

## I

(Πράξεις για την ισχύ των οποίων απαιτείται δημοσίευση)

**ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

της 3ης Ιουνίου 2003

**σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων εκ μέρους της αρμόδιας αρχής κράτους μέλους**

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση<sup>(1)</sup>, και ιδίως το άρθρο 35 παράγραφος 1,την οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα<sup>(2)</sup>, και ιδίως το άρθρο 39 παράγραφος 1,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Έχοντας υπόψη την πρακτική εμπειρία από την εφαρμογή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 541/95 της Επιτροπής, της 10ης Μαρτίου 1995, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους της αρμόδιας αρχής κράτους μέλους<sup>(3)</sup>, όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1146/98<sup>(4)</sup>, ενδείκνυται η απλούστευση της διαδικασίας για την αλλαγή των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας.
- (2) Ορισμένες από τις διαδικασίες που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 541/95 θα πρέπει επομένως να αναπροσαρμοστούν, χωρίς όμως να υπάρξει απομάκρυνση από τις γενικές αρχές στις οποίες βασίζονται οι διαδικασίες αυτές.
- (3) Ως συνέπεια της έκδοσης των οδηγιών 2001/82/ΕΚ και 2001/83/ΕΚ, οι οποίες κωδικοποίησαν την κοινοτική νομοθεσία στον τομέα των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση και των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, αντιστοίχως, θα πρέπει να επικαιροποιηθούν οι παραπομπές στις διατάξεις της νομοθεσίας αυτής.

(4) Ο παρών κανονισμός θα πρέπει να συνεχίσει να ισχύει και για την εξέταση αιτήσεων τροποποιήσεων των όρων χορήγησης μιας άδειας κυκλοφορίας υπό την οδηγία 87/22/ΕΟΚ του Συμβουλίου<sup>(5)</sup>, που καταργήθηκε από την οδηγία 93/41/ΕΟΚ<sup>(6)</sup>.

(5) Ενδείκνυται να προβλεφθεί μια απλουστευμένη και ταχεία διαδικασία κοινοποίησης για ορισμένες ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις, που δεν επηρεάζουν την εγκεκριμένη ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του προϊόντος, χωρίς προηγούμενη αξιολόγηση από το κράτος μέλος αναφοράς. Εντούτοις, για άλλους τύπους τροποποιήσεων ήσσονος σημασίας θα πρέπει να εξακολουθήσει να απαιτείται η αξιολόγηση των υποβαλλομένων δικαιολογητικών από το κράτος μέλος αναφοράς.

(6) Στις περιπτώσεις στις οποίες διατηρείται η διαδικασία αξιολόγησης, το κράτος μέλος αναφοράς πρέπει να αξιολογεί τον φάκελο εξ ονόματος όλων των ενδιαφερομένων κρατών μελών για να αποφεύγονται οι παράλληλες εργασίες.

(7) Οι διάφοροι τύποι ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων θα πρέπει να ταξινομούνται σύμφωνα με τους όρους που πρέπει να πληρούνται για να οριστεί η διαδικασία που θα ακολουθείται. Είναι ιδιαίτερος απαραίτητο να δίδεται ακριβής ορισμός του τύπου των ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων για τις οποίες δεν χρειάζεται καμία προηγούμενη αξιολόγηση.

(8) Είναι απαραίτητο να αποσαφηνιστεί ο ορισμός μιας «επέκτασης» της άδειας κυκλοφορίας, αν και θα πρέπει να εξακολουθήσει να είναι δυνατή η υποβολή ξεχωριστής, πλήρους αίτησης για άδεια κυκλοφορίας για ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει ήδη εγκριθεί, αλλά με διαφορετική ονομασία και με διαφορετική σύνοψη χαρακτηριστικών του προϊόντος.

(1) ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

(2) ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 1.

(3) ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 7.

(4) ΕΕ L 159 της 3.6.1998, σ. 31.

(5) ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 38.

(6) ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 40.

- (9) Ενδείκνυται να επιτρέπεται στις εθνικές αρχές του κράτους μέλους να μειώνουν την περίοδο αξιολόγησης σε περίπτωση τροποποίησης επειγόντος χαρακτήρα ή να παρατείνουν την περίοδο αυτή σε περίπτωση μείζονος σημασίας τροποποίησης που συνεπάγεται σημαντικές μεταβολές.
- (10) Το χρονικό πλαίσιο για τη διαδικασία που θα ακολουθείται στην περίπτωση όπου η εθνική αρχή επιβάλλει περιορισμούς ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα θα πρέπει να αποσαφηνιστεί.
- (11) Απαιτείται περαιτέρω αποσαφήνιση όσον αφορά την αναθεώρηση της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, τη σήμανση και το φυλλάδιο οδηγιών. Πάντως, οι διαδικασίες που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται σε τροποποιήσεις της σήμανσης ή του φύλλου οδηγιών που δεν αποτελούν συνέπεια μεταβολών της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
- (12) Για να εξασφαλιστεί η σαφήνεια, ενδείκνυται η αντικατάσταση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 541/95.
- (13) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση και της μόνιμης επιτροπής για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα,

ΕΞΕΛΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

### Άρθρο 1

#### Θέμα

Ο παρών κανονισμός καθορίζει τη διαδικασία εξέτασης των αιτήσεων τροποποίησης των όρων άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, των φαρμακευτικών προϊόντων που καλύπτονται από τις διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης που ορίζονται στα άρθρα 17 και 18 και στο άρθρο 28 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, ή στα άρθρα 21 και 22 και στο άρθρο 32 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, και των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία υπήρξε παραπομπή στις διαδικασίες που ορίζονται στα άρθρα 32, 33 και 34 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή τα άρθρα 36, 37 και 38 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

### Άρθρο 2

#### Πεδίο εφαρμογής

Ο παρών κανονισμός δεν ισχύει για τις:

- α) επεκτάσεις αδειών κυκλοφορίας που πληρούν τους όρους που ορίζονται στο παράρτημα II του παρόντος κανονισμού·

- β) μεταβιβάσεις μιας άδειας κυκλοφορίας σε νέο κάτοχο·
- γ) μεταβολές του ανώτατου ορίου καταλοίπων όπως ορίζεται στο άρθρο 1 παράγραφος 1 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου <sup>(1)</sup>.

Οι επεκτάσεις που αναφέρονται στο στοιχείο α) θα εξετάζονται σύμφωνα με τη διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 17 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και το άρθρο 21 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

### Άρθρο 3

#### Ορισμοί

Κατά την έννοια του παρόντος κανονισμού, ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

1. Ως «τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας» νοείται:
  - α) για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση: τροποποίηση του περιεχομένου των εγγράφων που αναφέρονται στα άρθρα 8 έως 12 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ·
  - β) για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα: η τροποποίηση του περιεχομένου των εγγράφων που αναφέρονται στα άρθρα 12 έως 15 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.
2. Ως «ήσσονος σημασίας τροποποίηση» τύπου ΙΑ ή τύπου ΙΒ νοείται μια τροποποίηση που περιλαμβάνεται στο παράρτημα Ι η οποία πληροί τους όρους που ορίζονται εκεί.
3. Ως «μείζονος σημασίας τροποποίηση» τύπου ΙΙ νοείται μια τροποποίηση που δεν μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση ή επέκταση της άδειας κυκλοφορίας.
4. Ως «κράτος μέλος αναφοράς» νοείται το κράτος μέλος το οποίο έχει εκπονήσει την έκθεση αξιολόγησης για συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως βάση για τις διαδικασίες που αναφέρονται στο άρθρο 1 ή, εναλλακτικά, το κράτος μέλος το οποίο είχε επιλεγεί σχετικά από τον κάτοχο της άδειας όσον αφορά την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού.
5. Ως «επείγων περιορισμός ασφαλείας» νοείται οιαδήποτε προσωρινή μεταβολή των πληροφοριακών στοιχείων που συνοδεύουν το προϊόν η οποία αφορά ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω στοιχεία της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, τις ενδείξεις, την ποσολογία, τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις, το σκοπούμενο είδος και τις περιόδους διακοπής της χορήγησης, λόγω νέων πληροφοριών που έχουν σημασία για την ασφαλή χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 224 της 18.8.1990, σ. 1.

## Άρθρο 4

**Διαδικασία κοινοποίησης για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA**

1. Όσον αφορά ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IA, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (στο εξής «ο κάτοχος») πρέπει να υποβάλει ταυτόχρονα στις αρμόδιες αρχές των διαφόρων κρατών μελών όπου έχει άδεια κυκλοφορίας το φαρμακευτικό προϊόν μια κοινοποίηση συνοδευόμενη από:

- α) όλα τα απαραίτητα έγγραφα περιλαμβανομένων αυτών που τροποποιούνται ως αποτέλεσμα της τροποποίησης·
- β) κατάλογο των εμπλεκόμενων κρατών μελών και ένδειξη του κράτους μέλους αναφοράς για το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν·
- γ) τα σχετικά τέλη που προβλέπονται από τους ισχύοντες εθνικούς κανόνες στα εμπλεκόμενα κράτη μέλη.

2. Μια κοινοποίηση πρέπει να αφορά μόνον μία τροποποίηση τύπου IA στην άδεια κυκλοφορίας. Όταν πρόκειται να πραγματοποιηθούν περισσότερες τροποποιήσεις τύπου IA στους όρους μιας άδειας κυκλοφορίας, υποβάλλεται ξεχωριστή κοινοποίηση για κάθε επιδιωκόμενη τροποποίηση τύπου IA. Καθεμία από τις τροποποιήσεις αυτές περιέχει επίσης παραπομπή στις άλλες κοινοποιήσεις.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, όταν μια τροποποίηση τύπου IA της άδειας κυκλοφορίας οδηγεί σε επακόλουθες μεταβολές τύπου IA, μια ενιαία κοινοποίηση μπορεί να καλύψει όλες αυτές τις τροποποιήσεις. Η ενιαία τροποποίηση πρέπει να περιέχει περιγραφή της σχέσης μεταξύ αυτών των επακόλουθων τροποποιήσεων τύπου IA.

