapitol i podrobné vysvětlení a komentáře porovnávající původní a nově navržený stav.** Rovněž upozorňujeme, že součástí dokumentace ke změně typu II je i kritické hodnocení experta (část I.C) vyjadřujícího se k dané změně. Pokud v důsledku změny typu II dochází ke změně vzhledu přípravku nebo jeho vnitřního obalu, předloží se zároveň vzorek přípravku nebo obalu.

Pokud se navrhovaná změna projeví i v souhrnu údajů o přípravku, v označení na obalu a/nebo v příbalové informaci, předloží se současně s ohlášením změny návrhy těchto částí registrační dokumentace. Všechny navrhované změny se v těchto návrzích vyznačí ve vztahu k původnímu znění.

Žadatel by si měl vždy ověřit, zda se na danou změnu (typu IA/B a II) nevztahují i některé další pokyny. Podle ustanovení zákona o léčivech se žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řídí nejen pokyny ÚSKVBL, ale také regulačními pokyny vydávanými Evropskou komisí, které jsou zveřejněné na adrese http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol6_en.htm a pokyny vydávanými EMEA (<http://www.emea.europa.eu/index/indexv1.htm>).

Prof. MVDr. Alfred Hera, CSc.
ředitel ÚSKVBL

V Brně dne

Požadavky na dokumentaci předkládanou s oznámením změn registrace typu IA a ohlášením změn registrace typu IB

1	Změna názvu a/nebo adresy držitele rozhodnutí o registraci	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1	IA
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1. Držitel rozhodnutí o registraci musí zůstat stejnou právnickou osobou.			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1. Doklad příslušného úřadu (např. Výpis z obchodního rejstříku nebo jiné zákonem upravené evidence), ve kterém je uvedeno nové jméno nebo nová adresa.			
2	Změna názvu léčivého přípravku	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1, 2, 3	1	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1. Je vyloučena záměna s názvy existujících léčivých přípravků nebo s mezinárodním nechráněným názvem (INN) léčivé látky.			
<input type="checkbox"/>	2. Pouze pro centralizovaný postup: Přijetí nového názvu členskými státy, kontrolované prostřednictvím EMEA by mělo být ukončeno před předložením žádosti o změnu registrace.			
<input type="checkbox"/>	3. Pouze pro centralizovaný postup: změna nezahrnuje přidání názvu.			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1. Pouze pro centralizovaný postup: kopie dopisu agentury EMEA o přijatelnosti nového názvu.			
3	Změna názvu léčivé látky	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1	IA
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1. Léčivá látka musí zůstat stejná.			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1. Průkaz přijetí Světovou zdravotnickou organizací (WHO) nebo kopie seznamu INN. U rostlinných léčivých přípravků prohlášení, že název je v souladu s Pokynem pro hodnocení kvality rostlinných léčivých přípravků („ <i>Note for Guidance on Quality of Herbal Medicinal Products</i> “).			
4	Změna názvu a/nebo adresy výrobce léčivé látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem	Podmínky , které mají být	Dokumentace, která má být	Typ procedury

	splněny	předložena	
	1	1, 2	IA
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Místo výroby musí zůstat stejné.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Doklad příslušného úřadu (např. výpis z obchodního rejstříku nebo jiné zákonem upravené evidence), ve kterém je uvedeno nové jméno nebo nová adresa.			
<input type="checkbox"/> 2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
5 Změna názvu a/nebo adresy výrobce konečného přípravku	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	1	1, 2	IA
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Místo výroby musí zůstat stejné.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Kopie nového či změněného povolení výroby, pokud je k dispozici; nebo doklad příslušného úřadu (např. výpis z obchodního rejstříku nebo jiné zákonem upravené evidence), ve kterém je uvedeno nové jméno nebo nová adresa.			
<input type="checkbox"/> 2. Pokud je to potřebné, doplněk k příslušným oddílům části IIB nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			

6 Změna kódu ATC	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) léčivé přípravky pro humánní použití	1	1	IA
b) veterinární léčivé přípravky	2	2	IA
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC provedené WHO.			
<input type="checkbox"/> 2. Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Vet.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Průkaz přijetí Světovou zdravotnickou organizací nebo kopie seznamu kódů ATC WHO.			
<input type="checkbox"/> 2. Kopie seznamu kódů ATC Vet.			

7 Nahrazení nebo přidání místa výroby pro část nebo celý postup výroby konečného přípravku	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) sekundární balení pro všechny typy lékových forem	1, 2	1, 2, 5	IA
b) místo primárního balení			
1. pevné lékové formy, např. tablety a kapsle	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IA
2. polotuhé nebo tekuté lékové formy	1, 2, 3, 5	1, 2, 5	IB
3. tekuté lékové formy (suspenze, emulze)	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 4, 5	IB
c) všechny další výrobní operace kromě propouštění šarží	1, 2, 4, 5	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB

Podmínky	
<input type="checkbox"/>	1. Uspokojivá inspekce provedená během posledních tří let inspekčním orgánem jednoho z členských států EHP nebo země, mezi níž a EU existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání (MRA) Správné výrobní praxe (SVP).
<input type="checkbox"/>	2. Místo má příslušné povolení (k výrobě lékové formy nebo daného přípravku).
<input type="checkbox"/>	3. Nejedná se o sterilní přípravek.
<input type="checkbox"/>	4. Je k dispozici plán validace nebo byla v novém místě úspěšně provedena validace výroby podle současného protokolu alespoň na třech výrobních šaržích.
<input type="checkbox"/>	5. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Průkaz toho, že navrhované místo výroby má příslušné povolení pro výrobu dané lékové formy nebo přípravku, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • Pro místo výroby v rámci EHP: kopie stávajícího povolení výroby. • Pro místo výroby mimo EHP; pokud mezi příslušnou zemí a EU existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání (MRA) Správné výrobní praxe (SVP): kopie stávajícího povolení výroby, certifikát SVP nebo rovnocenný dokument vydaný příslušným kompetentním orgánem. • Pro místo výroby mimo EHP; pokud takováto dohoda o vzájemném uznávání neexistuje: prohlášení o SVP vydané inspekčním orgánem jednoho z členských států EHP.
<input type="checkbox"/>	2. Datum poslední uspokojivé inspekce zaměřené na balicí zařízení a provedené inspekčním orgánem jednoho z členských států nebo země, která má funkční dohodu o vzájemném uznávání (MRA) Správné výrobní praxe (SVP) s EU, a to za poslední tři roky.
<input type="checkbox"/>	3. Datum a rozsah (stanoví se, zda se vztahuje k přípravku, ke konkrétní lékové formě apod.) poslední uspokojivé inspekce provedené inspekčním orgánem jednoho z členských států nebo země, která má funkční dohodu o vzájemném uznávání (MRA) Správné výrobní praxe (SVP) s EU, a to za poslední tři roky.
<input type="checkbox"/>	4. Uvedou se čísla šarží (nejméně tři) použitých ve validační studii nebo se předloží validační protokol (plán).
<input type="checkbox"/>	5. Formulář žádosti o změnu musí jasně uvádět „stávající“ a „navrhované“ výrobce konečného přípravku (výrobní řetězec, viz oddíl 2.5 Žádosti o registraci, REG-70)
<input type="checkbox"/>	6. Kopie schválených specifikací platných pro propouštění a během doby použitelnosti.
<input type="checkbox"/>	7. Výsledky analýzy jedné výrobní a dvou pilotních šarží simulujících výrobní proces (nebo dvou výrobních šarží) a pro porovnání výsledky tří posledních šarží z minulého místa výroby. Výsledky analýzy dvou následujících výrobních šarží mají být k dispozici na vyžádání nebo se předloží v případě, že šarže nebudou vyhovovat specifikaci (společně s návrhem opatření).
<input type="checkbox"/>	8. U polotuhých a tekutých lékových forem, kde je léčivá látka přítomna v nerozpuštěné formě: příslušné údaje z validace výroby včetně mikroskopického zobrazení distribuce velikosti částic a morfologie.
<input type="checkbox"/>	9. <ul style="list-style-type: none"> i) Jestliže nové místo výroby používá léčivou látku jako výchozí surovinu – Prohlášení kvalifikované osoby výrobce odpovědného za propouštění šarží, že léčivá látka je vyráběna v souladu s pokynem SVP pro výchozí suroviny přijatým Společenstvím ii) Kromě toho, jestliže se nové místo výroby nachází v EHP a používá léčivou látku jako výchozí surovinu – Prohlášení kvalifikované osoby nového výrobce, že léčivá látka je vyráběna v souladu s pokynem SVP pro výchozí suroviny přijatým Společenstvím
Poznámka	

V případě změny místa výroby nebo v případě nového místa výroby v zemi mimo EHP, která nemá funkční dohodu o vzájemném uznávání (MRA) s EU se doporučuje, aby držitel rozhodnutí o registraci konzultovali změnu s ÚSKVBL předtím, než předloží oznámení/ohlášení, a aby poskytli informace o jakékoliv předchozí inspekci (inspekcích) EHP v posledních 2–3 letech a/nebo o jakékoliv plánované inspekci (inspekcích) EHP, a to včetně data inspekce, kategorie přípravku, který bude předmětem inspekce, dozorcího orgánu a dalších relevantních informací. Takto se usnadní zorganizování inspekce SVP, kterou provede inspekční orgán jednoho z členských států, pokud bude třeba.

