

REG - 76, verze 1 Změny registrace léčivých přípravků registrovaných národní procedurou

Platnost od: 1.1.2010

Podle § 35 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen zákon), je držitel rozhodnutí o registraci povinen před provedením každé změny registrace požádat Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen ústav) o její schválení. 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.

Rozlišení změn registrace na změny typu IA (změny, které se oznamují), IB (změny ohlašované) a změny typu II (změny vyžadující vydání rozhodnutí) a způsob jejich vyřizování jsou dány ustanoveními zákona § 35) a vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, ve znění pozdějších předpisů (dále jen vyhláška) (§ 8, Příloha č. 7 k vyhlášce, která vymezuje změny typu I).

V § 8 odst. (9) vyhlášky jsou vymezeny případy, kdy není možné provést změnu registrace, ale je nutno podat žádost o novou registraci. 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 - (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-2/c/v2c_ea_v_10_2003.pdf)) podle ustanovení zákona i pro žádosti předkládané ústavu a je třeba se jím řídit. Žadatel by si měl vždy ověřit, zda se na danou změnu (typu I a II) nevztahují i některé další pokyny.

Podle ustanovení zákona se žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řídí také regulačními pokyny vydávanými Evropskou komisí (http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol2_en.htm) a vědeckými pokyny vydávanými EMEA (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/background.htm>).

Všechny navrhované změny v označení na obalu léčivého přípravku nebo změny v příbalové informaci, které nesouvisí se souhrnem údajů o přípravku, musí být podle § 35 odst. (12) zákona oznámeny ústavu formou žádosti o změnu v registraci. Podle § 8 odst. (11) vyhlášky se společně s ohlášením takové změny předloží odůvodnění změny a návrhy označení na obalu přípravku nebo příbalové informace.

Žádost o změnu registrace podává držitel rozhodnutí o registraci na formuláři REG-77 verze 3 „Žádost o změnu registrace léčivého přípravku/Národní registrace“. Žádost o změnu lze podat pouze pro přípravky již zaregistrované.

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 téže formuláři. Navazující změnou k oznámené změně typu IA může být pouze další změna typu IA, navazující změnou k ohlášení změny typu IB může být buď další ohlášení změny typu IB nebo změna typu IA. Jakékoliv jiné navazující změny nemohou být akceptovány; takové změny musí být předkládány v rámci postupu pro změny typu II.

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

Aby mohla být žádost o schválení/ohlášení změny ústavem přijata k hodnocení, je nutné vyplnit všechny požadované údaje na formuláři žádosti.

V odstavci „Stručná charakteristika změny“ formuláře žadatel slovně upřesní, o jakou změnu se jedná. 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. Součástí formuláře je odstavec, rozlišující „Stávající“ a „Navrhované“. Uvedení konkrétních údajů o navrhované změně na tomto místě formuláře (v případě delšího textu formou přílohy) je nezbytným předpokladem pro přijetí změny. 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 v ústavu v té době v řízení. V případě změny typu I je nutné k formuláři žádosti přiložit příslušnou tabulku z tohoto pokynu, týkající se pouze dané změny. V tabulce žadatel závazně vyznačí, které podmínky jsou splněny a která dokumentace je předložena. Bez úplného vyznačení těchto údajů nemůže být žádost akceptována. Součástí formuláře je rovněž prohlášení žadatele, kterému je třeba věnovat zvýšenou pozornost.

Podle platných právních předpisů má být ke každé žádosti předložena příslušná dokumentace. Optimální je předložení pouze těch částí dokumentace, které se dané změny přímo týkají. Dokumentace ke změnám registrace se předkládá v eCTD formátu, ale není nutné přeformátovat celou registrační dokumentaci daného přípravku. Pokud žadatel využije podání žádosti o změnu k předložení celé přeformátované dokumentace, je třeba doložit zároveň prohlášení, že nedochází k jiným změnám kromě změn předkládaných.