4. Όταν μια τροποποίηση απαιτεί επακόλουθη αναθεώρηση της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της σήμανσης και του φύλλου οδηγιών, αυτό θεωρείται μέρος της τροποποίησης.

5. Αν η κοινοποίηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στις παραγράφους 1 έως 4, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς, εντός δεκατεσσάρων ημερών από την παραλαβή της κοινοποίησης αναγνωρίζει την εγκυρότητα αυτής της κοινοποίησης και πληροφορεί σχετικά τις άλλες ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Κάθε εμπλεκόμενη αρμόδια αρχή, εφόσον είναι απαραίτητο, επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας, η οποία χορηγήθηκε δυνάμει του άρθρου 6 της οδηγίας 2001/83/EK ή του άρθρου 5 της οδηγίας 2001/82/EK.

## Άρθρο 5

**Διαδικασία κοινοποίησης για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IB**

1. Όσον αφορά τις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IB, ο κάτοχος πρέπει να υποβάλει ταυτόχρονα στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών όπου το φαρμακευτικό προϊόν έχει άδεια κυκλοφορίας, την κοινοποίηση συνοδευόμενη από:

- α) όλα τα απαραίτητα έγγραφα, περιλαμβανομένων αυτών που τροποποιούνται ως αποτέλεσμα της τροποποίησης·
- β) κατάλογο των εμπλεκόμενων κρατών μελών και ένδειξη του κράτους μέλους αναφοράς για το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν·
- γ) τα σχετικά τέλη που προβλέπονται από τους ισχύοντες εθνικούς κανονισμούς στο σχετικό κράτος μέλος αναφοράς.

2. Μια κοινοποίηση πρέπει να αφορά μόνον μία τροποποίηση τύπου IB. Όταν πρόκειται να πραγματοποιηθούν πολλές τροποποιήσεις τύπου IB στους όρους μιας άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να υποβάλλεται ξεχωριστή κοινοποίηση σχετικά με κάθε επιδιωκόμενη τροποποίηση τύπου B. Κάθε τέτοια κοινοποίηση πρέπει επίσης να περιέχει παραπομπή στις άλλες κοινοποιήσεις.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, όταν μια τροποποίηση τύπου IB της άδειας κυκλοφορίας οδηγεί σε επακόλουθες τροποποιήσεις τύπου IA ή τύπου IB, μια ενιαία κοινοποίηση τύπου IB μπορεί να καλύπτει όλες αυτές τις επακόλουθες τροποποιήσεις. Η ενιαία κοινοποίηση πρέπει να περιέχει περιγραφή της σχέσης μεταξύ αυτών των επακόλουθων τροποποιήσεων τύπου I.

4. Όταν μια τροποποίηση απαιτεί επακόλουθη αναθεώρηση της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της σήμανσης και του φύλλου οδηγιών, αυτό θεωρείται μέρος της τροποποίησης.

5. Αν η κοινοποίηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στις παραγράφους 1 έως 4, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς αναγνωρίζει την παραλαβή μιας έγκυρης κοινοποίησης και κινεί τη διαδικασία που ορίζεται στις παραγράφους 6 έως 11.

6. Εάν, εντός 30 ημερών από την ημερομηνία αναγνώρισης της παραλαβής έγκυρης κοινοποίησης, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς δεν έχει αποστείλει στον κάτοχο τη γνώμη του όπως προβλέπεται στην παράγραφο 8, η κοινοποιηθείσα τροποποίηση θα θεωρείται ότι έγινε αποδεκτή από όλες τις αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς πληροφορεί σχετικά τις άλλες αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών.

7. Κάθε εμπλεκόμενη αρμόδια αρχή, εφόσον είναι απαραίτητο, επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας η οποία χορηγήθηκε δυνάμει του άρθρου 6 της οδηγίας 2001/83/EK ή του άρθρου 5 της οδηγίας 2001/82/EK.

8. Όταν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς έχει τη γνώμη ότι η κοινοποίηση δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή, πληροφορεί τον κάτοχο που υπέβαλε την κοινοποίηση, εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 6, αναφέροντας τους λόγους στους οποίους βασίζεται η γνώμη της.

9. Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της γνώμης που αναφέρεται στην παράγραφο 8, ο κάτοχος μπορεί να τροποποιήσει την κοινοποίηση για να λάβει δεόντως υπόψη τους λόγους που παρουσιάζονται στη γνωμοδότηση. Στην περίπτωση αυτή, οι διατάξεις των παραγράφων 6 και 7 ισχύουν για την τροποποιημένη κοινοποίηση.

10. Εάν ο κάτοχος δεν τροποποιήσει την κοινοποίηση, η κοινοποίηση θεωρείται ότι έχει απορριφθεί. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς πληροφορεί αμέσως σχετικά τον κάτοχο και τις άλλες εμπλεκόμενες αρμόδιες αρχές.

11. Εντός δέκα ημερών από την παροχή των πληροφοριών που αναφέρονται στην παράγραφο 10, οι αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών ή ο κάτοχος μπορούν να παραπέμψουν το ζήτημα στον οργανισμό για εφαρμογή του άρθρου 35 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/EK ή του άρθρου 39 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/82/EK.

#### Άρθρο 6

#### Διαδικασία έγκρισης για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II

1. Όσον αφορά τις μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II, ο κάτοχος υποβάλλει ταυτόχρονα στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών όπου έχει άδεια κυκλοφορίας το φαρμακευτικό προϊόν μια αίτηση συνοδευόμενη από:

- α) τα σχετικά πληροφοριακά στοιχεία και δικαιολογητικά έγγραφα που αναφέρονται στα άρθρα 8 έως 12 της οδηγίας 2001/83/EK ή τα άρθρα 12 έως 15 της οδηγίας 2001/82/EK·
- β) τα δικαιολογητικά δεδομένα σχετικά με την αιτούμενη τροποποίηση·
- γ) όλα τα έγγραφα που τροποποιούνται ως αποτέλεσμα της αίτησης·
- δ) μια προσθήκη ή επικαιροποίηση των υφισταμένων εκδόσεων/επισκοπήσεων συνόψεων των εμπειρογνομόνων για να ληφθεί υπόψη η ζητούμενη τροποποίηση·
- ε) κατάλογο των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση για τη μείζονος σημασίας τροποποίηση τύπου II και ένδειξη του κράτους μέλους αναφοράς για το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν·
- στ) τα σχετικά τέλη που προβλέπονται από τους ισχύοντες εθνικούς κανόνες στο εμπλεκόμενο κράτος μέλος.

2. Μια αίτηση πρέπει να αφορά μόνον μία τροποποίηση τύπου II. Όταν πρόκειται να πραγματοποιηθούν πολλές τροποποιήσεις τύπου II σε μια άδεια κυκλοφορίας, πρέπει να υποβάλλεται ξεχωριστή αίτηση σχετικά με κάθε επιδιωκόμενη τροποποίηση. Κάθε τέτοια αίτηση πρέπει επίσης να περιέχει παραπομπή στις άλλες αιτήσεις.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, όταν μια τροποποίηση τύπου II οδηγεί σε επακόλουθες τροποποιήσεις, μία ενιαία αίτηση μπορεί να καλύπτει όλες αυτές τις τροποποιήσεις. Η ενιαία αίτηση πρέπει να περιέχει περιγραφή της σχέσης μεταξύ αυτών των επακόλουθων τροποποιήσεων.

4. Όταν μια τροποποίηση απαιτεί επακόλουθη αναθεώρηση της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της σήμανσης και του φύλλου οδηγιών, αυτό θεωρείται μέρος της τροποποίησης.

5. Εάν η αίτηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στις παραγράφους 1 έως 4, οι αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών κοινοποιούν αμέσως στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς την παραλαβή της έγκυρης αίτησης.

6. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς πληροφορεί τις άλλες αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών και τον κάτοχο σχετικά με την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας που ορίζεται στις παραγράφους 7 έως 13.

7. Εντός 60 ημερών από την έναρξη της διαδικασίας, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και σχέδιο απόφασης το οποίο θα απευθύνεται στις άλλες εμπλεκόμενες εθνικές αρχές.

Η περίοδος αυτή μπορεί να μειωθεί έχοντας υπόψη τον επείγοντα χαρακτήρα του θέματος, ιδίως για ζητήματα ασφαλείας.

Η περίοδος αυτή μπορεί να παραταθεί σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που αφορούν μεταβολές ή προσθήκες στις θεραπευτικές ενδείξεις.

Η περίοδος αυτή μπορεί να παραταθεί σε 90 ημέρες για τροποποιήσεις που αφορούν μεταβολή ή προσθήκη σκοπούμενων ειδών που δεν προορίζονται για παραγωγή τροφίμων.

8. Εντός των περιόδων που ορίζονται στην παράγραφο 7, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο να υποβάλει συμπληρωματικές πληροφορίες εντός προθεσμίας που ορίζεται από την αρμόδια αρχή. Η διαδικασία αναστέλλεται μέχρι να υποβληθούν οι συμπληρωματικές πληροφορίες. Στην περίπτωση αυτή, οι περίοδοι που ορίζονται στην παράγραφο 7 μπορούν να παραταθούν για συμπληρωματική χρονική περίοδο που θα καθοριστεί από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς πληροφορεί τις άλλες εμπλεκόμενες εθνικές αρχές.

9. Εντός 30 ημερών από την παραλαβή του σχεδίου απόφασης και της έκθεσης αξιολόγησης, οι άλλες αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών αναγνωρίζουν το σχέδιο απόφασης και πληροφορούν σχετικά την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς περατώνει τη διαδικασία και πληροφορεί σχετικά τις άλλες εμπλεκόμενες αρμόδιες αρχές και τον κάτοχο.

10. Κάθε εμπλεκόμενη αρμόδια αρχή, εφόσον είναι απαραίτητο, επικαιροποιεί τη σχετική άδεια κυκλοφορίας που είχε χορηγηθεί δυνάμει του άρθρου 6 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή του άρθρου 5 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ σύμφωνα με το σχέδιο απόφασης που αναφέρεται στην παράγραφο 9.