Prohlášení kvalifikovaných osob k léčivým látkám

Držitelé povolení k výrobě jsou povinni používat při výrobě pouze takové léčivé látky jako vstupní suroviny, které byly vyrobeny v souladu s požadavky SVP, proto je očekáváno prohlášení od každého držitele povolení k výrobě, který používá léčivou látku jako vstupní surovinu. Navíc, protože kvalifikovaná osoba odpovědná za uvolňování šarží má celkovou odpovědnost za každou šarží, je očekáváno další prohlášení od kvalifikované osoby odpovědné za uvolňování šarží v případě, že místo uvolňování šarží se liší od místa, kde je léčivá látka používána jako vstupní surovina.

V řadě případů je do výroby zapojen pouze jeden držitel povolení k výrobě, proto pouze jedno prohlášení je vyžadováno. Avšak tam, kde se více než jeden držitel povolení k výrobě podílí na výrobě, může být přijatelné, že místo řady prohlášení je předloženo prohlášení podepsané jednou kvalifikovanou osobou. Toto bude akceptováno za předpokladu, že:

- musí být zřejmé, že prohlášení bylo podepsáno v zastoupení všech zapojených kvalifikovaných osob
- dohoda je podpořena technickou smlouvou v souladu s kapitolou 7 pokynů pro SVP a kvalifikovaná osoba poskytující prohlášení je uvedena ve smlouvě jako kvalifikovaná osoba mající odpovědnost za naplňování požadavků SVP u výrobce(ů) léčivých látek.

Pozn.: Toto uspořádání je předmětem inspekce kompetentních orgánů.

Žadatelům se připomíná, že držitel povolení k výrobě má mít k dispozici podle článku 50 směrnice 2001/82/ES (v aktuálním znění) kvalifikovanou osobu na území EHP. Proto prohlášení od osob zaměstnaných výrobcí ve třetích zemích včetně zemí s platnou MRA dohodou nejsou přijatelné.

Podle článku 46a (1) směrnice 2001/83/ES a 50a (1) směrnice 2001/82/ES (v aktuálním znění) zahrnuje výroba účinných látek používaných jako výchozí suroviny jak úplnou, tak dílčí výrobu, import, různé procesy rozdělování, balení nebo úpravy balení před jejich začleněním do veterinárního léčivého přípravku, včetně přebalování a přeznačování, které provádí distributor.

Prohlášení není požadováno pro krev a krevní deriváty, požadavky na tyto látky jsou dány Směrnicí 2002/98/ES.

8	Změna v propouštění šarží a zkoušení / kontrole jakosti konečného přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) nahrazení nebo přidání místa, kde se provádí kontrola / zkoušení šarží	2, 3, 4	1, 2	IA
	b) nahrazení nebo přidání výrobce odpovědného za propouštění šarží			
	1. nezahrnuje kontrolu / zkoušení šarží	1, 2	1, 2, 3, 4	IA
	2. zahrnuje kontrolu / zkoušení šarží	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IA
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1. Výrobce odpovědný za propouštění šarží musí mít sídlo v EHP.			

<input type="checkbox"/>	2. Místo má příslušné povolení.
<input type="checkbox"/>	3. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.
<input type="checkbox"/>	4. Bylo úspěšně dokončeno převedení metod ze stávajícího na nové místo nebo do nové zkušební laboratoře.
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Pro místo výroby v rámci EHP: kopie stávajícího povolení výroby nebo formální akreditace jakožto zkušební laboratoře nebo rovnocenný dokument. Pro místo výroby mimo EHP, pokud mezi příslušnou zemí a EU existuje funkční dohoda o vzájemném uznávání (MRA) Správné výrobní praxe (SVP): kopie stávajícího povolení výroby, certifikát SVP nebo formální akreditace jakožto zkušební laboratoře nebo rovnocenný dokument vydaný příslušným kompetentním orgánem.
<input type="checkbox"/>	2. Formulář žádosti o změnu by měl jasně uvádět „stávající“ a „navrhované“ výrobce konečného přípravku (výrobní řetězec, viz oddíl 2.5 Žádosti o registraci).
<input type="checkbox"/>	3. Pouze pro centralizovaný postup: údaje o nové kontaktní osobě v EHP v případě závady jakosti přípravků a jeho stažení v případě potřeby.
<input type="checkbox"/>	4. Prohlášení kvalifikované osoby odpovědné za uvolňování šarží, že schválení výrobcí léčivých látek pracují v souladu s podrobnými pokyny SVP pro výchozí suroviny. Za určitých okolností může být akceptováno pouze jedno prohlášení – Viz. Poznámka platná pro změnu č. 7.

9	Vypuštění některého místa výroby (včetně místa výroby léčivé látky, meziprojektu nebo konečného přípravku, místa balení, výrobce odpovědného za propouštění šarží a místa, kde se provádí kontrola šarží)	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		Žádné	1	IA
	Podmínky	Žádné		
	Dokumentace	<input type="checkbox"/> 1. Formulář žádosti o změnu by měl jasně uvádět „stávající“ a „navrhované“ výrobce konečného přípravku (výrobní řetězec, viz oddíl 2.5 Žádosti o registraci)		

10	Malá změna výrobního procesu léčivé látky	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1, 2, 3	1, 2, 3	IB
	Podmínky	<input type="checkbox"/> 1. Nepochází ke změně kvalitativního ani kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností. <input type="checkbox"/> 2. Léčivou látkou není biologická látka. <input type="checkbox"/> 3. Způsob syntézy se nemění, tj. zůstávají stejné meziprojektu. U rostlinných léčivých přípravků se nemění geografický zdroj a produkce rostlinné látky ani způsob výroby přípravku.		
	Dokumentace	<input type="checkbox"/> 1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD. Změna příslušného Základního dokumentu pro léčivou látku (Drug Master File), zahrnující přímé srovnání stávajícího a nového výrobního procesu, pokud přichází v úvahu.		

2. Výsledky analýzy nejméně dvou alespoň pilotních šarží, vyrobených schváleným a navrhovaným výrobním procesem (formou srovnávací tabulky).
3. Kopie schválené specifikace léčivé látky.

11 Změna velikosti šarže léčivé látky nebo meziprojektu	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) zvětšení do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	1, 2, 3, 4	1, 2	IA
b) zmenšení velikosti šarže	1, 2, 3, 4, 5	1, 2	IA
c) více než desetinásobek oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	1, 2, 3, 4	1, 3, 4	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Jen takové změny výrobního postupu, které jsou vyvolány přechodem na větší výrobní šarži, např. použití zařízení jiné velikosti.			
<input type="checkbox"/> 2. Pro navrhovanou velikost šarže mají být k dispozici výsledky zkoušek alespoň dvou šarží vyhovující specifikaci.			
<input type="checkbox"/> 3. Léčivou látkou není biologická látka.			
<input type="checkbox"/> 4. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost procesu.			
<input type="checkbox"/> 5. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Čísla zkoušených šarží, jejichž velikost odpovídá navrhované velikosti šarže.			
<input type="checkbox"/> 3. Výsledky analýzy alespoň jedné výrobní šarže vyrobené ve schválené a jedné v navrhované velikosti šarže; (formou srovnávací tabulky). Výsledky analýzy dvou následujících výrobních šarží mají být k dispozici na vyžádání nebo se předloží v případě, že šarže nebudou vyhovovat specifikaci (společně s návrhem opatření).			
<input type="checkbox"/> 4. Kopie schválené specifikace léčivé látky (případně meziprojektu).			