V tomto pokynu jsou v tabulkách uvedeny všechny oznamované a ohlašované změny typu IA a IB. Tabulky vycházejí z Přílohy č. 7 k vyhlášce, která vymezuje změny typu I. U každé změny jsou specifikovány podmínky, jejichž splnění je nutným předpokladem k tomu, aby bylo možno změnu zařadit mezi změny typu IA nebo IB a dále je uvedeno, jaká část dokumentace má být předložena nebo aktualizována, případně další požadavky (např. předložení vzorku přípravku nebo vnitřního obalu).

Mezi změny typu II patří všechny změny registrace, které nelze zařadit mezi změny typu IA nebo IB. V případě žádosti 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. S žádostí o změnu typu II je nutné vždy předložit dodatek k Celkovému souhrnu o jakosti, Modul 2 dokumentace v CTD formátu (*Quality Overall Summary*), který zhodnotí danou změnu. 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 (IA, IB a II) 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 změna, kterou předkládá, nemá za následek změnu, týkající se bezpečnosti přípravku z hlediska rizika TSE. Změny, týkající se zabezpečení surovin z hlediska rizika TSE, je možné ohlásit postupem pro změny typu I pouze v případě takových změn, které jsou uvedeny v níže uvedených tabulkách. V praxi to znamená pouze v takových případech, kdy je pro danou surovinu k dispozici TSE certifikát shody s Evropským lékopisem nebo se jedná o nahrazení suroviny s TSE rizikem surovinou rostlinného či syntetického původu. Ve všech ostatních případech, kdy je nutné posoudit odborné údaje týkající se bezpečnosti suroviny živočišného původu (nejen z hlediska TSE, ale i z hlediska virového zabezpečení), se podávají jako změny typu II.

Příklady navazujících a paralelních změn:

1. Přidání jednoho místa výroby, ve kterém je prováděna výroba bulku, primární i sekundární balení, kontrola jakosti šarží a propouštění lze předložit na jednom formuláři, ve kterém se vyznačí hlavní změna typu IB7c a navazující změny typu IA7a + IA/B7b + IA8b2. Změna typu 7c je v pokynu míněna jako změna místa výroby pro všechny další výrobní operace kromě propouštění šarží, sekundárního a primárního balení.
2. Pokud v novém místě výroby konečného přípravku dochází současně např. k malé změně výrobního postupu nebo změně velikosti výrobní šarže, jedná se o změny paralelní a je třeba tyto změny podat na samostatných formulářích.
3. Příkladem situace, kdy by se nejednalo o navazující změny a kdy by měla být předložena samostatná ohlášení, je přidání tří různých míst výroby. V tomto případě by měla být předložena tři samostatná ohlášení o přidání daných tří míst, na třech formulářích.
4. V některých případech mohou být změna kontrolní metody a změna specifikace považovány za navazující, jestliže se týkají téže zkoušky (např. změna kontrolní metody, která umožní přesnější rozlišení jednotlivých nečistot a navazující změna limitů pro tyto nečistoty). Změny, které se týkají více zkoušek, se nepovažují za související, a tudíž je nutno předložit pro jednotlivé změny samostatná ohlášení (např. nahrazení zkoušky na pyrogeny zkouškou na bakteriální endotoxiny a přidání druhé metody ke zkoušce na totožnost léčivé látky do specifikace).
5. V případě žádosti o změnu typu IA15b, tj. předložení nového nebo aktualizovaného certifikátu shody s Evropským lékopisem pro léčivou látku od nového výrobce, pokud není v certifikátu shody uvedena doba reatestace a žadatel chce poskytnout data dokládající dobu reatestace, tj. stabilitní studii látky nového výrobce, je třeba tak učinit podáním paralelní žádosti o změnu typu IB17a. Změna typu IB nemůže být změnou navazující na změnu typu IA. Souvislost mezi oběma změnami je třeba na formuláři žádosti zohlednit.

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

(Nejsou uvedeny změny týkající se pouze veterinárních léčivých přípravků a změny specifické pro centralizovanou proceduru.)

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				
☐	1. Držitel rozhodnutí o registraci musí zůstat stejnou právnickou osobou.			
Dokumentace				
☐	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	žádná	IB
Podmínky				
☐	1. Je vyloučena záměna s názvy existujících léčivých přípravků nebo s mezinárodním nechráněným názvem (INN) léčivé látky.			