11. Οι αποφάσεις οι σχετικές με τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας εφαρμόζονται εντός καθορισμένου χρονικού πλαισίου όπως συμφωνείται μεταξύ της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους αναφοράς και του κατόχου, κατόπιν διαβουλεύσεων με τις άλλες αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών.

12. Εάν, εντός της περιόδου που ορίζεται στην παράγραφο 9, δεν καταστεί δυνατή η αμοιβαία αναγνώριση του σχεδίου απόφασης της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους αναφοράς από μία ή περισσότερες αρμόδιες αρχές, εφαρμόζεται η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 35 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή το άρθρο 39 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

13. Εντός δέκα ημερών από τη λήξη της διαδικασίας που αναφέρεται στην παράγραφο 8 και σε περίπτωση κατά την οποία οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση έχουν τη γνώμη ότι η τροποποίηση δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή, ο κάτοχος μπορεί να παραπέμψει το ζήτημα στον οργανισμό για εφαρμογή του άρθρου 35 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή το άρθρο 39 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

#### Άρθρο 7

### Εμβόλια ανθρώπινης γρίπης

1. Όσον αφορά τις τροποποιήσεις των όρων των αδειών κυκλοφορίας εμβολίων ανθρώπινης γρίπης, ισχύει η διαδικασία που ορίζεται στις παραγράφους 2 έως 5.

2. Εντός 30 ημερών από την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας, η αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους αναφοράς συντάσσει έκθεση αξιολόγησης με βάση τα έγγραφα ποιότητας που αναφέρονται στην ενότητα 3 του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και σχέδιο απόφασης το οποίο θα απευθύνεται στις άλλες εμπλεκόμενες εθνικές αρχές.

3. Εντός της περιόδου που ορίζεται στην παράγραφο 2, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο να υποβάλει συμπληρωματικές πληροφορίες. Πληροφορεί σχετικά τις άλλες αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών.

4. Εντός δώδεκα ημερών από την παραλαβή του σχεδίου απόφασης και της έκθεσης αξιολόγησης, οι άλλες αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών αναγνωρίζουν το σχέδιο απόφασης και πληροφορούν σχετικά την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς.

5. Τα κλινικά δεδομένα και, κατά περίπτωση, τα δεδομένα τα σχετικά με τη σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, διαβιβάζονται από τον κάτοχο στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς και στις άλλες αρμόδιες αρχές των εμπλεκόμενων κρατών μελών το αργότερο δώδεκα ημέρες από τη λήξη της προθεσμίας που ορίζεται στην παράγραφο 4.

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς αξιολογεί τα δεδομένα αυτά και συντάσσει τελική απόφαση εντός επτά ημερών από την παραλαβή των δεδομένων. Οι άλλες εμπλεκόμενες αρμόδιες αρχές αναγνωρίζουν το σχέδιο τελικής απόφασης και, εντός επτά ημερών από την παραλαβή του σχεδίου τελικής απόφασης, εκδίδουν απόφαση σύμφωνα με το σχέδιο τελικής απόφασης.

6. Εάν, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας που ορίζεται στις παραγράφους 2 έως 5, μια αρμόδια αρχή θέτει ζήτημα δημόσιας υγείας το οποίο θεωρεί ότι αποτελεί εμπόδιο για την αμοιβαία αναγνώριση της απόφασης που πρέπει να ληφθεί, εφαρμόζεται η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 35 παράγραφος 2 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

#### Άρθρο 8

### Πανδημική κατάσταση όσον αφορά ανθρώπινες ασθένειες

Σε περίπτωση πανδημικής κατάστασης όσον αφορά τον ιό της ανθρώπινης γρίπης, δεόντως αναγνωρισμένης από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας ή από την Κοινότητα στο πλαίσιο της απόφασης αριθ. 2119/98/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου<sup>(1)</sup>, οι αρμόδιες αρχές μπορούν κατ' εξαίρεση και προσωρινά να θεωρήσουν ότι η τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για εμβόλια ανθρώπινης γρίπης γίνεται δεκτή μετά την κατάθεση αίτησης και πριν από το πέρας της διαδικασίας που ορίζεται στο άρθρο 7. Εντούτοις, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αυτής μπορούν να υποβληθούν πλήρη δεδομένα για την κλινική ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Σε περίπτωση πανδημικής κατάστασης όσον αφορά ανθρώπινες ασθένειες, εκτός από τον ιό της ανθρώπινης γρίπης, μπορεί να εφαρμοστεί η πρώτη παράγραφος και το άρθρο 7 *mutatis mutandis*.

#### Άρθρο 9

### Επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας

1. Εάν ο κάτοχος, σε περίπτωση κινδύνου για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων επιβάλει επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας, πληροφορεί αμέσως σχετικά τις αρμόδιες αρχές. Εάν οι αρμόδιες αρχές δεν προβάλουν ένσταση εντός 24 ωρών από την παραλαβή των πληροφοριών αυτών, οι επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας θεωρούνται ότι έγιναν αποδεκτοί.

Ο επείγων περιορισμός ασφαλείας εφαρμόζεται εντός συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου, όπως θα συμφωνηθεί με τις αρμόδιες αρχές.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 268 της 3.10.1998, σ. 1.

Η αντίστοιχη αίτηση τροποποίησης που αντικατοπτρίζει τον επείγοντα περιορισμό ασφαλείας υποβάλλεται αμέσως και οπωσδήποτε όχι αργότερα από δεκαπέντε ημέρες μετά την έναρξη του επείγοντος περιορισμού ασφαλείας, στις αρμόδιες αρχές για εφαρμογή των διαδικασιών που ορίζονται στο άρθρο 6.

2. όταν οι αρμόδιες αρχές επιβάλουν επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας στον κάτοχο, ο κάτοχος υποχρεούται να υποβάλει αίτηση για τροποποίηση που θα λαμβάνει υπόψη τους περιορισμούς ασφαλείας που επέβαλαν οι αρμόδιες αρχές.

Ο επείγων περιορισμός ασφαλείας εφαρμόζεται εντός συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου, όπως θα συμφωνηθεί με τις αρμόδιες αρχές.

Η αντίστοιχη αίτηση τροποποίησης που αντικατοπτρίζει τον επείγοντα περιορισμό ασφαλείας, που θα περιλαμβάνει τα κατάλληλα δικαιολογητικά που συνηγορούν υπέρ της μεταβολής, υποβάλλεται αμέσως και οπωσδήποτε όχι αργότερο από δεκαπέντε ημέρες μετά την έναρξη του επείγοντος περιορισμού ασφαλείας, στις εμπλεκόμενες αρμόδιες αρχές για εφαρμογή των διαδικασιών που ορίζονται στο άρθρο 6.

Η παρούσα παράγραφος εφαρμόζεται υπό την επιφύλαξη του άρθρου 36 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και του άρθρου 40 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.

#### Άρθρο 10

#### Κατάργηση

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 541/95 καταργείται.

Οι παραπομπές στον καταργηθέντα κανονισμό θεωρούνται παραπομπές στον παρόντα κανονισμό.

#### Άρθρο 11

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Εφαρμόζεται από την 1η Οκτωβρίου 2003.

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 3 Ιουνίου 2003.

Για την Επιτροπή  
Erkki LIIKANEN  
Μέλος της Επιτροπής

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΚΑΙ ΟΡΟΙ ΤΩΝ ΗΞΣΟΝΟΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΩΝ (ΤΥΠΟΥ ΙΑ ΚΑΙ ΙΒ) ΣΕ ΜΙΑ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΟΠΩΣ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΣΤΑ ΑΡΘΡΑ 3 ΕΩΣ 5****Εισαγωγικές δηλώσεις**

Οι τίτλοι των τροποποιήσεων είναι αριθμημένοι και οι υποκατηγορίες απεικονίζονται με γράμματα και αριθμούς με μικρότερους χαρακτήρες. Οι όροι που είναι απαραίτητοι για να ακολουθήσει μια δεδομένη τροποποίηση είτε διαδικασία τύπου ΙΑ είτε διαδικασία τύπου ΙΒ παρουσιάζονται για κάθε υποκατηγορία και καταγράφονται κάτω από κάθε τροποποίηση.

Για να καλυφθούν άλλες ενδεχόμενες αλλαγές, είναι απαραίτητη η υποβολή αιτήσεων για κάθε επακόλουθη ή παράλληλη τροποποίηση, που ενδεχομένως συνδέονται με την μεταβολή την οποία αφορά η αίτηση και, ταυτόχρονα, και απαιτείται η σαφής περιγραφή της σχέσης μεταξύ των τροποποιήσεων αυτών.

Για τις κοινοποιήσεις που περιλαμβάνουν πιστοποιητικό καταλληλότητας από την ευρωπαϊκή φαρμακοποία και εφόσον η τροποποίηση αφορά τον φάκελο που είχε υποβληθεί για το πιστοποιητικό, τα δικαιολογητικά που απαιτούνται για τη μεταβολή αυτή πρέπει να υποβάλλονται στην Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων (ΕΔΠΦ). Εάν το πιστοποιητικό αναθεωρηθεί μετά την αξιολόγηση της μεταβολής αυτής, κάθε σχετική άδεια κυκλοφορίας πρέπει να επικυρωθεί. Σε πολλές περιπτώσεις, αυτό μπορεί να γίνει με μια κοινοποίηση τύπου ΙΑ.

Ένα βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα προϊόν του οποίου η δραστική ουσία είναι βιολογική ουσία. Μια βιολογική ουσία είναι μια ουσία που παράγεται ή εξάγεται από μια βιολογική πηγή και για την οποία χρειάζεται ένας συνδυασμός φυσικο-χημικό-βιολογικών δοκιμών και η διεργασία παραγωγής και ο έλεγχός της για το χαρακτηρισμό της και τον προσδιορισμό της ποιότητάς της.