12 Změna specifikace léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziprojektu / činidla používaných při výrobním procesu léčivé látky	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) zpřísnění limitů ve specifikaci	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) Přidání nové zkoušky do specifikace			
1. léčivé látky	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
2. výchozí suroviny / meziprojektu / činidla používaného při výrobním procesu léčivé látky	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajících se přezkoumání limitů ve specifikaci (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).			
<input type="checkbox"/> 2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.			

<input type="checkbox"/>	3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.
<input type="checkbox"/>	4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.
<input type="checkbox"/>	5. Léčivou látkou není biologická látka.
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
<input type="checkbox"/>	2. Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.
<input type="checkbox"/>	3. Podrobné údaje o veškerých nových analytických metodách a výsledky validace.
<input type="checkbox"/>	4. Výsledky analýzy dvou výrobních šarží příslušné látky zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.
<input type="checkbox"/>	5. Pokud je to potřebné, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, a to alespoň pro jednu pilotní šarží obsahující léčivou látku vyhovující stávající a navrhované specifikaci. U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpadavost.
<input type="checkbox"/>	6. Odůvodnění toho, proč nebyla předložena nová studie bioekvivalence v souladu se stávajícím Pokynem pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>), pokud je to potřebné.

13	Změna kontrolní metody pro léčivou látku nebo výchozí surovinu, meziprodukt nebo činidlo používané při výrobním procesu léčivé látky	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) malá změna schválené kontrolní metody	1, 2, 3, 5	1	IA
	b) jiné změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	2, 3, 4, 5	1, 2	IB

Podmínky

<input type="checkbox"/>	1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty.
<input type="checkbox"/>	2. Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s příslušnými pokyny.
<input type="checkbox"/>	3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná se stávající metodou.
<input type="checkbox"/>	4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.
<input type="checkbox"/>	5. Léčivá látka, výchozí surovina, meziprodukt ani činidlo nejsou biologické látky.

Dokumentace

<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující popis analytické metody, souhrn výsledků validace, revidovanou specifikaci pro nečistoty (pokud přichází v úvahu), doplňky k příslušným oddílům části IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (pokud přichází v úvahu).
<input type="checkbox"/>	2. Srovnávací výsledky validace prokazující, že navrhovaná a stávající metoda jsou srovnatelné.

14	Změna výrobce léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziproduktu / činidla používaných ve výrobním procesu léčivé látky, pokud není k dispozici certifikát shody s Evropským lékopisem.	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) změna místa výroby již schváleného výrobce (nahrazení nebo přidání)	1, 2, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
	b) nový výrobce (nahrazení nebo přidání)	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB

Podmínky	
<input type="checkbox"/>	1. Specifikace (včetně kontrol v průběhu výrobního procesu, analytických metod pro všechny materiály), výrobní proces (včetně velikosti šarže) a podrobný způsob syntézy jsou stejné jako ty, které již byly schváleny.
<input type="checkbox"/>	2. Pokud se při procesu používají materiály humánního nebo zvířecího původu, výrobce nevyužívá žádného nového dodavatele, pro něhož je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti nebo shodu se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>).
<input type="checkbox"/>	3. Současný nebo nový výrobce léčivé látky nevyužívá základní dokument pro léčivou látku (drug master file).
<input type="checkbox"/>	4. Změna se netýká léčivého přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC a IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (pokud přichází v úvahu).
<input type="checkbox"/>	2. Prohlášení držitele rozhodnutí o registraci, že kontrola během postupu syntézy (v případě rostlinných léčivých přípravků kontrola během výrobního postupu, geografický zdroj, produkce rostlinné látky a způsob výroby) a specifikace léčivé látky i výchozích surovin / činidel / meziproduktů používaných ve výrobním procesu léčivé látky (pokud přichází v úvahu) jsou stejné jako ty, které byly schváleny.
<input type="checkbox"/>	3. TSE certifikát shody s Evropským lékopisem pro jakýkoliv nový zdroj nebo materiál nebo, pokud přichází v úvahu, dokumentace dokládající, že konkrétní zdroj materiálu rizikového z hlediska TSE byl posouzen příslušným orgánem a bylo prokázáno, že vyhovuje současné verzi Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>). Pro každý takový materiál se předloží následující údaje: název výrobce, živočišný druh a tkáň, které jsou zdrojem materiálu, země původu zvířat, jeho užití a předchozí schválení.
<input type="checkbox"/>	4. Výsledky analýzy šarží (formou srovnávací tabulky), pro nejméně dvě alespoň pilotní šarže léčivé látky ze/od stávajícího a navrhovaného místa výroby/výrobce.
<input type="checkbox"/>	5. Formulář žádosti o změnu by měl jednoznačně uvádět „stávající“ a „navrhované“ výrobce (výrobní řetězec, viz oddíl 2.5 Žádosti o registraci,).
<input type="checkbox"/>	6. Prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti, kde je léčivá látka použita jako výchozí surovina a prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti odpovědného za uvolňování šarží. Tato prohlášení by měla deklarovat, že výrobci léčivých látek uvedených v žádosti pracují v souladu s podrobnými pokyny SVP pro výchozí suroviny. Za určitých okolností může být akceptováno pouze jedno prohlášení – Viz. Poznámka platná pro změnu č. 7.

15	Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro léčivou látku nebo výchozí surovinu / meziprodukt / činidlo používané při výrobním procesu léčivé látky	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) od již schváleného výrobce	1, 2, 4	1, 2, 3, 4	IA

b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)			
1. sterilní látka	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
2. ostatní látky	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IA
c) látka obsažená ve veterinárním léčivém přípravku, který je určen pro použití u druhů zvířat náchylných k TSE	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/>	1. Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění z výroby a během doby použitelnosti se nemění.		
<input type="checkbox"/>	2. Nemění se specifikace zkoušek (doplňujících požadavky Evropského lékopisu) na nečistoty ani specifické požadavky pro přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfní forma), pokud přichází v úvahu.		
<input type="checkbox"/>	3. Léčivá látka bude zkoušena bezprostředně před použitím, pokud není v certifikátu shody s Evropským lékopisem uvedena doba reatestace nebo pokud nejsou poskytnuty údaje dokládající dobu reatestace.		
<input type="checkbox"/>	4. Při procesu výroby léčivé látky, výchozích surovin / meziprojektu / činidla nejsou použity materiály humánního nebo zvířecího původu, u nichž je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti.		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/>	1. Kopie platného (aktualizovaného) certifikátu shody s Evropským lékopisem.		
<input type="checkbox"/>	2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC a IIE nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, pokud přichází v úvahu.		
<input type="checkbox"/>	3. Pokud je to potřebné, dokument poskytující informace o veškerých materiálech podléhajících Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>), a to včetně těch, které se používají při výrobě léčivé látky. Pro každý takový materiál se předloží následující údaje: název výrobce, živočišný druh a tkáň, které jsou zdrojem materiálu, země původu zvířat a jeho užití.		
<input type="checkbox"/>	4. Formulář žádosti o změnu by měl jednoznačně uvádět „stávající“ a „navrhované“ výrobce (výrobní řetězec, viz oddíl 2.5 Žádosti o registraci)		
<input type="checkbox"/>	5. Prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti, kde je léčivá látka použita jako výchozí surovina a prohlášení kvalifikované osoby každého držitele povolení výroby uvedeného v žádosti odpovědného za uvolňování šarží. Tato prohlášení by měla deklarovat, že výrobci léčivých látek uvedených v žádosti pracují v souladu s podrobnými pokyny SVP pro výchozí suroviny. Za určitých okolností může být akceptováno pouze jedno prohlášení – Viz. Poznámka platná pro změnu č. 7.		
Poznámka			
Poznámka o nezměněné specifikaci pro nečistoty v podmínce č. 2 se vztahuje k novým dodatečným nečistotám. V ohlášení č. 10 (malá změna výrobního procesu léčivé látky) podmínka č. 1 určuje, že nedochází ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností. V oznámení/ohlášení č. 12 (změna specifikace léčivé látky) jsou povoleny změny, kterými se zpřísňují limity specifikace nebo se přidávají nové zkoušky. Jednou z podmínek, které musí být splněny aby bylo možno tyto změny podat jako oznámení/ohlášení typu I, je to, že změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. Podmínky těchto oznámení/ohlášení je třeba mít na paměti při plnění podmínek, jimiž se řídí oznámení/ohlášení č. 15.			