3	Změna názvu léčivé látky	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1	IA
Podmínky				
☐	1. Léčivá látka musí zůstat stejná.			
Dokumentace				
☐	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 splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1, 2	IA
Podmínky				
☐	1. Místo výroby musí zůstat stejné.			
Dokumentace				
☐	1. Doklad příslušného úřadu (např. Výpis z obchodního rejstříku nebo jiné zákonem upravené evidence), ve kterém je uvedeno nové jméno nebo nová adresa.			
☐	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				
☐	1. Místo výroby musí zůstat stejné.			
Dokumentace				
☐	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.			
☐	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
		1	1	IA
Podmínky				
☐	1. Změna následuje po přidělení nebo změně kódu ATC Světovou zdravotnickou organizací (WHO).			
Dokumentace				
☐	1. Průkaz přijetí Světovou zdravotnickou organizací nebo kopie seznamu kódů ATC.			

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 tobolky	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				
☐	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).			
☐	2. Místo má příslušné povolení (k výrobě lékové formy nebo daného přípravku).			
☐	3. Nejedná se o sterilní přípravek.			
☐	4. Je k dispozici plán validace nebo byla v novém místě úspěšně provedena validace výroby podle současného protokolu alespoň na třech výrobních šaržích.			
☐	5. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.			
Dokumentace				
☐	1. Průkaz toho, že navrhované místo výroby má příslušné povolení pro výrobu dané lékové formy nebo přípravku, tj.: - 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.			
☐	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.			
☐	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.			
☐	4. Uvedou se čísla šarží (nejméně tři) použitých ve validační studii nebo se předloží validační protokol (plán).			
☐	5. Formulář žádosti o změnu musí jasně uvádět celý „stávající“ a celý „navrhovaný“ výrobní řetězec konečného přípravku s uvedením činností, které se v daných místech provádějí.			
☐	6. Kopie schválených specifikací platných pro propouštění a během doby použitelnosti.			
☐	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).			
☐	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.			
☐	9. i) pokud nové místo výroby používá léčivou látku jako výchozí látku-prohlášení kvalifikované osoby (QP) v místě odpovědném za propouštění šarže, že je léčivá látka vyráběna v souladu s podrobnými pokyny pro SVP pro výchozí látku jak jsou přijaty Společenstvím. ii) kromě toho, pokud je nové místo výroby umístěno v EHP a používá léčivou látku jako výchozí látku-prohlášení kvalifikované osoby (QP) nového místa výroby, že použitá léčivá látka je vyráběna v souladu s podrobnými pokyny pro SVP pro výchozí látku jak je přijato 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 ústavem předtím, než předloží 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.				
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	IA
	2. zahrnuje kontrolu / zkoušení šarží	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
Podmínky				
☐	1. Výrobce odpovědný za propouštění šarží musí mít sídlo v EHP.			
☐	2. Místo má příslušné povolení.			
☐	3. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.			
☐	4. Bylo úspěšně dokončeno převedení metod ze stávajícího na nové místo nebo do nové zkušební laboratoře.			

Dokumentace	
☐	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.
☐	2. Formulář žádosti o změnu musí jasně uvádět celý „stávající“ a celý „navrhovaný“ výrobní řetězec konečného přípravku s uvedením činností, které se v daných místech provádějí.
☐	3. Prohlášení kvalifikované osoby (QP) odpovědné za certifikaci šarže uvádějící, že výrobce(i) léčivé látky zmíněný(i) v rozhodnutí o registraci vyrábějí v souladu s podrobnými pokyny pro SVP pro výchozí látky.

9	Vypuštění některého místa výroby (včetně místa výroby léčivé látky, meziproduktu 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				
☐	1. Formulář žádosti o změnu musí jasně uvádět celý „stávající“ a celý „navrhovaný“ výrobní řetězec konečného přípravku s uvedením činností, které se v daných místech provádějí.			