Ως αποτέλεσμα, τα ακόλουθα θα θεωρούνται βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα: ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα και ανθρώπινο πλάσμα όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφοι 4 και 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, αντίστοιχως: ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ: φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου<sup>(1)</sup> και προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο μέρος ΙV του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Μια μεταβολή της διαδικασίας παραγωγής ενός μη πρωτεϊνούχου συστατικού λόγω της μεταγενέστερης εισαγωγής ενός βιοτεχνολογικού σταδίου μπορεί να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις των τροποποιήσεων τύπου Ι αριθ. 15 ή αριθ. 21, κατά περίπτωση. Αυτή η συγκεκριμένη τροποποίηση εφαρμόζεται με την επιφύλαξη των άλλων τροποποιήσεων που παρατίθενται στο παρόν παράρτημα και οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν στο συγκεκριμένο πλαίσιο. Η εισαγωγή ενός πρωτεϊνούχου συστατικού που παράγεται με μια βιοτεχνολογική διεργασία που παρατίθεται στο μέρος Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 σε ένα φαρμακευτικό προϊόν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του εν λόγω κανονισμού. Επιβάλλεται η συμμόρφωση με την κοινοτική νομοθεσία που ισχύει για συγκεκριμένες ομάδες προϊόντων<sup>(2)</sup>.

Δεν υπάρχει ανάγκη να κοινοποιείται στις αρμόδιες αρχές μια επικυρωμένη μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή μιας εθνικής φαρμακοποίας ενός κράτους στην περίπτωση όπου η συμβατότητα με την επικυρωμένη μονογραφία εφαρμόζεται εντός έξι μηνών από τη δημοσίευσή της και γίνεται παραπομπή στην «τρέχουσα έκδοση» στον φάκελο ενός εγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Για τους σκοπούς του παρόντος εγγράφου, η «διαδικασία δοκιμών» έχει την ίδια έννοια με την «αναλυτική διαδικασία» και τα «όρια» έχουν την ίδια έννοια με τα «κριτήρια αποδοχής».

Η Επιτροπή, μετά από διαβούλευση με τα κράτη μέλη, τον οργανισμό και τους ενδιαφερομένους, θα συντάξει και θα δημοσιεύσει λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τα δικαιολογητικά που θα πρέπει να υποβάλλονται.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1.

<sup>(2)</sup> Τρόφιμα και συστατικά τροφίμων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 258/97 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 43 της 14.2.1997, σ. 1), χρωστικές ύλες που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 94/36/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 237 της 10.9.1994, σ. 13), πρόσθετα τροφίμων της οδηγίας 88/388/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 184 της 15.7.1988, σ. 61), διαλύτες εκχύλισης κατά την έννοια της οδηγίας 88/344/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 157 της 24.6.1988, σ. 28), όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 92/115/ΕΟΚ (ΕΕ L 409 της 31.12.1992, σ. 31), και τρόφιμα ή συστατικά τροφίμων που παράγονται με τη βοήθεια βιοτεχνολογικού σταδίου που εισήχθη στην παρασκευή/παραγωγή δεν επιβάλλεται να κοινοποιούνται ως τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος	
1.	Μεταβολή της ονομασίας ή/και της διεύθυνσης του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας	IA	
	Όροι: Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να συνεχίσει να είναι το ίδιο νομικό πρόσωπο.		
2.	Μεταβολή της ονομασίας του φαρμακευτικού προϊόντος	IB	
	Όροι: Δεν υπάρχει σύγκριση με τις ονομασίες υφισταμένων φαρμακευτικών προϊόντων ή με την κοινή διεθνή ονομασία (ΚΔΟ).		
3.	Μεταβολή της ονομασίας της δραστικής ουσίας	IA	
	Όροι: Η δραστική ουσία θα παραμείνει η ίδια.		
4.	Μεταβολή της ονομασίας ή/και της διεύθυνσης ενός παρασκευαστή της δραστικής ουσίας όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο πιστοποιητικό καταλληλότητας της Ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας	IA	
	Όροι: Ο τόπος παρασκευής θα παραμείνει ο ίδιος.		
5.	Μεταβολή της ονομασίας ή/και της διεύθυνσης ενός παρασκευαστή του τελικού προϊόντος	IA	
	Όροι: Ο τόπος παρασκευής θα παραμείνει ο ίδιος.		
6.	Μεταβολή του κωδικού ATC		
	α) Φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση	IA	
	Όροι: Μεταβολή μετά τη χορήγηση ή την τροποποίηση του κωδικού ATC από την ΠΟΥ.		
	β) Κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα	IA	
	Όροι: Μεταβολή μετά τη χορήγηση ή την τροποποίηση του κτηνιατρικού κωδικού ATC.		
7.	Αντικατάσταση ή προσθήκη ενός τύπου παρασκευής για μέρος ή για το σύνολο της διεργασίας παρασκευής του τελικού προϊόντος		
	α) Δευτερεύουσα συσκευασία για όλους τους τύπους φαρμακευτικών μορφών	Όροι: 1, 2 (βλέπε κατωτέρω)	IA
	β) Τόπος πρωτεύουσας συσκευασίας		
	1. Στερεές φαρμακευτικές μορφές, π.χ. δισκία και κάψουλες	Όροι: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Ημιστερεές ή υγρές φαρμακευτικές μορφές	Όροι: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Υγρές φαρμακευτικές μορφές (εναιωρήματα, γαλακτώματα)	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5	IB
	γ) Όλες οι άλλες παραγωγικές πράξεις εκτός από την έγκριση των παρτίδων	Όροι: 1, 2, 4, 5	IB



Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ικανοποιητική επιθεώρηση, κατά τα τρία τελευταία έτη, από μια υπηρεσία επιθεώρησης ενός κράτους μέλους του ΕΟΧ ή μιας χώρας για την οποία υπάρχει συμφωνία αμοιβαίας αναγνώρισης (MRA) ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP) μεταξύ της εν λόγω χώρας και της ΕΕ.</li> <li>2. Χώρος δεόντως εγκεκριμένος (για την παρασκευάσει της σχετικής φαρμακευτικής μορφής ή προϊόντος).</li> <li>3. Το εν λόγω προϊόν δεν είναι αποστειρωμένο προϊόν.</li> <li>4. Υπάρχει πρόγραμμα επικύρωσης ή η επικύρωση της παρασκευής στο νέο χώρο έχει πραγματοποιηθεί επιτυχώς σύμφωνα με το τρέχον πρωτόκολλο με τρεις τουλάχιστον παρτίδες μαζικής παραγωγής.</li> <li>5. Το εν λόγω προϊόν δεν είναι βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν.</li> </ol>		
8. Μεταβολή των ρυθμίσεων έγκρισης παρτίδων και των δοκιμών ποιοτικού ελέγχου του τελικού προϊόντος		
α) Αντικατάσταση ή προσθήκη ενός χώρου όπου πραγματοποιείται έλεγχος/δοκιμές παρτίδων	Όροι: 2, 3, 4 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Αντικατάσταση ή προσθήκη ενός παρασκευαστή υπεύθυνου για την έγκριση παρτίδων		
1. Μη συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου/δοκιμής παρτίδων	Όροι: 1, 2	IA
2. Συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου/δοκιμής παρτίδων	Όροι: 1, 2, 3, 4	IA
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ο παρασκευαστής ο υπεύθυνος για την έγκριση παρτίδων πρέπει να είναι εγκατεστημένος εντός του ΕΟΧ.</li> <li>2. Χώρος είναι δεόντως εγκεκριμένος.</li> <li>3. Το προϊόν δεν είναι βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν.</li> <li>4. Έχει ολοκληρωθεί με επιτυχία η μεταφορά μεθόδου από τον παλιό στο νέο χώρο ή ο νέο εργαστήριο δοκιμών.</li> </ol>		
9. Κατάργηση χώρου παρασκευής (δραστικής ουσίας, ενδιάμεσου και τελικού προϊόντος, χώρου συσκευασίας, παρασκευαστή υπεύθυνου για έγκριση παρτίδων, χώρου όπου πραγματοποιείται ο έλεγχος παρτίδων)		IA
<p>Όροι:</p> <p>Κανένας</p>		
10. Ήσσανος σημασίας μεταβολή της διεργασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας		IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Καμία μεταβολή των ποιοτικών και ποσοτικών χαρακτηριστικών προsmείξεων ή των φυσικοχημικών ιδιοτήτων.</li> <li>2. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική ουσία.</li> <li>3. Η συνθετική οδός παραμένει αμετάβλητη, δηλαδή οι ενδιάμεσες ουσίες παραμένουν οι ίδιες. Στην περίπτωση φυτικών φαρμακευτικών προϊόντων, η γεωγραφική πηγή, η παραγωγή της φυτικής ουσίας και η οδός παραγωγής παραμένουν οι ίδιες.</li> </ol>		