16	Předložení nového nebo aktualizovaného TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem pro léčivou látku nebo výchozí surovinu / meziprodukt / činidlo používané při výrobním procesu léčivé látky v případě schváleného výrobce a schváleného výrobního procesu	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) látka obsažená ve veterinárním léčivém přípravku, který je určen pro použití u druhů zvířat náchylných k TSE	Žádné	1, 2, 3	IB
	b) jiná látka	Žádné	1, 2, 3	IA
Podmínky				
Žádné				
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1.	Kopie platného (aktualizovaného) TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem.		
<input type="checkbox"/>	2.	Doplňek k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
<input type="checkbox"/>	3.	<p>Dokument poskytující informace o veškerých materiálech podléhajících Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>), a to včetně těch, které se používají při výrobě léčivé látky. Pro každý takový materiál se předloží následující údaje: název výrobce, živočišný druh a tkáň, které jsou zdrojem materiálu, země původu zvířat a jeho užití.</p> <p>Pro centralizovaný postup by tato informace měla být zahrnuta v aktualizované formě TSE tabulky A (i B, v případě potřeby). Pro veterinární léčivé přípravky, u kterých se předpokládá použití u druhů zvířat, rizikových z hlediska TSE, je požadována přídatná zpráva, týkající se hodnocení rizika.</p>		

17	Změna	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) doby reatestace léčivé látky	1, 2, 3	1, 2	IB
	b) podmínek uchovávání léčivé látky	1, 2	1, 2	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1.	Stabilitní studie byly provedeny podle schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že léčivá látka po celou dobu vyhovuje příslušné schválené specifikaci.		
<input type="checkbox"/>	2.	Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.		
<input type="checkbox"/>	3.	Léčivou látkou není biologická látka.		
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1.	Doplňek k příslušným oddílům části IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD musí obsahovat stabilitní studie, provedené v souladu s příslušnými pokyny pro hodnocení stability alespoň se dvěma pilotními nebo výrobními šaržemi léčivé látky (třemi v případě biologických léčivých přípravků), a to ve schváleném obalovém materiálu a pokrývající délku požadované doby reatestace za požadovaných podmínek uchovávání.		
<input type="checkbox"/>	2.	Kopie schválené specifikace léčivé látky.		

18	Nahrazení pomocné látky srovnatelnou pomocnou	Podmínky	Dokumentace	Typ
-----------	--	-----------------	--------------------	------------

látkou	, které mají být splněny	e, která má být předložena	procedury
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/>	1. Stejně funkční charakteristiky pomocné látky.		
<input type="checkbox"/>	2. Disoluční profil nového přípravku stanovený alespoň u dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem (při porovnání se neprojeví žádné významné rozdíly, viz příloha II Pokynu pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence). U rostlinných léčivých přípravků, kde může být zkouška disoluce neproveditelná, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.		
<input type="checkbox"/>	3. U nové pomocné látky nejsou použity materiály humánního nebo zvířecího původu, u nichž je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti. Pro pomocné látky u vet. léč. přípravků pro užití u druhů zvířat rizikových z hlediska TSE, musí být předložena zpráva hodnotící toto riziko kompetentnímu orgánu.		
<input type="checkbox"/>	4. Změna se netýká léčivého přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.		
<input type="checkbox"/>	5. Byly zahájeny stabilitní studie v souladu s příslušnými pokyny alespoň se dvěma pilotními nebo výrobními šaržemi a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikaci platné během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty USKVBL (společně s návrhem opatření).		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům částí IIA, IIB, IIC2, IIE1 a IIF2) nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
<input type="checkbox"/>	2. Změna/výběr pomocných látek musí být zdůvodněna na základě farmaceutického vývoje (včetně aspektů stability a protimikrobní konzervace, pokud je to potřebné).		
<input type="checkbox"/>	3. U pevných lékových forem srovnávací údaje o disolučním profilu alespoň dvou pilotních šarží konečného přípravku stávajícího a navrhovaného složení. U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpadavost.		
<input type="checkbox"/>	4. Odůvodnění toho, proč nebyla předložena nová studie bioekvivalence v souladu se stávajícím pokynem pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>).		
<input type="checkbox"/>	5. TSE certifikát shody s Evropským lékopisem pro jakoukoliv novou složku zvířecího původu, která je riziková z hlediska TSE nebo případně dokumentace prokazující, že konkrétní zdroj materiálu rizikového z hlediska TSE byl posouzen příslušným orgánem a bylo prokázáno, že splňuje současnou verzi pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>). Pro každý takový materiál se předloží následující údaje: název výrobce, živočišný druh a tkáň, které jsou zdrojem materiálu, země původu zvířat, jeho užití a předchozí schválení. U vet. léč. přípravků pro použití u druhů zvířat rizikových z hlediska TSE. Pro centralizovaný postup by tato informace měla být zahrnuta v aktualizované formě TSE tabulky A (i B, v případě potřeby). Pro veterinární léčivé přípravky, u kterých se předpokládá použití u druhů zvířat, rizikových z hlediska TSE, je požadována doplňující zpráva, týkající se hodnocení rizika.		
<input type="checkbox"/>	6. Údaje prokazující, že nová pomocná látka neovlivňuje kontrolní metody pro konečný přípravek		

(pokud přichází v úvahu).

7. Uvedou se čísla šarží sledovaných ve stabilitních studiích.
8. Pro veterinární léčivé přípravky, u kterých se předpokládá použití u potravinových zvířat, doklad že pomocná látka je zařazena v příloze II nařízení Rady (ES) č. 2377/90 a pokud není, tak zdůvodnění, že pomocná látka nemá farmakologickou účinnost v dávce, která je podána u cílového druhu.

19 Změna specifikace pomocné látky	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) zpřísnění limitů ve specifikaci	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) přidání nové zkoušky do specifikace	2, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1.	Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
<input type="checkbox"/> 2.	Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
<input type="checkbox"/> 3.	Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
<input type="checkbox"/> 4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
<input type="checkbox"/> 5.	Změna se netýká adjuvans u vakcín ani biologických pomocných látek.		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1.	Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
<input type="checkbox"/> 2.	Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.		
<input type="checkbox"/> 3.	Podrobný popis jakékoliv nové analytické metody a souhrn výsledků validace		
<input type="checkbox"/> 4.	Výsledky analýzy dvou výrobních šarží zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.		
<input type="checkbox"/> 5.	Pokud je to potřebné, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku pro alespoň jednu pilotní šarži obsahující pomocnou látku, která vyhovuje stávající a navrhované specifikaci. U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpadavost.		
<input type="checkbox"/> 6.	Pokud je to potřebné, odůvodnění toho, proč nebyla předložena nová studie bioekvivalence v souladu se stávajícím pokynem pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>).		

20 Změna kontrolní metody pro pomocnou látku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) Malá změna schválené kontrolní metody	1, 2, 3, 5	1	IA
b) malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou pomocnou látku	1, 2, 3	1, 2	IB
c) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení schválené kontrolní metody novou kontrolní metodou	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1.	Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však		

<input type="checkbox"/>	odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu); nejsou zjištěny žádné nové nečistoty.
<input type="checkbox"/>	2. Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s příslušnými pokyny.
<input type="checkbox"/>	3. Výsledky validace metody prokazují, že kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná se stávající metodou.
<input type="checkbox"/>	4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.
<input type="checkbox"/>	5. Látka není biologickou pomocnou látkou.
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující popis analytické metody, souhrn výsledků validace, revidovanou specifikaci pro nečistoty (pokud přichází v úvahu), doplněk k příslušným oddílům části IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (pokud přichází v úvahu).
<input type="checkbox"/>	2. Srovnávací výsledky validace prokazující, že navrhovaná a stávající metoda jsou srovnatelné.