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				
☐	1. Nedochází ke změně kvalitativního ani kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností.			
☐	2. Léčivou látkou není biologická látka.			
☐	3. Způsob syntézy se nemění, tj. zůstávají stejné meziprodukty. U rostlinných léčivých přípravků se nemění geografický zdroj a produkce rostlinné látky ani způsob výroby přípravku.			
Dokumentace				
☐	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 meziproduktu	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				
☐	1. Jen takové změny výrobního postupu, které jsou vyvolány přechodem na větší výrobní šarži, např. použití zařízení jiné velikosti.			
☐	2. Pro navrhovanou velikost šarže mají být k dispozici výsledky zkoušek alespoň dvou šarží vyhovujících specifikaci.			
☐	3. Léčivou látkou není biologická látka.			
☐	4. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost procesu.			
☐	5. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby nebo pochybností o stabilitě.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	2. Čísla zkoušených šarží, jejichž velikost odpovídá navrhované velikosti šarže.			
☐	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).			
☐	4. Kopie schválené specifikace léčivé látky (případně meziproduktu).			

12	Změna specifikace léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziproductu / 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 / meziproductu / činidla používaného při výrobním procesu léčivé látky	2, 4	1, 2, 3, 4	IB
Podmínky				
☐	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).			
☐	2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.			
☐	3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.			
☐	4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
☐	5. Léčivou látkou není biologická látka.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	2. Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.			
☐	3. Podrobné údaje o veškerých nových analytických metodách a výsledky validace.			
☐	4. Výsledky analýzy dvou výrobních šarží příslušné látky zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.			
☐	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.			
☐	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, meziproduct 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				
☐	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.			
☐	2. Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s příslušnými pokyny.			
☐	3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná se stávající metodou.			
☐	4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
☐	5. Léčivá látka, výchozí surovina, meziproduct ani činidlo nejsou biologické látky.			
Dokumentace				
☐	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).			
☐	2. Srovnávací výsledky validace prokazující, že navrhovaná a stávající metoda jsou srovnatelné.			

14	Změna výrobce léčivé látky nebo výchozí suroviny / meziproductu / 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				
☐	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.			
☐	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>).			
☐	3. Současný nebo nový výrobce léčivé látky nevyužívá Základní dokument pro léčivou látku (Drug Master File).			
☐	4. Změna se netýká léčivého přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.			

Dokumentace	
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC a IIF nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD (pokud přichází v úvahu).
☐	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.
☐	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.
☐	4. Výsledky analýzy šarží (formou srovnávací tabulky), pro nejméně dvě alespoň pilotní šarže léčivé látky ze/od stávajícího a navrhovaného místa výroby/výrobce.
☐	5. Formulář žádosti o změnu by měl jednoznačně uvádět všechny „stávající“ a všechny „navrhované“ výrobce léčivé látky.
☐	6. Prohlášení kvalifikované osoby (QP) každého z držitelů povolení k výrobě zmíněných v žádosti, kde je použita léčivá látka jako výchozí látka a prohlášení kvalifikované osoby (QP) každého držitele povolení k výrobě zmíněného v žádosti jako odpovědného za propouštění šarží. Tato prohlášení by měla uvádět, že výrobce(i) léčivé látky zmíněný(i) v žádosti vyrábějí v souladu s podrobnými pokyny pro SVP pro výchozí látky.