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
11. Μεταβολή του μεγέθους παρτίδας δραστικής ουσίας ή ενδιάμεσης ουσίας		
α) Μέχρι δέκα φορές σε σύγκριση με το αρχικό μέγεθος παρτίδας που είχε εγκριθεί κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας	Όροι: 1, 2, 3, 4 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Μείωση του μεγέθους της παρτίδας	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5	IA
γ) Μεγαλύτερη από δέκα φορές σε σύγκριση με το αρχικό μέγεθος παρτίδας που είχε εγκριθεί κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας	Όροι: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Οι μεταβολές των μεθόδων παραγωγής είναι μόνο αυτές που καθίστανται απαραίτητες λόγω της αύξησης του μεγέθους της παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους.</li> <li>Για το προτεινόμενο μέγεθος παρτίδας θα πρέπει να υπάρχουν αποτελέσματα δοκιμών για δύο τουλάχιστον παρτίδες σύμφωνα με τις προδιαγραφές.</li> <li>Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική ουσία.</li> <li>Η μεταβολή δεν επηρεάζει τη δυνατότητα αναπαραγωγής της διεργασίας.</li> <li>Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή ή λόγω ανησυχιών σχετικών με τη σταθερότητα.</li> </ol>		
12. Μεταβολή στην προδιαγραφή μιας δραστικής ουσίας ή ενός αρχικού υλικού/ενδιάμεσης ουσίας/αντιδραστήριου που χρησιμοποιείται στην διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας		
α) Καθιέρωση αυστηρότερων ορίων προδιαγραφής	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IA
	Όροι: 2, 3	IB
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου δοκιμών στην προδιαγραφή		
1. Μιας δραστικής ουσίας	Όροι: 2, 4, 5	IB
2. Ένος αρχικού υλικού/ενδιάμεσης ουσίας/αντιδραστήριου που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας	Όροι: 2, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. δέσμευση που έγινε κατά τη διαδικασία για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας ή μιας διαδικασίας τροποποίησης τύπου II).</li> <li>Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή.</li> <li>Τυχόν μεταβολές θα πρέπει να είναι εντός του φάσματος των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.</li> <li>Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> <li>Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική ουσία.</li> </ol>		
13. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμών για τη δραστική ουσία ή για ένα αρχικό υλικό, ενδιάμεση ουσία, ή αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας		
α) Ήσσανος σημασίας μεταβολή μιας εγκεκριμένης διαδικασίας δοκιμών	Όροι: 1, 2, 3, 5 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Άλλες μεταβολές σε μια διαδικασία δοκιμών, όπου περιλαμβάνεται η προσθήκη ή η αντικατάσταση μιας διαδικασίας δοκιμών	Όροι: 2, 3, 4, 5	IB

Τίτλος της τροποποίησης/όρου που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μέθοδος ανάλυσης πρέπει να παραμείνει η ίδια (π.χ. μεταβολή του μήκους στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικός τύπος στήλης ή μεθόδου)· δεν ανιχνεύονται νέες προσμείξεις.</li> <li>2. Έχουν εκπονηθεί οι κατάλληλες μελέτες (επαν-)επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.</li> <li>3. Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της μεθόδου δείχνουν ότι η νέα διαδικασία δοκιμών είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> <li>5. Η δραστική ουσία, το αρχικό υλικό, η ενδιάμεση ουσία ή το αντιδραστήριο δεν είναι βιολογική ουσία.</li> </ol>		
14. Μεταβολή της παρασκευής της δραστικής ουσίας ή αρχικού υλικού/αντιδραστηρίου/ενδιάμεσης ουσίας στη διεργασία παραγωγής της δραστικής ουσίας όταν δεν υπάρχει διαθέσιμο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας		
α) Μεταβολή του χώρου ενός ήδη εγκεκριμένου παρασκευαστή (αντικατάσταση ή προσθήκη)	Όροι: 1, 2, 4 (βλέπε κατωτέρω)	IB
β) Νέος παρασκευαστής (αντικατάσταση ή προσθήκη)	Όροι: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Οι προδιαγραφές (όπου περιλαμβάνονται οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διεργασίας, οι μέθοδοι ανάλυσης όλων των υλικών), η μέθοδος παρασκευής (περιλαμβανομένου του μεγέθους των παρτίδων) και η λεπτομερής οδός σύνθεσης είναι ίδιες με αυτές που έχουν ήδη εγκριθεί.</li> <li>2. Όταν στη διεργασία χρησιμοποιούνται υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, ο παρασκευαστής δεν χρησιμοποιεί νέο προμηθευτή για τον οποίο απαιτείται αξιολόγηση της ασφάλειας όσον αφορά τους ιούς ή της συμμόρφωσης με το τρέχον καθοδηγητικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης παραγόντων σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των ζώων μέσω ανθρώπινων και κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.</li> <li>3. Ο τρέχων ή ο νέος παρασκευαστής δραστικής ουσίας δεν χρησιμοποιεί κύριο αρχείο φαρμάκου.</li> <li>4. Η μεταβολή δεν αφορά φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει βιολογική δραστική ουσία.</li> </ol>		
15. Υποβολή νέου ή επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για μια δραστική ουσία ή αρχικό υλικό/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία στη διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας		
α) Από παρασκευαστή που έχει ήδη εγκριθεί	Όροι: 1, 2, 4 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Από νέο παρασκευαστή (αντικατάσταση ή προσθήκη)		
1. Αποστειρωμένη ουσία	Όροι: 1, 2, 3, 4	IB
2. Άλλες ουσίες	Όροι: 1, 2, 3, 4	IA
γ) Ουσία σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ζωικό είδος ευπαθές σε ΜΣΕ	Όροι: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και διάρκειας του τελικού προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες.</li> <li>2. Αμετάβλητες πρόσθετες (στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία) προδιαγραφές για τις προσμείξεις και ειδικές απαιτήσεις για συγκεκριμένο προϊόν (π.χ. χαρακτηριστικά μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφική μορφή), εάν ισχύουν.</li> <li>3. Η δραστική ουσία θα δοκιμαστεί αμέσως πριν από τη χρήση εάν στο πιστοποιητικό καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας δεν περιλαμβάνεται περίοδος επαναδοκιμίας ή εάν δεν παρέχονται δεδομένα που συνηγορούν για περίοδο επαναδοκιμίας.</li> <li>4. Η διεργασία παρασκευής της δραστικής ουσίας, του αρχικού υλικού/αντιδραστηρίου/ενδιάμεσης ουσίας δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση των δεδομένων ασφαλείας όσον αφορά τους ιούς.</li> </ol>		

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
16. Υποβολή νέου ή επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας ΜΣΕ της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για μια δραστική ουσία ή αρχικό υλικό/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία στη διαδικασία παρασκευής της δραστικής ουσίας για έναν εγκεκριμένο σήμερα παρασκευαστή και μια εγκεκριμένη σήμερα διεργασία παρασκευής		
α)	Ουσία σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ζωικό είδος ευπαθές σε ΜΣΕ	Όροι: Κανένας IB
β)	Άλλες ουσίες	Όροι: Κανένας IA
17. Μεταβολή που αφορά:		
α)	την περίοδο επαναληπτικής δοκιμής της δραστικής ουσίας	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω) IB
β)	τους όρους αποθήκευσης της δραστικής ουσίας	Όροι: 1, 2 IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Έχουν εκπονηθεί μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με το εγκεκριμένο σήμερα πρωτόκολλο. Οι μελέτες πρέπει να αποδεικνύουν ότι εξακολουθούν να πληρούνται οι συμφωνηθείσες σχετικές προδιαγραφές.</li> <li>Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παρασκευή ή λόγω των ανησυχιών όσον αφορά τη σταθερότητα.</li> <li>Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική ουσία.</li> </ol>		
18. Αντικατάσταση εκδόχου με συγκρίσιμο έκδοχο		IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Ίδια λειτουργικά χαρακτηριστικά του εκδόχου.</li> <li>Τα χαρακτηριστικά διάλυσης του νέου προϊόντος καθορισμένα σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους είναι συγκρίσιμα με τα παλαιά (δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη συγκρισιμότητα, βλέπε καθοδηγητικό σημείωμα για τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιοϊσοδυναμία, παράρτημα II· οι αρχές που περιέχονται σε αυτό το καθοδηγητικό σημείωμα για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπου ισχύει αυτό). Για τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπου η δοκιμή διάλυσης μπορεί να μην είναι εφικτή, ο χρόνος διάσπασης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με τον παλαιό.</li> <li>Κανένα τυχόν νέο έκδοχο δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση των δεδομένων ασφαλείας από τους ιούς. Για τα έκδοχα σε ένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ένα ζωικό είδος ευπαθές σε ΜΣΕ, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση κινδύνου από την αρμόδια αρχή.</li> <li>Δεν αφορά φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει βιολογική δραστική ουσία.</li> <li>Έχουν αρχίσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν. Τα δεδομένα θα υποβληθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν είναι εκτός προδιαγραφών ή δυνητικά εκτός προδιαγραφών στο τέλος της εγκεκριμένης διάρκειας διατήρησης (με προτεινόμενη δράση).</li> </ol>		
19. Μεταβολή της προδιαγραφής εκδόχου		
α)	Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω) IA
		Όροι: 2, 3 IB
β)	Προσθήκη νέας παραμέτρου δοκιμών στην προδιαγραφή	Όροι: 2, 4, 5 IB

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. δέσμευση που έγινε κατά τη διαδικασία για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας ή μιας διαδικασίας τροποποίησης τύπου II).</li> <li>2. Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή.</li> <li>3. Τυχόν μεταβολές θα πρέπει να είναι εντός του φάσματος των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> <li>5. Η μεταβολή δεν αφορά συμπλήρωμα για εμβόλια ή βιολογικό έκδοχο.</li> </ol>		
20. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμών για έκδοχο		
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολή μιας εγκεκριμένης διαδικασίας δοκιμών	Όροι: 1, 2, 3, 5 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Ήσσονος σημασίας μεταβολή μιας εγκεκριμένης διαδικασίας δοκιμών για βιολογικό έκδοχο	Όροι: 1, 2, 3	IB
γ) Άλλες μεταβολές σε μια διαδικασία δοκιμών, όπου περιλαμβάνεται η προσθήκη ή η αντικατάσταση μιας εγκεκριμένης διαδικασίας δοκιμών από μια νέα διαδικασία δοκιμών	Όροι: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μέθοδος ανάλυσης πρέπει να παραμείνει η ίδια (π.χ. μεταβολή του μήκους στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικός τύπος στήλης ή μεθόδου) δεν ανιχνεύονται νέες προσμίξεις.</li> <li>2. Έχουν εκπονηθεί οι κατάλληλες μελέτες (επαν-)επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.</li> <li>3. Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της μεθόδου δείχνουν ότι η νέα διαδικασία δοκιμών είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> <li>5. Η ουσία δεν είναι βιολογικό έκδοχο.</li> </ol>		
21. Υποβολή νέου ή επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για ένα έκδοχο		
α) Από παρασκευαστή που έχει ήδη εγκριθεί	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Από νέο κατασκευαστή (αντικατάσταση ή προσθήκη)		
1. Αποστειρωμένη ουσία	Όροι: 1, 2, 3	IB
2. Άλλες ουσίες	Όροι: 1, 2, 3	IA
γ) Ουσία σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ζωικό είδος ευπαθές σε ΜΣΕ	Όροι: 1, 2, 3	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και διάρκειας του τελικού προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες.</li> <li>2. Αμετάβλητες πρόσθετες (στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία) προδιαγραφές για τις προσμίξεις και ειδικές απαιτήσεις για συγκριμένο προϊόν (π.χ. χαρακτηριστικά μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφική μορφή), εάν ισχύουν.</li> <li>3. Η διεργασία παρασκευής του εκδόχου δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση των δεδομένων ασφαλείας όσον αφορά τους ιούς.</li> </ol>		