21 Předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro pomocnou látku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) od již schváleného výrobce	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
b) od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)			
1. sterilní látka	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
2. ostatní látky	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
c) látka obsažená ve veterinárním léčivém přípravku, který je určen pro použití u druhů zvířat náchylných k TSE	1, 2, 3,	1, 2, 3	IB

Podmínky

- | | |
|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | 1. Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění. |
| <input type="checkbox"/> | 2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky Evropského lékopisu) pro specifické vlastnosti přípravku (např. profily velikosti částic, polymorfní forma), pokud přichází v úvahu. |
| <input type="checkbox"/> | 3. Výrobní proces pomocné látky nezahrnuje použití materiálů humánního nebo zvířecího původu, u nichž je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti. |

Dokumentace

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | 1. Kopie platného (aktualizovaného) certifikátu shody s Evropským lékopisem. |
| <input type="checkbox"/> | 2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD. |
| <input type="checkbox"/> | 3. Pokud je to potřebné, dokument poskytující informace o veškerých materiálech podléhajících Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>), a to včetně těch, které se používají při výrobě pomocné látky. Pro každý takový materiál se předloží následující údaje: název výrobce, živočišný druh a tkáň, které jsou zdrojem materiálu, země původu zvířat a jeho užití.
Pro centralizovaný postup by tato informace měla být zahrnuta v aktualizované formě TSE tabulky A (i B, v případě potřeby). Pro veterinární léčivé přípravky, u kterých se předpokládá použití u druhů zvířat, rizikových z hlediska TSE, je požadována doplňující zpráva, týkající se hodnocení rizika. |

22 Předložení nového nebo aktualizovaného TSE	Podmínky	Dokumentace	Typ
--	-----------------	--------------------	------------

certifikátu shody s Evropským lékopisem pro pomocnou látku	, které mají být splněny	e, která má být předložena	procedury
a) od již schváleného výrobce nebo od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)	Žádné	1, 2, 3	IA
b) Látka obsažená ve veterinárním léčivém přípravku, který je určen pro použití u druhů zvířat náchylných k TSE.	Žádné	1, 2, 3	IB
Podmínky: žádné			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Kopie platného (aktualizovaného) TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem.			
<input type="checkbox"/> 2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
<input type="checkbox"/> 3. Dokument poskytující informace o veškerých materiálech podléhajících Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>), a to včetně těch, které se používají při výrobě pomocné látky. Pro každý takový materiál se předloží následující údaje: název výrobce, živočišný druh a tkáň, které jsou zdrojem materiálu, země původu zvířat a jeho užití. Pro centralizovaný postup by tato informace měla být zahrnuta v aktualizované formě TSE tabulky A (i B, v případě potřeby). Pro veterinární léčivé přípravky, u kterých se předpokládá použití u druhů zvířat, rizikových z hlediska TSE, je požadována doplňující zpráva, týkající se hodnocení rizika.			

23 Změna zdroje pomocné látky nebo činidla: nahrazení materiálu s rizikem TSE rostlinným nebo syntetickým materiálem	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) pomocná látka nebo činidlo používané při výrobě biologické léčivé látky nebo při výrobě konečného přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku	1	1, 2	IB
b) ostatní případy	1	1	IA
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Specifikace pomocné látky a specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Prohlášení výrobce materiálu, že se jedná o materiál výhradně rostlinného či syntetického původu.			
<input type="checkbox"/> 2. Studie ekvivalence materiálů a vliv na výrobu konečného materiálu.			
24 Změna syntézy nebo extrakce u nelékopisné pomocné látky (pokud byla popsána v registrační dokumentaci)	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	1, 2	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Specifikace není nepříznivě ovlivněna; nedochází ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností.			
<input type="checkbox"/> 2. Pomocnou látkou není biologická látka.			

Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
<input type="checkbox"/>	2. Výsledky analýzy nejméně dvou alespoň pilotních šarží pomocné látky vyrobených stávajícím a navrhovaným postupem (formou srovnávací tabulky).
<input type="checkbox"/>	3. Pokud je to potřebné, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku, a to pro nejméně dvě alespoň pilotní šarže. U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpadavost..
<input type="checkbox"/>	4. Kopie schválené a nové specifikace pomocné látky, pokud přichází v úvahu.

25	Změna za účelem shody s Evropským lékopisem nebo s národním lékopisem členského státu	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) změna specifikace látky, která původně nebyla uvedena v Evropském lékopise, tak aby byla v souladu s Evropským lékopisem nebo národním lékopisem členského státu			
	1. léčivá látka	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
	2. pomocná látka	1, 2	1, 2, 3, 4, 5, 6	IB
	b) změna za účelem dosažení shody s aktualizací příslušné monografie Evropského lékopisu nebo národního lékopisu členského státu			
	1. léčivá látka	1, 2	1, 2	IA
	2. pomocná látka	1, 2	1, 2	IA

Podmínky

<input type="checkbox"/>	1. Změna se provádí výlučně za účelem dosažení shody s lékopisem.
<input type="checkbox"/>	2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky lékopisu) pro specifické vlastnosti přípravku (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), pokud přichází v úvahu.

Dokumentace

<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
<input type="checkbox"/>	2. Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.
<input type="checkbox"/>	3. Výsledky analýzy dvou výrobních šarží příslušné látky zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.
<input type="checkbox"/>	4. Údaje prokazující vhodnost monografie pro kontrolu látky, např. srovnání potenciálních nečistot se seznamem nečistot v lékopisné monografii.
<input type="checkbox"/>	5. Pokud je to potřebné, výsledky analýzy dvou výrobních šarží konečného přípravku obsahujícího danou látku, která vyhovuje stávající a navrhované specifikaci (formou srovnávací tabulky) a dále, pokud je to potřebné, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku alespoň jedné pilotní šarže. U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpadavost.
<input type="checkbox"/>	6. U biologických léčivých přípravků průkaz toho, že je zachována konzistentní jakost a konzistence výrobního procesu.

26	Změna specifikace vnitřního obalu konečného přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury

	splněny	předložena	
a) zpřísnění limitů ve specifikaci	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) přidání nové zkoušky	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1.	Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikaci (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
<input type="checkbox"/> 2.	Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
<input type="checkbox"/> 3.	Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
<input type="checkbox"/> 4.	Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1.	Doplňek k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
<input type="checkbox"/> 2.	Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.		
<input type="checkbox"/> 3.	Podrobné údaje o jakékoliv nové zkušební metodě a výsledky validace		
<input type="checkbox"/> 4.	Výsledky analýzy dvou šarží zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.		

27	Změna kontrolní metody pro vnitřní obal konečného přípravku	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a)	malá změna schválené kontrolní metody	1, 2, 3	1	IA
b)	jiné změny kontrolní metody včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	2, 3, 4	1, 2	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/> 1.	Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu).			
<input type="checkbox"/> 2.	Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s platnými pokyny.			
<input type="checkbox"/> 3.	Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou.			
<input type="checkbox"/> 4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/> 1.	Doplňek k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující popis analytických metod a souhrn výsledků validace.			
<input type="checkbox"/> 2.	Srovnávací výsledky validace dokládající, že navrhovaná a stávající metoda jsou srovnatelné.			

28	Změna jakékoliv složky materiálu (vnitřního) obalu, která není v kontaktu s konečným přípravkem (např. barva „flip-off“-uzávěrů, barva kódovacích kroužků na ampulích, změna krytu jehly (použití jiného plastu))	Podmínky , které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1	IA
Podmínky				
<input type="checkbox"/> 1.	Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která má vliv na podání, použití, bezpečnost či stabilitu konečného přípravku.			
Dokumentace				

1. Doplňěk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.

29	Změna kvalitativního a/nebo kvantitativního složení materiálu vnitřního obalu	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) polotuhé a tekuté lékové formy	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB
	b) všechny ostatní lékové formy	1, 2, 3, 4	1, 4, 5	IA
		1, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5	IB

Podmínky

1. Nejedná se o biologický ani sterilní přípravek.
2. Změna se týká pouze stejného typu obalu a materiálu (např. z blistru na jiný blister).
3. Navrhovaný obalový materiál musí být přinejmenším srovnatelný se schváleným materiálem, pokud jde o příslušné vlastnosti.
4. Byly zahájeny odpovídající stabilitní studie v souladu s příslušnými pokyny alespoň se dvěma pilotními nebo výrobními šaržemi a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikaci platné během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty ÚSKVBL (společně s návrhem opatření).

Dokumentace

1. Doplňěk k příslušným oddílům části IIA, IIC a IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
2. Příslušné údaje o novém obalu (srovnávací údaje o propustnosti, např. pro O₂, CO₂ a vlhkost).
3. Předloží se průkaz toho, že nedochází k interakci mezi obsahem a obalovým materiálem (např. nedochází k migraci složek navrhovaného materiálu do obsahu a obal neodebírá přípravek žádné složky).
4. Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích.
5. Pokud je to potřebné, doloží se srovnání stávající a navrhovaná specifikace.

30	Změna (nahrazení, přidání nebo vypuštění) dodavatele složek nebo pomůcek, které jsou součástí balení (pokud jsou uvedeny v registrační dokumentaci), s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) vypuštění dodavatele	1	1	IA
	b) nahrazení nebo přidání dodavatele	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IB

Podmínky

1. Nejedná se o vypuštění složky nebo pomůcek, které jsou součástí balení.
2. Kvalitativní a kvantitativní složení obalu nebo pomůcek, které jsou součástí balení, se nemění.
3. Specifikace a kontrolní metody jsou přinejmenším srovnatelné.
4. Případná metoda a podmínky sterilizace se nemění.