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
Podmínky				
☐	1. Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění z výroby a během doby použitelnosti se nemění.			
☐	2. Nemění se specifikace zkoušek (doplňujících požadavky Evropského lékopisu) na nečistoty ani specifické požadavky pro přípravek (např. profily velikosti částic, polymorfni forma), pokud přichází v úvahu.			
☐	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.			
☐	4. Při procesu výroby léčivé látky, výchozích surovin / meziproduktu / činidla nejsou použity materiály humánního nebo zvířecího původu, u nichž je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti.			
Dokumentace				
☐	1. Kopie platného (aktualizovaného) certifikátu shody s Evropským lékopisem.			
☐	2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC a IIE nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, pokud přichází v úvahu.			
☐	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.			
☐	4. Formulář žádosti o změnu by měl jednoznačně uvádět všechny „stávající“ a všechny „navrhované“ výrobce léčivé látky.			
☐	5. Prohlášení kvalifikované osoby (QP) každého držitele povolení k výrobě zmíněného v žádosti, kde je léčivá látka používána jako výchozí látka a prohlášení kvalifikované osoby (QP) každého držitele povolení k výrobě zmíněného v žádosti jako odpovědného za propouštění šarže. Tato prohlášení by měla uvádět, že výrobce(i) léčivé látky zmíněný(i) v žádosti vyrábějí v souladu s podrobnými pokyny pro SVP pro výchozí látky.			
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 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 ohlášení Typu I je to, že změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby. Podmínky těchto ohlášení je třeba mít na paměti při plnění podmínek, jimiž se řídí 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
		Žádné	1, 2, 3	IA
Podmínky				
Žádné				
Dokumentace				
☐	1. Kopie platného (aktualizovaného) TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem.			
☐	2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	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 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.			

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				
☐	1. Stabilitní studie byly provedeny podle schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že léčivá látka po celou dobu vyhovuje příslušné schválené specifikaci.			
☐	2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.			
☐	3. Léčivou látkou není biologická látka.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk 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.			
☐	2. Kopie schválené specifikace léčivé látky.			

18	Nahrazení pomocné látky srovnatelnou pomocnou látkou	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1, 2, 3, 4, 5	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
Podmínky				
☐	1. Stejně funkční charakteristiky pomocné látky.			
☐	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.			
☐	3. U nové pomocné látky nejsou použity materiály humánního nebo zvířecího původu, u nichž je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti.			
☐	4. Změna se netýká léčivého přípravku obsahujícího biologickou léčivou látku.			
☐	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 ústavu (společně s návrhem opatření).			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům částí IIA, IIB, IIC2, IIE1 a IIF2) nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	2. Změna/výběr pomocných látek musí být zdůvodněna na základě farmaceutického vývoje (včetně aspektů stability a protimikrobní konzervace, pokud je to potřebné).			
☐	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.			
☐	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>).			
☐	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.			

☐	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.

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				
☐	1.	Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).		
☐	2.	Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
☐	3.	Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
☐	4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
☐	5.	Změna se netýká adjuvans u vakcín ani biologických pomocných látek.		
Dokumentace				
☐	1.	Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
☐	2.	Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.		
☐	3.	Podrobný popis jakékoliv nové analytické metody a souhrn výsledků validace		
☐	4.	Výsledky analýzy dvou výrobních šarží zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.		
☐	5.	Pokud je to potřebné, srovnávací údaje o disolučním profilu konečného přípravku pro alespoň jednu pilotní šarží obsahující pomocnou látku, která vyhovuje stávající a navrhované specifikaci. U rostlinných léčivých přípravků může být přijatelné srovnání výsledků zkoušky na rozpadavost.		
☐	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				
☐	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.		
☐	2.	Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s příslušnými pokyny.		
☐	3.	Výsledky validace metody prokazují, že kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná se stávající metodou.		
☐	4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
☐	5.	Látka není biologickou pomocnou látkou.		
Dokumentace				
☐	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).		
☐	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
	Podmínky			
☐	1.	Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění.		
☐	2.	Nemění se specifikace (doplňující požadavky Evropského lékopisu) pro specifické vlastnosti přípravku (např. profily velikosti částic, polymorfní forma), pokud přichází v úvahu.		
☐	3.	Výrobní proces pomocné látky nezahrnuje použití materiálů humánního nebo zvířecího původu, u nichž je nutné posoudit údaje o virové bezpečnosti.		

Dokumentace	
☐	1. Kopie platného (aktualizovaného) certifikátu shody s Evropským lékopisem.
☐	2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
☐	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.

22	Předložení nového nebo aktualizovaného TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem pro pomocnou látku od již schváleného výrobce nebo od nového výrobce (nahrazení nebo přidání)	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		Žádné	1, 2, 3	IA
Podmínky				
Žádné				
Dokumentace				
☐	1. Kopie platného (aktualizovaného) TSE certifikátu shody s Evropským lékopisem.			
☐	2. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	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.			