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
22. Υποβολή νέου ή επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας ΜΣΕ της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας για ένα έκδοχο		
α) Από ήδη εγκεκριμένο παρασκευαστή ή από νέο παρασκευαστή (αντικατάσταση ή προσθήκη)	Όροι: Κανένας	IA
β) Έκδοχο σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ζωικό είδος ευπαδές σε ΜΣΕ	Όροι: Κανένας	IB
23. Μεταβολή της πηγής ενός εκδόχου ή αντιδραστήριου από έναν παράγοντα κινδύνου ΜΣΕ προς ένα φυτικό ή συνθετικό υλικό		
α) Έκδοχο ή αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται για την παραγωγή μιας βιολογικής δραστικής ουσίας ή την παραγωγή ενός τελικού προϊόντος που περιέχει βιολογική δραστική ουσία	Όροι: (βλέπε κατωτέρω)	IB
β) Άλλες περιπτώσεις	Όροι: (βλέπε κατωτέρω)	IA
Όροι: Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και διάρκειας ζωής του εκδόχου και του τελικού προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες.		
24. Μεταβολή της σύνθεσης ή της ανάκτησης ενός εκδόχου που δεν προέρχεται από τη φαρμακοποιία (όταν περιγράφεται στο φάκελο)		
Όροι: 1. Δεν υπάρχει δυσμενής επίπτωση για τις προδιαγραφές: καμία μεταβολή των ποιοτικών και ποσοτικών ιδιοτήτων προσμίξεων ή των φυσικοχημικών ιδιοτήτων. 2. Το έκδοχο δεν είναι βιολογική ουσία.		
25. Μεταβολή για συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή με την εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους		
α) Μεταβολή των προδιαγραφών μιας πρώην μη ευρωπαϊκής ουσίας φαρμακοποιίας για συμμόρφωση με την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή με την εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους		
1. Δραστική ουσία	Όροι: 1, 2 (βλέπε κατωτέρω)	IB
2. Έκδοχο	Όροι: 1, 2	IB
β) Μεταβολή για συμμόρφωση με μια επικαιροποίηση της σχετικής μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της εθνικής φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους		
1. Δραστική ουσία	Όροι: 1, 2	IA
2. Έκδοχο	Όροι: 1, 2	IA
Όροι: 1. Η μεταβολή γίνεται αποκλειστικά για να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τη φαρμακοποιία. 2. Αμετάβλητες προδιαγραφές (επιπλέον της φαρμακοποιίας) για ιδιότητες που αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν (π.χ. χαρακτηριστικά μεγέθους σωματιδίων, πολυμορφικές μορφές), αν ισχύει.		

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
26. Μεταβολή των προδιαγραφών της άμεσης συσκευασίας του τελικού προϊόντος		
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφής	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IA
	Όροι: 2, 3	IB
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου δοκιμών	Όροι: 2, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. δέσμευση που έγινε κατά τη διαδικασία για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας ή μιας διαδικασίας τροποποίησης τύπου II).</li> <li>2. Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή.</li> <li>3. Τυχόν μεταβολές θα πρέπει να είναι εντός του φάσματος των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> </ol>		
27. Μεταβολή μιας διαδικασίας δοκιμών της άμεσης συσκευασίας του τελικού προϊόντος		
α) Ήσσονος σημασίας μεταβολή μιας εγκεκριμένης διαδικασίας δοκιμών	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Άλλες μεταβολές σε μια διαδικασία δοκιμών, όπου περιλαμβάνεται η προσθήκη ή η αντικατάσταση μιας διαδικασίας δοκιμών	Όροι: 2, 3, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μέθοδος ανάλυσης πρέπει να παραμείνει η ίδια (π.χ. μεταβολή του μήκους στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικός τύπος στήλης ή μεθόδου).</li> <li>2. Έχουν εκπονηθεί οι κατάλληλες μελέτες (επαν-)επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.</li> <li>3. Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της μεθόδου δείχνουν ότι η νέα διαδικασία δοκιμών είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> </ol>		
28. Μεταβολή σε οποιοδήποτε μέρος του υλικού (πρωτεύουσας) συσκευασίας που δεν έρχεται σε επαφή με τη σύνθεση του τελικού προϊόντος [όπως χρώμα καπακιών, δακτύλιοι χρωματικού κώδικα σε αμπούλες, μεταβολή προστατευτικού καλύμματος βελόνας (χρησιμοποίηση διαφορετικού πλαστικού)]		IA
<p>Όροι:</p> <p>Η μεταβολή δεν αφορά θεμελιώδες μέρος του υλικού συσκευασίας, που επηρεάζει την παράδοση, τη χρήση, την ασφάλεια ή τη σταθερότητα του τελικού προϊόντος.</p>		
29. Μεταβολή στην ποιοτική ή/και ποσοτική σύνθεση του υλικού άμεσης συσκευασίας		
α) Ημιστερεές και υγρές φαρμακευτικές μορφές	Όροι: 1, 2, 3, 4 (βλέπε κατωτέρω)	IB
β) Όλες οι άλλες φαρμακευτικές μορφές	Όροι: 1, 2, 3, 4	IA
	Όροι: 1, 3, 4	IB

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Το σχετικό προϊόν δεν είναι βιολογικό ή αποστειρωμένο προϊόν.</li> <li>2. Η μεταβολή αφορά μόνο τον ίδιο τύπο και το ίδιο υλικό συσκευασίας (π.χ. blister to blister).</li> <li>3. Το προτεινόμενο υλικό συσκευασίας πρέπει να είναι τουλάχιστον ισοδύναμο με το εγκεκριμένο υλικό όσον αφορά τις σχετικές ιδιότητές του.</li> <li>4. Έχουν αρχίσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν και ότι τα δεδομένα θα υποβληθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν είναι εκτός προδιαγραφών ή δυνητικά εκτός προδιαγραφών στο τέλος της εγκεκριμένης διάρκειας διατήρησης (με προτεινόμενη δράση).</li> </ol>		
30. Μεταβολή (αντικατάσταση, προσθήκη ή κατάργηση) προμηθευτή μερών ή συσκευών συσκευασίας (όταν αναφέρονται στο φάκελο), εξαιρούνται οι οδηγίες απόστασης για δοσιμετρικές συσκευές εισπνοών		
α) Κατάργηση προμηθευτή	Όροι: 1 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Αντικατάσταση ή προσθήκη προμηθευτή	Όροι: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Δεν καταργείται μέρος ή συσκευή συσκευασίας.</li> <li>2. Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των μερών/συσκευών συσκευασίας παραμένει αμετάβλητη.</li> <li>3. Οι προδιαγραφές και η μέθοδος ποιοτικού ελέγχου είναι τουλάχιστον ισοδύναμες.</li> <li>4. Η μέθοδος και οι όροι αποστείρωσης παραμένουν αμετάβλητοι, αν ισχύει.</li> </ol>		
31. Μεταβολή των δοκιμών κατά τη διαδικασία παραγωγής ή τα ορίων που εφαρμόζονται κατά την παραγωγή του προϊόντος		
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων κατά τη διεργασία	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IA
	Όροι: 2, 3	IB
β) Προσθήκη νέων δοκιμών και ορίων	Όροι: 2, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις (π.χ. δέσμευση που έγινε κατά τη διαδικασία για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας ή μιας διαδικασίας τροποποίησης τύπου II).</li> <li>2. Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή ή αποτέλεσμα ανησυχιών σχετικά με τη σταθερότητα.</li> <li>3. Τυχόν μεταβολές θα πρέπει να είναι εντός του φάσματος των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> </ol>		
32. Μεταβολή του μεγέθους των παρτίδων του τελικού προϊόντος		
α) Μέχρι δέκα φορές σε σύγκριση με το αρχικό μέγεθος παρτίδας που είχε εγκριθεί κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Μείωση του μεγέθους της παρτίδας μέχρι δέκα φορές	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
γ) Άλλες περιπτώσεις	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB



Τίτλος της τροποποίησης/όρου που πρέπει να πληρούνται	Τύπος	
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μεταβολή δεν επηρεάζει τη δυνατότητα αναπαραγωγής ή/και την υφή του προϊόντος.</li> <li>2. Η μεταβολή αφορά μόνο τυποποιημένες φαρμακευτικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα για άμεση απελευθέρωση και μη αποστειρωμένες υγρές μορφές.</li> <li>3. Οι μεταβολές της μεθόδου παραγωγής ή/και των ελέγχων κατά τη διεργασία είναι μόνον αυτές που καθίστανται απαραίτητες λόγω της αύξησης του μεγέθους της παρτίδας, π.χ. χρήση εξοπλισμού διαφορετικού μεγέθους.</li> <li>4. Υπάρχει πρόγραμμα επικύρωσης ή η επικύρωση της παρασκευής έχει πραγματοποιηθεί επιτυχώς σύμφωνα με το τρέχον πρωτόκολλο με τρεις τουλάχιστον παρτίδες μαζικής παραγωγής στο προτεινόμενο νέο μέγεθος παρτίδας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.</li> <li>5. Δεν αφορά φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει βιολογική δραστική ουσία.</li> <li>6. Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή ή λόγω ανησυχιών σχετικών με τη σταθερότητα.</li> <li>7. Έχουν αρχίσει οι σχετικές μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε μία τουλάχιστον παρτίδα πιλοτικού μεγέθους ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν και ότι τα δεδομένα θα υποβληθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν είναι εκτός προδιαγραφών ή δυνητικά εκτός προδιαγραφών στο τέλος της εγκεκριμένης διάρκειας διατήρησης (με προτεινόμενη δράση).</li> </ol>		
<p>33. Ήσσοнос σημασίας μεταβολή στην παραγωγή τελικού προϊόντος</p>	IB	
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η γενική αρχή παραγωγής παραμένει η ίδια.</li> <li>2. Η νέα διεργασία πρέπει να οδηγεί σε ένα ταυτόσημο προϊόν όσον αφορά όλες τις πτυχές ποιότητας, ασφαλείας και αποτελεσματικότητας.</li> <li>3. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει βιολογική δραστική ουσία.</li> <li>4. Σε περίπτωση μεταβολής στη διεργασία αποστείρωσης, η μεταβολή αφορά μόνον έναν πρότυπο κύκλο φαρμακοποιίας.</li> <li>5. Έχουν αρχίσει οι σχετικές μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε μία τουλάχιστον παρτίδα πιλοτικού μεγέθους ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν και ότι τα δεδομένα θα υποβληθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν είναι εκτός προδιαγραφών ή δυνητικά εκτός προδιαγραφών στο τέλος της εγκεκριμένης διάρκειας διατήρησης (με προτεινόμενη δράση).</li> </ol>		
<p>34. Μεταβολή του συστήματος χρωματισμού ή του συστήματος άρτυσης που χρησιμοποιείται σήμερα στο τελικό προϊόν</p>		
<p>α) Μείωση ή κατάργηση ενός ή περισσότερων συστατικών του</p>		
<p>1. Συστήματος χρωματισμού</p>	Όροι: 1, 2, 3, 4, 7 (βλέπε κατωτέρω)	IA
<p>2. Συστήματος άρτυσης</p>	Όροι: 1, 2, 3, 4, 7	IA
<p>β) Αύξηση, προσθήκη ή αντικατάσταση ενός ή περισσότερων συστατικών του</p>		
<p>1. Συστήματος χρωματισμού</p>	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>2. Συστήματος άρτυσης</p>	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Καμία μεταβολή των λειτουργικών χαρακτηριστικών της φαρμακευτικής μορφής, π.χ. χρόνος αποσύνδεσης, ιδιότητες διάλυσης.</li> <li>2. Τυχόν μικρές αναπροσαρμογές της σύνθεσης για τη διατήρηση του συνολικού βάρους θα πρέπει να γίνονται με έκδοχο το οποίο αποτελεί σήμερα σημαντικό μέρος της σύνθεσης του τελικού προϊόντος.</li> <li>3. Η προδιαγραφή του τελικού προϊόντος επικαιροποιήθηκε μόνον όσον αφορά την εμφάνιση/οσμή/γεύση και, εάν ισχύει, την κατάργηση ή την προσθήκη μιας δοκιμής ταυτοποίησης.</li> </ol>		

Τίτλος της τροποποίησης/όρου που πρέπει να πληρούνται	Τύπος	
<p>4. Έχουν αρχίσει μελέτες σταθερότητας (μακροπρόθεσμες και ταχείες) σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν. Τα δεδομένα θα υποβληθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν είναι εκτός προδιαγραφών ή δυνητικά εκτός προδιαγραφών στο τέλος της εγκεκριμένης διάρκειας διατήρησης (με προτεινόμενη δράση). Επιπλέον, στις σχετικές περιπτώσεις πρέπει να εκτελεστούν δοκιμές φωτοσταθερότητας.</p> <p>5. Τυχόν νέα συστατικά πρέπει να συμμορφώνονται με τις σχετικές οδηγίες [π.χ. η οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 229 της 15.8.1978, σ. 63), όπως έχει τροποποιηθεί για τις χρωστικές ουσίες και η οδηγία 88/388/ΕΟΚ για τα αρτύματα].</p> <p>6. Τυχόν νέο συστατικό δεν παρέχει υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης, για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση των δεδομένων ασφαλείας όσον αφορά τους ιούς ή συμμόρφωση με το τρέχον καθοδηγητικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης παραγόντων σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των ζώων μέσω ανθρώπων και κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.</p> <p>7. Εξαιρούνται τα βιολογικά κτηνοτροφικά φαρμακευτικά προϊόντα για λήψη από το στόμα για τα οποία η χρωστική ή η αρωματική ουσία είναι σημαντική για τη λήψη του προϊόντος από το στοχευόμενο ζωικό είδος.</p>		
35. Μεταβολή του βάρους επικάλυψης δισκίων ή μεταβολή του βάρους καλύφους κάψουλας		
α) Φαρμακευτικές μορφές άμεσης απορρόφησης που χορηγούνται από το στόμα	Όροι: 1, 3, 4 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Φαρμακευτικές μορφές ανθεκτικές στο στομαχικό υγρό, τροποποιημένες ή παρατεταμένης απορρόφησης	Όροι: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Όροι:</p> <p>1. Τα χαρακτηριστικά διάλυσης του νέου προϊόντος καθορισμένα σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους είναι συγκρίσιμα με τα παλαιά. Για τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπου η δοκιμή διάλυσης μπορεί να μην είναι εφικτή, ο χρόνος διάσπασης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με τον παλαιό.</p> <p>2. Η επικάλυψη δεν είναι κρίσιμος παράγοντας για το μηχανισμό απελευθέρωσης.</p> <p>3. Η προδιαγραφή του τελικού προϊόντος επικαιροποιήθηκε μόνον όσον αφορά το βάρος και τις διαστάσεις, αν ισχύει.</p> <p>4. Έχουν αρχίσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν. Τα δεδομένα θα υποβληθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν είναι εκτός προδιαγραφών ή δυνητικά εκτός προδιαγραφών στο τέλος της εγκεκριμένης διάρκειας διατήρησης (με προτεινόμενη δράση).</p>		
36. Μεταβολή του σχήματος ή των διαστάσεων του περιέκτη ή του κλεισίματος		
α) Αποστειρωμένες φαρμακευτικές μορφές και βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IB
β) Άλλες φαρμακευτικές μορφές	Όροι: 1, 2, 3	IA
<p>Όροι:</p> <p>1. Καμία μεταβολή της ποιοτικής ή της ποσοτικής σύνθεσης του περιέκτη.</p> <p>2. Η μεταβολή δεν αφορά θεμελιώδες μέρος του υλικού συσκευασίας, που επηρεάζει την παράδοση, τη χρήση, την ασφάλεια ή τη σταθερότητα του τελικού προϊόντος.</p> <p>3. Σε περίπτωση μεταβολής του κενού χώρου ή μεταβολής του λόγου εμφαδού/όγκου, έχουν αρχίσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους (τρεις για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών (έξι μηνών για τα βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα) είναι στη διάθεση του αιτούντος. Διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν και ότι τα δεδομένα θα υποβληθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν είναι εκτός προδιαγραφών ή δυνητικά εκτός προδιαγραφών στο τέλος της εγκεκριμένης διάρκειας διατήρησης (με προτεινόμενη δράση).</p>		

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
37. Μεταβολή στην προδιαγραφή του τελικού προϊόντος		
α) Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφής	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IA
	Όροι: 2, 3	IB
β) Προσθήκη νέας παραμέτρου δοκιμών	Όροι: 2, 4, 5	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. δέσμευση που έγινε κατά τη διαδικασία για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας ή μιας διαδικασίας τροποποίησης τύπου II).</li> <li>2. Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκτων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή.</li> <li>3. Τυχόν μεταβολές θα πρέπει να είναι εντός του φάσματος των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> <li>5. Η διαδικασία δοκιμής δεν αφορά βιολογική δραστική ουσία ή βιολογικό έκδοχο στο φαρμακευτικό προϊόν.</li> </ol>		
38. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμής του τελικού προϊόντος		
α) Ήσσανος σημασίας μεταβολή σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής	Όροι: 1, 2, 3, 4, 5 (βλέπε κατωτέρω)	IA
β) Ήσσανος σημασίας μεταβολή σε εγκεκριμένη διαδικασία δοκιμής για βιολογική δραστική ουσία ή βιολογικό έκδοχο	Όροι: 1, 2, 3, 4	IB
γ) Άλλες μεταβολές σε μια διαδικασία δοκιμών, όπου περιλαμβάνεται η προσθήκη ή η αντικατάσταση μιας διαδικασίας δοκιμών	Όροι: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Η μέθοδος ανάλυσης πρέπει να παραμείνει η ίδια (π.χ. μεταβολή του μήκους στήλης ή της θερμοκρασίας, αλλά όχι διαφορετικός τύπος στήλης ή μεθόδου).</li> <li>2. Έχουν εκπονηθεί οι κατάλληλες μελέτες (επαν-)επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.</li> <li>3. Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της μεθόδου δείχνουν ότι η νέα διαδικασία δοκιμών είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία.</li> <li>4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.</li> <li>5. Η διαδικασία δοκιμής δεν αφορά βιολογική δραστική ουσία ή βιολογικό έκδοχο στο φαρμακευτικό προϊόν.</li> </ol>		
39. Μεταβολή ή προσθήκη εντύπων, εκτύπων και άλλων διακριτικών σημείων (εκτός των εγχοπών) στα δισκία ή επιγραφών στις κάψουλες, όπου περιλαμβάνεται η αντικατάσταση ή η προσθήκη μελανιών που χρησιμοποιούνται για τη σήμανση του προϊόντος		IA
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και η διάρκεια διατήρησης του τελικού προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες (εκτός από την εμφάνιση).</li> <li>2. Τυχόν νέα μελάνια πρέπει να συμμορφώνονται με τη σχετική φαρμακευτική νομοθεσία.</li> </ol>		