Dokumentace

1. Doplňěk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
2. Doklad o značce shody CE u pomůcek k léčivým přípravkům pro humánní použití.
3. Pokud je to potřebné, doloží se srovnání stávající a navrhované specifikace.

31	Změna zkoušek nebo limitů používaných v průběhu	Podmínky	Dokumentace	Typ
----	---	----------	-------------	-----

výrobního procesu přípravku	, které mají být splněny	e, která má být předložena	procedury
a) zpřísnění limitů zkoušek v průběhu výrobního procesu	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) přidání nových zkoušek a limitů	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/>	1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
<input type="checkbox"/>	2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.		
<input type="checkbox"/>	3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
<input type="checkbox"/>	4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIB nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, případně k části IID nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
<input type="checkbox"/>	2. Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.		
<input type="checkbox"/>	3. Podrobné údaje o jakékoliv nové analytické metodě a výsledky validace.		
<input type="checkbox"/>	4. Výsledky analýzy dvou výrobních šarží (tři v případě biologických léčivých přípravků) konečného přípravku zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.		

32 Změna velikosti šarže konečného přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) zvětšení do desetinásobku oproti původní velikosti šarže schválené při udělení registrace	1, 2, 3, 4, 5	1, 4	IA
b) zmenšení do 1/10 původní velikosti šarže	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 4	IA
c) jiné případy	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/>	1. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost a/nebo konzistenci přípravku.		
<input type="checkbox"/>	2. Změna se vztahuje pouze na standardní perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním a na nesterilní tekuté lékové formy.		
<input type="checkbox"/>	3. Výrobní postup a/nebo kontroly v průběhu výrobního postupu mohou být změněny jen natolik, nakolik je to nutné s ohledem na změnu velikosti šarže, např. použití zařízení jiné velikosti.		
<input type="checkbox"/>	4. Je k dispozici plán validace nebo byla validace výroby úspěšně provedena podle současného protokolu a v souladu s příslušnými pokyny nejméně na třech šaržích nově navrhované velikosti.		
<input type="checkbox"/>	5. Nejedná se o léčivý přípravek obsahující biologickou léčivou látku.		
<input type="checkbox"/>	6. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby nebo pochybností o stabilitě.		
<input type="checkbox"/>	7. Byly zahájeny odpovídající stabilitní studie v souladu s příslušnými pokyny alespoň s jednou pilotní nebo výrobní šarží a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikaci platné během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty USKVBL (společně s návrhem opatření).		

Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIB nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
<input type="checkbox"/>	2. Výsledky analýzy šarží alespoň jedné výrobní šarže vyrobené ve schválené a jedné v navrhované velikosti (formou srovnávací tabulky). Výsledky analýzy dvou následujících výrobních šarží mají být k dispozici na vyžádání a pokud tyto šarže nevyhoví specifikaci, je třeba tuto skutečnost ohlásit USKVBL (společně s návrhem opatření)
<input type="checkbox"/>	3. Kopie schválených specifikací platných pro propouštění a během doby použitelnosti.
<input type="checkbox"/>	4. Uvedou se čísla šarží (nejméně tři) použitých ve validační studii nebo se předloží validační protokol (plán).
<input type="checkbox"/>	5. Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích.

33 Malá změna výrobního postupu konečného přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	IB

Podmínky	
<input type="checkbox"/>	1. Celkový princip výroby zůstává stejný.
<input type="checkbox"/>	2. Nový výrobní postup musí vést k přípravku totožnému ve všech aspektech jakosti, bezpečnosti a účinnosti.
<input type="checkbox"/>	3. Léčivý přípravek neobsahuje biologickou léčivou látku.
<input type="checkbox"/>	4. V případě změny sterilizačního procesu se změna týká jen přechodu na standardní lékopisný postup.
<input type="checkbox"/>	5. Byly zahájeny odpovídající stabilitní studie v souladu s příslušnými pokyny alespoň s jednou pilotní nebo výrobní šarží a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikaci platné během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty USKVBL (společně s návrhem opatření).

Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIB nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
<input type="checkbox"/>	2. Pro polotuhé a tekuté přípravky, kde je léčivá látka přítomna v nerozpuštěné formě: příslušná validace změny zahrnující mikroskopické zobrazení částic k vyhodnocení viditelných změn v morfologii; srovnávací údaje o distribuci částic podle velikosti získané vhodnou metodou.
<input type="checkbox"/>	3. Pro pevné lékové formy: údaje o disolučním profilu jedné reprezentativní výrobní šarže a srovnávací údaje z posledních tří šarží vyrobených stávajícím výrobním postupem; údaje o následujících dvou výrobních šaržích mají být k dispozici na vyžádání a pokud tyto šarže nevyhoví specifikaci, je třeba tuto skutečnost ohlásit USKVBL (společně s návrhem opatření)..
<input type="checkbox"/>	4. Odůvodnění toho, proč nebyla předložena nová studie bioekvivalence v souladu se stávajícím Pokynem pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>).
<input type="checkbox"/>	5. V případě změny sterilizačního postupu se předloží výsledky validace.
<input type="checkbox"/>	6. Kopie schválené specifikace platné pro propouštění a během doby použitelnosti.
<input type="checkbox"/>	7. Výsledky analýzy nejméně jedné šarže vyrobené schváleným a jedné navrhovaným výrobním postupem (formou srovnávací tabulky). Výsledky analýzy následujících dvou výrobních šarží mají být k dispozici na vyžádání a pokud tyto šarže nevyhoví specifikaci, je třeba tuto skutečnost ohlásit USKVBL (společně s návrhem opatření).

8. Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích.

34 Změna barviv nebo aromat používaných v současné době u konečného přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) snížení obsahu nebo vypuštění jedné nebo více složek			
1. barviv	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
2. aromat	1, 2, 3, 4, 7	1, 2, 3	IA
b) zvýšení obsahu, přidání nebo nahrazení jedné nebo více složek			
1. barviv	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
2. aromat	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	1, 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Nejedná se o změnu funkčních charakteristik lékové formy, např. doba rozpadu, disoluční profil.			
<input type="checkbox"/> 2. Jakákoli malá úprava složení za účelem zachování celkové hmotnosti by měla být provedena prostřednictvím pomocné látky, která v současné době tvoří hlavní součást složení konečného přípravku.			
<input type="checkbox"/> 3. Specifikace konečného přípravku byla aktualizována pouze s ohledem na vzhled / vůni / chuť, případně byla vypuštěna nebo přidána zkouška totožnosti.			
<input type="checkbox"/> 4. Byly zahájeny stabilitní studie (dlouhodobé a zrychlené) v souladu s příslušnými pokyny alespoň se dvěma pilotními nebo výrobními šaržemi a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikaci platné během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty USKVBL (společně s návrhem opatření). Pokud je to potřebné, měly by navíc být provedeny zkoušky fotostability.			
<input type="checkbox"/> 5. Jakékoliv nové složky musí být v souladu s příslušnými směrnici (např. směrnice Rady 78/25/EHS, ve znění pozdějších předpisů pro barviva a směrnice 88/388/EHS pro aromata, které jsou transponovány do vyhlášek č. 53/2002 Sb., ve znění pozdějších předpisů a č. 54/2002 Sb., ve znění pozdějších předpisů).			
<input type="checkbox"/> 6. Žádná nová složka není vyrobena za použití materiálu humánního nebo zvířecího původu, u něhož je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti nebo shodu se současným Pokynem pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (<i>Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products</i>).			
<input type="checkbox"/> 7. Nevztahuje se na veterinární léčivé přípravky pro orální užití, u kterých je barevná zchutňující složka důležitá pro jejich příjem u cílových druhů zvířat.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Doplňk k příslušným oddílům části IIA, IIB, IIC2, IIE1 nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (včetně popisu zkoušky na totožnost nového barviva, pokud přichází v úvahu) a k příslušným oddílům části IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (v případech, kdy došlo k aktualizaci specifikace platné během doby použitelnosti).			
<input type="checkbox"/> 2. Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích.			
<input type="checkbox"/> 3. Předloží se vzorek přípravku navrhovaného složení.			
<input type="checkbox"/> 4. TSE certifikát shody s Evropským lékopisem pro jakoukoliv novou složku zvířecího původu,			

kteřá je riziková z hlediska TSE nebo případně dokumentace prokazující, že konkrétní zdroj materiálu rizikového z hlediska TSE byl posouzen příslušným orgánem a bylo prokázáno, že splňuje současnou verzi Pokynu pro minimalizaci rizika přenosu původců zvířecích spongiformních encefalopatií prostřednictvím humánních a veterinárních léčivých přípravků (*Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products*). Pro každý takový materiál se předloží následující údaje: název výrobce, živočišný druh a tkáň, které jsou zdrojem materiálu, země původu zvířat a jeho užití.