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				
☐	1. Specifikace pomocné látky a specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění.			
Dokumentace				
☐	1. Prohlášení výrobce materiálu, že se jedná o materiál výhradně rostlinného či syntetického původu.			
☐	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				
☐	1. Specifikace není nepříznivě ovlivněna; nedochází ke změně kvalitativního a kvantitativního profilu nečistot ani fyzikálně-chemických vlastností.			
☐	2. Pomocnou látkou není biologická látka.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	2. Výsledky analýzy nejméně dvou alespoň pilotních šarží pomocné látky vyrobených stávajícím a navrhovaným postupem (formou srovnávací tabulky).			
☐	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.			
☐	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				
☐	1. Změna se provádí výlučně za účelem dosažení shody s lékopisem.			
☐	2. Nemění se specifikace (doplňující požadavky lékopisu) pro specifické vlastnosti přípravku (např. profily velikosti částic, polymorfní forma), pokud přichází v úvahu.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	2. Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.			
☐	3. Výsledky analýzy dvou výrobních šarží příslušné látky zahrnující všechny zkoušky nové specifikace.			
☐	4. Údaje prokazující vhodnost monografie pro kontrolu látky, např. srovnání potenciálních nečistot se seznamem nečistot v lékopisné monografii.			
☐	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.			
☐	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
a)	zprůsnění 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				
☐	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).			
☐	2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.			
☐	3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.			
☐	4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	2. Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.			
☐	3. Podrobné údaje o jakékoliv nové zkušební metodě a výsledky validace			
☐	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				
☐	1. Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu).			
☐	2. Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s platnými pokyny.			
☐	3. Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná s předchozí metodou.			
☐	4. Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD, zahrnující popis analytických metod a souhrn výsledků validace.			
☐	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				
☐	1. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která má vliv na podání, použití, bezpečnost či stabilitu konečného přípravku.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk 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, 6	IB
	b) všechny ostatní lékové formy	1, 2, 3, 4	1, 4, 5	IA
		1, 3, 4	1, 2, 3, 4, 5, 6	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 ústavu (společně s návrhem opatření).			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk 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 O ₂ , CO ₂ a vlhkost).			
☐	3. Předloží se důkaz 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 navrhované specifikace.			
☐	6. Předloží se vzorek stávajícího a navrhovaného vnitřního obalu.			

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. Doplněk k příslušným oddílům části IIC nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.			
☐	2. Doklad o značce shody CE.			
☐	3. Pokud je to potřebné, doloží se srovnání stávající a navrhované specifikace.			

31	Změna zkoušek nebo limitů používaných v průběhu výrobního procesu přípravku	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ 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				
☐	1. Změna není důsledkem žádného závazku z předchozích posouzení (např. v rámci řešení žádosti o registraci nebo změnu typu II).			
☐	2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.			
☐	3. Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.			
☐	4. Žádná nová zkušební metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.			