5. Pokud je to potřebné, údaje prokazující, že nová pomocná látka neovlivňuje kontrolní metody pro konečný přípravek.

35	Změna hmotnosti potahu tablet nebo změna hmotnosti prázdných tobolek	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním	1, 3, 4	1, 4	IA
	b) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1. Disoluční profil nového přípravku stanovený alespoň u dvou pilotních šarží je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu srovnatelná s původní dobou rozpadu			
<input type="checkbox"/>	2. Potahová vrstva není kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování.			
<input type="checkbox"/>	3. Specifikace konečného přípravku byla aktualizována pouze s ohledem na hmotnost, případně rozměry.			
<input type="checkbox"/>	4. Byly zahájeny stabilitní studie v souladu s příslušnými pokyny alespoň se dvěma pilotními nebo výrobními šaržemi a žadatel má k dispozici vyhovující údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce. Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikaci platné během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty USKVBL (společně s návrhem opatření).			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIA, IIB, IIE1 nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
<input type="checkbox"/>	2. Srovnávací údaje o disolučním profilu nejméně dvou pilotních šarží navrhovaného složení a dvou výrobních šarží stávajícího složení (při porovnání se neprojeví žádné významné rozdíly, viz příloha II Pokynu pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>). U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpadavost.			
<input type="checkbox"/>	3. Odůvodnění toho, proč nebyla předložena nová studie bioekvivalence v souladu se stávajícím Pokynem pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>).			
<input type="checkbox"/>	4. Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích.			
36	Změna tvaru nebo rozměrů vnitřního obalu nebo uzávěru	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) sterilní lékové formy a biologické léčivé přípravky	1, 2, 3	1, 2, 3	IB
	b) ostatní lékové formy	1, 2, 3	1, 2, 3	IA
Podmínky				

<input type="checkbox"/>	1. Nejedná se o změnu kvalitativního nebo kvantitativního složení vnitřního obalu.
<input type="checkbox"/>	2. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje podání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku.
<input type="checkbox"/>	3. V případě změny volného prostoru nad přípravkem (head-space) nebo změny poměru povrchu ku objemu byly zahájeny stabilitní studie v souladu s příslušnými pokyny alespoň se dvěma pilotními (třemi pro biologické léčivé přípravky) nebo výrobními šaržemi a žadatel má k dispozici údaje o stabilitě nejméně za tři měsíce (šest měsíců pro biologické léčivé přípravky). Je zaručeno, že tyto studie budou dokončeny, a pokud nebudou údaje odpovídat specifikaci platné během doby použitelnosti přípravku nebo by tento stav mohl nastat, budou údaje okamžitě poskytnuty USKVBL (společně s návrhem opatření).
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující popis, podrobný náčrtek a složení vnitřního obalu nebo uzávěru.
<input type="checkbox"/>	2. Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích, přichází-li v úvahu.
<input type="checkbox"/>	3. Předloží se vzorek stávajícího a navrhovaného vnitřního obalu / uzávěru.

37 Změna specifikace konečného přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) zpřísnění limitů ve specifikaci	1, 2, 3	1, 2	IA
	2, 3	1, 2	IB
b) přidání nové zkoušky do specifikace	2, 4, 5	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/>	1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikaci (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
<input type="checkbox"/>	2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
<input type="checkbox"/>	3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
<input type="checkbox"/>	4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
<input type="checkbox"/>	5. Kontrolní metoda není používána pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku léčivého přípravku.		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIE nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
<input type="checkbox"/>	2. Stávající a navrhované specifikace formou srovnávací tabulky.		
<input type="checkbox"/>	3. Podrobné údaje o jakékoliv nové kontrolní metodě a výsledky validace.		
<input type="checkbox"/>	4. Výsledky analýzy dvou výrobních šarží konečného přípravku zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.		

38 Změna kontrolní metody pro konečný přípravek	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) malá změna schválené kontrolní metody	1, 2, 3, 4, 5	1	IA
b) malá změna schválené kontrolní metody pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku	1, 2, 3, 4	1, 2	IB

c) ostatní změny kontrolní metody, včetně nahrazení nebo přidání kontrolní metody	2, 3, 4, 5	1, 2	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu).			
<input type="checkbox"/> 2. Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s platnými pokyny.			
<input type="checkbox"/> 3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná se stávající metodou			
<input type="checkbox"/> 4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
<input type="checkbox"/> 5. Kontrolní metoda není používána pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku léčivého přípravku.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Doplněk k příslušným oddílům části IIE nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující popis analytických metod, souhrn výsledků validace, revidovanou specifikaci pro nečistoty (případá-li v úvahu); případně doplněk k příslušným oddílům části IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
<input type="checkbox"/> 2. Srovnání výsledků validace prokazující, že navrhovaná a stávající metoda jsou srovnatelné.			

39	Změna nebo přidání potisku, zaoblení nebo jiných značek na tabletách (s výjimkou dělicí rýhy) nebo potisku tobolek, včetně nahrazení nebo přidání inkoustů použitých pro označení přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1, 2	1, 2	IA
Podmínky				
<input type="checkbox"/> 1. Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě vzhledu).				
<input type="checkbox"/> 2. Jakýkoliv nový inkoust musí vyhovovat příslušným farmaceutickým právním předpisům.				
Dokumentace				
<input type="checkbox"/> 1. Doplněk k příslušným oddílům části IIA, IIC (v případě nového inkoustu), IID a IIE nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (zahrnující podrobný náčrtek nebo písemný popis stávajícího a nového vzhledu).				
<input type="checkbox"/> 2. Předloží se vzorek konečného přípravku v případě potřeby (viz. NTA, požadavky na vzorky v členských zemích).				

40	Změna rozměrů tablet, tobolek, čípků nebo vaginálních kuliček, aniž se mění kvalitativní nebo kvantitativní složení a průměrná hmotnost	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) enterosolventní lékové formy, lékové formy s řízeným nebo prodlouženým uvolňováním a tablety s dělicí rýhou	1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
	b) všechny ostatní tablety, tobolky, čípky a vaginální kuličky	1, 2	1, 4	IA
Podmínky				
<input type="checkbox"/> 1. Disoluční profil změněného přípravku je srovnatelný s původním disolučním profilem. U rostlinných léčivých přípravků, kde mohou být disoluční zkoušky neproveditelné, je doba rozpadu nového přípravku srovnatelná s původní dobou rozpadu.				

<input type="checkbox"/>	2. Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě rozměrů).
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIB a IIE1 (zahrnující podrobný náčrt stávajícího a navrhovaného stavu).
<input type="checkbox"/>	2. Srovnávací údaje o disoluci alespoň jedné pilotní šarže přípravku stávajících a navrhovaných rozměrů (při porovnání se neprojeví žádné významné rozdíly, viz příloha II Pokynu pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>)). U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpavost.
<input type="checkbox"/>	3. Odůvodnění toho, proč nebyla předložena nová studie bioekvivalence v souladu se stávajícím Pokynem pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (<i>Note for Guidance on The Investigation of Bioavailability and Bioequivalence</i>).
<input type="checkbox"/>	4. Předloží se vzorek přípravku navrhovaných rozměrů (viz. NTA, požadavky na vzorky v členských zemích).
<input type="checkbox"/>	5. Pokud je to potřebné, předloží se výsledky zkoušky na lomivost tablet při propouštění a závazek, že budou předloženy výsledky této zkoušky na konci doby použitelnosti.