Dokumentace	
☐	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.
☐	2. Stávající a navrhovaná specifikace formou srovnávací tabulky.
☐	3. Podrobné údaje o jakékoliv nové analytické metodě a výsledky validace.
☐	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	
☐	1. Změna nemá vliv na reprodukovatelnost a/nebo konzistenci přípravku.
☐	2. Změna se vztahuje pouze na standardní perorální lékové formy s okamžitým uvolňováním a na nesterilní tekuté lékové formy.
☐	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.
☐	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.
☐	5. Nejedná se o léčivý přípravek obsahující biologickou léčivou látku.
☐	6. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby nebo pochybností o stabilitě.
☐	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 ústavu (společně s návrhem opatření).
Dokumentace	
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIB nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
☐	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 ústavu (společně s návrhem opatření)
☐	3. Kopie schválených specifikací platných pro propouštění a během doby použitelnosti.
☐	4. Uvedou se čísla šarží (nejméně tři) použitých ve validační studii nebo se předloží validační protokol (plán).
☐	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	
☐	1. Celkový princip výroby zůstává stejný.
☐	2. Nový výrobní postup musí vést k přípravku totožnému ve všech aspektech jakosti, bezpečnosti a účinnosti.
☐	3. Léčivý přípravek neobsahuje biologickou léčivou látku.
☐	4. V případě změny sterilizačního procesu se změna týká jen přechodu na standardní lékopisný postup.
☐	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 ústavu (společně s návrhem opatření).
Dokumentace	
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIB nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.
☐	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.
☐	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 ústavu (společně s návrhem opatření)..
☐	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>).
☐	5. V případě změny sterilizačního postupu se předloží výsledky validace.
☐	6. Kopie schválené specifikace platné pro propouštění a během doby použitelnosti.
☐	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 ústavu (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	1, 2, 3	IA
	2. aromat	1, 2, 3, 4	1, 2, 3	IA
b)	zvýšení obsahu, přidání nebo nahrazení jedné nebo více složek			
	1. barviv	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IB
	2. aromat	1, 2, 3, 4, 5, 6	1, 2, 3, 4, 5	IB
Podmínky				
☐	1.	Nejedná se o změnu funkčních charakteristik lékové formy, např. doba rozpadu, disoluční profil.		
☐	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.		
☐	3.	Specifikace konečného přípravku byla aktualizována pouze s ohledem na vzhled / vůni / chuť, případně byla vypuštěna nebo přidána zkouška totožnosti.		
☐	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 ústavu (společně s návrhem opatření). Pokud je to potřebné, měly by navíc být provedeny zkoušky fotostability.		
☐	5.	Jakékoliv nové složky musí být v souladu s příslušnými směrnicemi (např. směrnice Rady 78/25/EHS, ve znění pozdějších předpisů pro barviva a směrnice 88/388/EHS pro aroma).		
☐	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>).		
Dokumentace				
☐	1.	Doplněk 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).		
☐	2.	Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích.		
☐	3.	Předloží se vzorek přípravku navrhovaného složení.		
☐	4.	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 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				
☐	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.		
☐	2.	Potahová vrstva není kritickým faktorem pro mechanismus uvolňování.		
☐	3.	Specifikace konečného přípravku byla aktualizována pouze s ohledem na hmotnost, případně rozměry.		
☐	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 ústavu (společně s návrhem opatření).		
Dokumentace				
☐	1.	Doplněk k příslušným oddílům části IIA, IIB, IIE1 nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
☐	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.		
☐	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>).		
☐	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				
☐	1. Nejedná se o změnu kvalitativního nebo kvantitativního složení vnitřního obalu.			
☐	2. Změna se netýká základní složky obalového materiálu, která ovlivňuje podání, použití, bezpečnost nebo stabilitu konečného přípravku.			
☐	3. V případě změny volného prostoru nad přípravkem (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 ústavu (společně s návrhem opatření).			
Dokumentace				
☐	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.			
☐	2. Uvedou se čísla šarží použitých ve stabilitních studiích, přichází-li v úvahu.			
☐	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				
☐	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).		
☐	2.	Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby.		
☐	3.	Jakákoliv změna by měla být v rozsahu limitů platných v současné době.		
☐	4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
☐	5.	Kontrolní metoda není používána pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku léčivého přípravku.		
Dokumentace				
☐	1.	Doplněk k příslušným oddílům části IIE nebo k ekvivalentní části dokumentace ve formátu CTD.		
☐	2.	Stávající a navrhované specifikace formou srovnávací tabulky.		
☐	3.	Podrobné údaje o jakékoliv nové kontrolní metodě a výsledky validace.		
☐	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				
☐	1.	Analytická metoda se nemění (např. lze připustit změnu délky kolony nebo teploty, nikoli však odlišný typ kolony nebo odlišnou metodu).		
☐	2.	Byly provedeny odpovídající (re-)validační studie v souladu s platnými pokyny.		
☐	3.	Výsledky validace metody prokazují, že nová kontrolní metoda je přinejmenším srovnatelná se stávající metodou.		
☐	4.	Žádná nová kontrolní metoda nezahrnuje novou nestandardní techniku ani standardní techniku používanou novým způsobem.		
☐	5.	Kontrolní metoda není používána pro biologickou léčivou látku nebo biologickou pomocnou látku léčivého přípravku.		
Dokumentace				
☐	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.		
☐	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				
☐	1. Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě vzhledu).			
☐	2. Jakýkoliv nový inkoust musí vyhovovat příslušným farmaceutickým právním předpisům.			
Dokumentace				
☐	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).			
☐	2. Předloží se vzorek přípravku navrhovaného vzhledu.			

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
		1, 2	1, 2, 3, 4, 5	IB
	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				
☐	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.			
☐	2. Specifikace konečného přípravku platná pro propouštění a během doby použitelnosti se nemění (kromě rozměrů).			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIB a IIE1 (zahrnující podrobný náčrtek stávajícího a navrhovaného stavu).			
☐	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 rozpadavost.			
☐	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>).			
☐	4. Předloží se vzorek přípravku navrhovaných rozměrů.			
☐	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				
☐	1. Nová velikost balení má odpovídat dávkování a délce trvání léčby, jak je schváleno v Souhrnu údajů o přípravku.			
☐	2. Materiál vnitřního obalu zůstává stejný.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk k příslušným oddílům části IIA, IIC a IIE.			
☐	2. Odůvodnění nové velikosti balení prokazující, že nová velikost odpovídá režimu dávkování a délce užívání tak, jak je schváleno v Souhrnu údajů o přípravku.			
☐	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 naředění nebo rekonstituci	1, 2	1, 2	IB
	b) podmínek uchovávání konečného přípravku nebo naředěného / rekonstituovaného přípravku	1, 2, 4	1, 2	IB

Podmínky	
☐	1. Byly provedeny stabilitní studie podle současného schváleného protokolu. Studie musí prokazovat, že přípravek vyhovuje po celou dobu použitelnosti příslušné schválené specifikaci.
☐	2. Změna není důsledkem neočekávaných událostí, které nastaly během výroby, nebo pochybností o stabilitě.
☐	3. Doba použitelnosti nepřesahuje 5 let.
☐	4. Nejedná se o biologický léčivý přípravek.
Dokumentace	
☐	1. Doplněk 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 (pokrývající celou požadovanou dobu použitelnosti) alespoň se dvěma výrobními šaržemi ¹⁾ 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. <i>1) Pilotní šarže mohou být akceptovány, pokud je předložen závazek o ověření doby použitelnosti na výrobních šaržích.</i>
☐	2. Kopie schválené specifikace platné pro konečný přípravek během jeho doby použitelnosti, specifikace po naředění/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
	1. přidání nebo nahrazení	1, 2	1, 2, 3	IA
	2. vypuštění	3		IB
Podmínky				
☐	1. Navrhované odměrné zařízení musí přesně podat požadovanou dávku daného přípravku v souladu se schváleným dávkováním; jsou k dispozici výsledky odpovídajících studií.			
☐	2. Nové odměrné zařízení je kompatibilní s léčivým přípravkem.			
☐	3. Je stále umožněno přesné podání léčivého přípravku.			
Dokumentace				
☐	1. Doplněk 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).			
☐	2. Doklad o značce shody CE.			
☐	3. Předloží se vzorek nového odměrného zařízení nebo aplikátoru.			

46	Změna Souhrnu údajů o přípravku v zásadě podobného přípravku v důsledku rozhodnutí Komise v rámci postupu přezkoumání pro původní léčivý přípravek podle článku 30 směrnice 2001/83/ES (§ 42, odst.1 zákona č. 378/2007)	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1, 2	1	IB
Podmínky				
☐	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.			
☐	2. Žádost se podává do 90 dnů od zveřejnění rozhodnutí Komise.			
Dokumentace				
☐	1. Kopie Souhrnu údajů o přípravku, která je přílohou rozhodnutí Komise o příslušné referenční proceduře.			

47	Zařazení léčivého přípravku mezi vyhrazená léčiva	Podmínky, které mají být splněny	Dokumentace, která má být předložena	Typ procedury
		1	1	IB
Podmínky				
Dokumentace				
☐	1. Předkládá se dokumentace podle pokynu REG-75 verze 1, který upřesňuje požadavky § 6 vyhlášky č. 228/2008 Sb.			