41 Změna velikosti balení konečného přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) změna počtu jednotek (např. tablet, ampulí atd.) v balení			
1. změna v rozsahu velikosti balení schválené v současné době	1, 2	1, 3	IA
2. změna mimo rozsah velikosti balení schválené v současné době	1, 2	1, 2, 3	IB
b) změna hmotnosti či objemu náplně u neparenterálních vícedávkových přípravků	1, 2	1, 2, 3	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/>	1. Nová velikost balení má odpovídat dávkování a délce trvání léčby, jak je schváleno v Souhrnu údajů o přípravku.		
<input type="checkbox"/>	2. Materiál vnitřního obalu zůstává stejný.		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/>	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIA, IIC a IIE.		
<input type="checkbox"/>	2. Odůvodnění nové velikosti balení prokazující, že nová velikost odpovídá režimu dávkování a délce užívání tak, jak je schváleno v Souhrnu údajů o přípravku.		
<input type="checkbox"/>	3. V případech, kde může dojít k ovlivnění stability, se předloží prohlášení, že budou provedeny stabilitní studie v souladu s příslušnými pokyny. Výsledky se předloží pouze v případě, že výsledky nebudou odpovídat specifikaci (společně s návrhem opatření).		

42 Změna	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
a) doby použitelnosti konečného přípravku			
1. v prodejním balení	1, 2, 3	1, 2	IB

2. po prvním otevření	1, 2	1, 2	IB
3. po nařazení nebo rekonstituci	1, 2	1, 2	IB
b) podmíněk uchovávání konečného přípravku nebo nařazeného / rekonstituovaného přípravku	1, 2, 4	1, 2	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1.	Byly provedeny stabilitní studie podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že přípravek vyhovuje po celou dobu použitelnosti příslušné schválené specifikaci.		
<input type="checkbox"/> 2.	Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.		
<input type="checkbox"/> 3.	Doba použitelnosti nepřesahuje 5 let.		
<input type="checkbox"/> 4.	Nejedná se o biologický léčivý přípravek.		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1.	Doplňek k příslušným oddílům části IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující příslušné dlouhodobé stabilitní studie, provedené v souladu s příslušnými pokyny ke stabilitě alespoň se dvěma výrobními šaržemi konečného přípravku ve schváleném obalovém materiálu a/nebo po prvním otevření, případně rekonstituci. Pokud je to potřebné, měly by být zahrnuty i výsledky příslušné mikrobiologické zkoušky.		
<input type="checkbox"/> 2.	Kopie schválené specifikace platné pro konečný přípravek během jeho doby použitelnosti, specifikace po nařazení/rekonstituci nebo po prvním otevření, pokud připadá v úvahu.		

43	Přidání, nahrazení nebo vypuštění odměrného zařízení nebo aplikátoru, které není součástí vnitřního obalu (s výjimkou pomůcek pro aplikaci inhalátorů s odměřenou dávkou)	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) léčivé přípravky pro humánní použití			
	1. přidání nebo nahrazení	1, 2	1, 2, 4	IA
	2. vypuštění	3		IB
	b) veterinární léčivé přípravky	1, 2	1, 3, 4	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/> 1.	Navrhované odměrné zařízení musí přesně podat požadovanou dávku daného přípravku v souladu se schváleným dávkováním; jsou k dispozici výsledky odpovídajících studií.			
<input type="checkbox"/> 2.	Nové odměrné zařízení je kompatibilní s léčivým přípravkem.			
<input type="checkbox"/> 3.	Je stále umožněno přesné podání léčivého přípravku.			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/> 1.	Doplňek k příslušným oddílům části IIA a části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (zahrnující popis, podrobný náčrtek a složení materiálu odměrného zařízení, pokud je to potřebné i uvedení dodavatele).			
<input type="checkbox"/> 2.	Doklad o značce shody CE.			
<input type="checkbox"/> 3.	Odkaz na CE označení pro pomůcky, v případě potřeby nebo údaje pro průkaz přesnosti a kompatibility pomůcky, jestliže není CE označení k dispozici.			
<input type="checkbox"/> 4.	Předloží se vzorek nového odměrného zařízení nebo aplikátoru (viz. NTA, požadavky na vzorky v členských zemích).			

44	Změna ve specifikaci odměrného zařízení nebo aplikační pomůcky pro veterinární léčivé přípravky	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) zpřísnění limitů ve specifikaci	1, 2, 3	1,2	IA

	2, 3	1, 2	IB
b) přidání nových parametrů zkoušení	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1.	Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení týkajícího se přezkoumání limitů ve specifikaci (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
<input type="checkbox"/> 2.	Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
<input type="checkbox"/> 3.	Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
<input type="checkbox"/> 4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem		
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1.	Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
<input type="checkbox"/> 2.	Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.		
<input type="checkbox"/> 3.	Podrobné údaje o jakékoliv nové zkušební metodě a výsledky validace.		
<input type="checkbox"/> 4.	Výsledky analýzy dvou šarží zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.		

45	Změna zkušební postupu nebo aplikační pomůcky pro veterinární léčivé přípravky	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	a) malá změna schválené zkušební metody	1, 2, 3	1	IA
	b) jiné změny zkušební metody, zahrnující nahrazení schváleného zkušební postupu novým postupem	2, 3, 4	1, 2	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/> 1.	Nová nebo aktualizovaná zkušební procedura je prokazatelně přinejmenším ekvivalentní k předchozí proceduře.			
<input type="checkbox"/> 2.	Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s platnými pokyny.			
<input type="checkbox"/> 3.	Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou.			
<input type="checkbox"/> 4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/> 1.	Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující popis analytické metody a výsledky validace.			
<input type="checkbox"/> 2.	Srovnávací výsledky validace dokládající, že navrhovaná a stávající metoda jsou srovnatelné.			

46a	Změna Souhrnu údajů o přípravku v zásadě podobného přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní léčivé přípravky podle článku 30 směrnice 2001/83/ES nebo čl. 34 směrnice 2001/82/ES	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1, 2	1	IB

Podmínky	
<input type="checkbox"/>	1 Navrhovaný Souhrn údajů o přípravku je v dotčených oddílech totožný s tím, který byl přílohou rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní léčivý přípravek.
<input type="checkbox"/>	2 Žádost se podává do 90 dnů od zveřejnění rozhodnutí Komise.
Dokumentace	
<input type="checkbox"/>	1 Kopie Souhrnu údajů o přípravku, která je přílohou rozhodnutí Komise o příslušné referenční proceduře.

46b	Změna v Souhrnu údajů o přípravku, v příbalové informaci a obalech jako důsledek konečného stanoviska v rámci postupu přezkoumání podle článku 31 a 32 směrnice 2001/83/ES nebo článku 35 a 36 směrnice 2001/82/ES	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1, 2	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1 Změna týkající se (uvedení) změn v SPC, PI, obalech s úmyslem vzít v úvahu odborná stanoviska v kontextu s procedurou v souladu s čl. 31, 32 směrnice 2001/83/ES nebo čl. 35 směrnice 2001/82/ES			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1 Kopie dokumentu EMEA/CXMP informující držitele registrace o odborných stanoviscích CXMP a vyžádaných specifických změnách v SPC, PI, obalech vyplývajících z těchto stanovisek.			
<input type="checkbox"/>	2 Dokument o závazcích o přijetí, jestliže je požadován agenturou EMEA/CXMP.			

Pouze pro vnitrostátní registrace

47	Zařazení léčivého přípravku mezi vyhrazená léčiva	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	IB
Podmínky				
<input type="checkbox"/>	1. Jsou splněny podmínky stanovené v § 7 odst. 8 vyhlášky č. 228/2008 Sb			
Dokumentace				
<input type="checkbox"/>	1. Návrhy textů SPC, PI a textů na obalech přípravku			
<input type="checkbox"/>	2. Zdůvodnění požadavku zařazení přípravku mezi vyhrazená léčiva			
<input type="checkbox"/>	3. Délka, rozsah a zkušenosti s používáním přípravku mimo lékárny (seznam států)			
<input type="checkbox"/>	4. PSUR			
<input type="checkbox"/>	5. Interakce s jinými léčivy nebo krmivy			
<input type="checkbox"/>	6. Následky nedodržení pokynů k použití			
<input type="checkbox"/>	7. Následky při nesprávné diagnóze			
<input type="checkbox"/>	8. Odůvodnění doporučené doby léčby v navržených indikacích			
<input type="checkbox"/>	9. Vhodnost balení pro prodej mimo lékárnu			

Změna v označení na obalu nebo příbalové informaci, která nesouvisí se souhrnem údajů o přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
	1	1, 2	-
Podmínky			
<input type="checkbox"/> 1. Jsou splněny podmínky pro vymezení této změny podle § 35, odst. 12 zákona č.378/2007 Sb.			
Dokumentace			
<input type="checkbox"/> 1. Popis požadované změny a odůvodnění změny (součást formuláře žádosti)			
<input type="checkbox"/> 2. Návrh označení na obalu přípravku a mock-upy a/nebo návrh příbalové informace			