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος	
40. Η μεταβολή των διαστάσεων των δισκίων, καψουλών, των υποθέτων και των πεσσών χωρίς μεταβολή της ποιοτικής ή ποσοτικής σύστασης και της μέσης μάζας			
α)	Φαρμακευτικές μορφές ανθεκτικές στο στομαχικό υγρό, τροποποιημένες ή παρατεταμένης απορρόφησης και εγχάρακτα δισκία	Όροι: 1, 2 (βλέπε κατωτέρω)	IB
β)	Όλα τα άλλα δισκία, κάψουλες, υπόθετα και πεσσοί	Όροι: 1, 2	IA
Όροι:			
1. Τα χαρακτηριστικά διάλυσης του αναμορφωμένου προϊόντος είναι συγκρίσιμα με τα παλαιά. Για τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, στα οποία η δοκιμή διάλυσης ενδέχεται να μην είναι εφικτή, ο χρόνος αποσύνθεσης του νέου προϊόντος σε σύγκριση με τον παλαιό.			
2. Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και διάρκειας διατήρησης του προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες (εκτός από τις διαστάσεις).			
41. Μεταβολή του μεγέθους της συσκευασίας του τελικού προϊόντος			
α)	Μεταβολή του αριθμού μονάδων (π.χ. δισκία, αμπούλες, κ.λπ.) σε μια συσκευασία		
1.	Μεταβολή εντός του φάσματος των εγκεκριμένων σήμερα μεγεθών συσκευασίας	Όροι: 1, 2 (βλέπε κατωτέρω)	IA
2.	Μεταβολή εκτός του φάσματος των εγκεκριμένων σήμερα μεγεθών συσκευασίας	Όροι: 1, 2	IB
β)	Μεταβολή του λόγου βάρους πλήρωσης/όγκου πλήρωσης μη παρεντερικών προϊόντων πολλαπλών δόσεων	Όροι: 1, 2	IB
Όροι:			
1. Το νέο μέγεθος συσκευασίας θα πρέπει να είναι συνεπές με την ποσολογία και τη διάρκεια της αγωγής όπως έχει εγκριθεί στη σύνοψη χαρακτηριστικών του προϊόντος.			
2. Το πρωτεύον υλικό συσκευασίας παραμένει το ίδιο.			
42. Μεταβολή:			
α)	Της διάρκειας διατήρησης του τελικού προϊόντος		
1.	Στη συσκευασία προς πώληση	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IB
2.	Μετά το πρώτο άνοιγμα	Όροι: 1, 2	IB
3.	Μετά την αραιώση ή την ανασύσταση	Όροι: 1, 2	IB
β)	Των συνθηκών αποθήκευσης του τελικού προϊόντος ή του αραιωμένου/ανασυσταθέντος προϊόντος	Όροι: 1, 2, 4	IB
Όροι:			
1. Έχουν εκπονηθεί μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με το σήμερα εγκεκριμένο πρωτόκολλο. Οι μελέτες πρέπει να δείχνουν ότι εξακολουθούν να πληρούνται οι συμφωνηθείσες σχετικές προδιαγραφές.			
2. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή ή λόγω ανησυχιών σχετικά με τη σταθερότητα.			
3. Η διάρκεια διατήρησης δεν υπερβαίνει τα πέντε έτη.			
4. Το προϊόν δεν είναι βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν.			

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
43. Προσθήκη, αντικατάσταση ή κατάργηση μιας συσκευής μέτρησης ή χορήγησης που δεν αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της πρωτεύουσας συσκευασίας (εξαιρούνται οι οδηγοί απόστασης για δοσιμετρικές συσκευές εισπνοών)		
α)	Φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση	
1.	Προσθήκη ή αντικατάσταση	Όροι: 1, 2 (βλέπε κατωτέρω)
2.	Κατάργηση	Όροι: 3
β)	Κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα	Όροι: 1, 2
Όροι:		
1. Η προτεινόμενη συσκευή μέτρησης πρέπει να χορηγεί με ακρίβεια την απαιτούμενη δόση για το σχετικό προϊόν σύμφωνα με την εγκεκριμένη ποσολογία και θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των σχετικών μελετών.		
2. Η νέα συσκευή είναι συμβατή με το φαρμακευτικό προϊόν.		
3. Εξακολουθεί να είναι δυνατή η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος με ακρίβεια.		
44. Μεταβολή της προδιαγραφής μιας συσκευής μέτρησης ή συσκευής χορήγησης για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα		
α)	Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφής	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)
		Όροι: 2, 3
β)	Προσθήκη νέας παραμέτρου δοκιμών	Όροι: 2, 4
Όροι:		
1. Η μεταβολή δεν είναι συνέπεια τυχόν δέσμευσης από προηγούμενες αξιολογήσεις για αναθεώρηση των ορίων της προδιαγραφής (π.χ. δέσμευση που έγινε κατά τη διαδικασία για την αίτηση άδειας κυκλοφορίας ή μιας διαδικασίας τροποποίησης τύπου II).		
2. Η μεταβολή δεν θα πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκητων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή.		
3. Τυχόν μεταβολές θα πρέπει να είναι εντός του φάσματος των τρεχόντων εγκεκριμένων ορίων.		
4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.		
45. Μεταβολή της διαδικασίας δοκιμών μιας συσκευής μέτρησης ή χορήγησης για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα		
α)	Ήσσονος σημασίας μεταβολή μιας εγκεκριμένης διαδικασίας δοκιμών	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)
β)	Άλλες μεταβολές σε μια διαδικασία δοκιμών, όπου περιλαμβάνεται η αντικατάσταση εγκεκριμένης διαδικασίας δοκιμών από νέα διαδικασία δοκιμών	Όροι: 2, 3, 4
Όροι:		
1. Η νέα ή επικαιροποιημένη διαδικασία έχει αποδειχθεί ότι είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία δοκιμών.		
2. Έχουν εκπονηθεί οι κατάλληλες μελέτες (επαν-)επικύρωσης σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.		
3. Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της μεθόδου δείχνουν ότι η νέα διαδικασία δοκιμών είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με την προηγούμενη διαδικασία.		
4. Τυχόν νέα μέθοδος δοκιμών δεν αφορά καινοτόμα μη τυποποιημένη τεχνική ή τυποποιημένη τεχνική που χρησιμοποιείται με καινοτόμο τρόπο.		

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται	Τύπος
46. Μεταβολή της σύνοψης χαρακτηριστικών του προϊόντος ενός ουσιαστικά όμοιου προϊόντος μετά από απόφαση της Επιτροπής για παραπομπή ενός αρχικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/EK ή το άρθρο 34 της οδηγίας 2001/82/EK	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="300 499 1230 573">1. Η προτεινόμενη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος είναι ταυτόσημη, όσον αφορά τα σχετικά τμήματα, με αυτήν που έχει επισυναφθεί στην απόφαση της Επιτροπής για τη διαδικασία παραπομπής του αρχικού προϊόντος.</li><li data-bbox="300 580 1059 607">2. Η αίτηση υποβάλλεται εντός 90 ημερών από τη δημοσίευση της απόφασης της Επιτροπής.</li></ol>	

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΜΙΑΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΕ ΑΙΤΗΣΗ ΕΠΕΚΤΑΣΗΣ ΟΠΩΣ ΑΝΑΦΕΡΕΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 2**

Οι μεταβολές αυτές που παρατίθενται παρακάτω, θα θεωρηθούνται «επέκταση» εφαρμογής όπως αναφέρονται στο άρθρο 2.

Οι αρμόδιες αρχές θα πρέπει να χορηγήσουν επέκταση ή τροποποίηση της υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας.

Η ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος θα είναι η ίδια για την «επέκταση» όσο και για την υφιστάμενη άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού.

Η Επιτροπή, μετά από διαβούλευση με τα κράτη μέλη, τον οργανισμό και τους ενδιαφερομένους, θα συντάξει και θα δημοσιεύσει αναλυτική καθοδήγηση σχετικά με τα δικαιολογητικά που πρέπει να υποβληθούν.

**Μεταβολές που απαιτούν αίτηση επέκτασης**

1. *Μεταβολές της δραστική ουσίας (των δραστικών ουσιών):*
  - i) αντικατάσταση της δραστικής ουσίας ή των δραστικών ουσιών από διαφορετικό σύμπλοκο παράγωγο άλατος/εστέρος (με την ίδια θεραπευτική ποσότητα) όπου τα χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας/ασφαλείας δεν είναι σημαντικά διαφορετικά·
  - ii) αντικατάσταση από διαφορετικό ισομερές, διαφορετικό μείγμα ισομερών, ή μείγμα μεμονωμένου ισομερούς (π.χ. ρακεμικό μείγμα ενός και μόνον εναντιομερούς) όπου τα χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας/ασφαλείας δεν είναι σημαντικά διαφορετικά·
  - iii) αντικατάσταση βιολογικής ουσίας ή προϊόντος παραχθέντος με βιοτεχνολογικές μεθόδους από ουσίες ή προϊόντα διαφορετικής μοριακής δομής. Τροποποίηση του φορέα που χρησιμοποιείται για την παραγωγή του αντιγόνου/υλικού πηγής, συμπεριλαμβανομένης κύριας κυτταρικής τράπεζας από διαφορετική πηγή όπου τα χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας/ασφαλείας δεν είναι σημαντικά διαφορετικά·
  - iv) νέος μηχανισμός σύνδεσης ή συζεύξης για ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν·
  - v) μεταβολή του διαλύτη εκχύλισης ή του λόγου του φυτικού φαρμάκου ως προς το φυτικό σκεύασμα όπου τα χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας/ασφαλείας δεν είναι σημαντικά διαφορετικά.
2. *Μεταβολές της περιεκτικότητας, της φαρμακευτικής μορφής και του τρόπου χορήγησης:*
  - i) μεταβολή της βιοδιαθεσιμότητας·
  - ii) μεταβολή της φαρμακοκινητικής π.χ. μεταβολή του ρυθμού απελευθέρωσης·
  - iii) μεταβολή ή προσθήκη νέας περιεκτικότητας·
  - iv) μεταβολή ή προσθήκη νέας φαρμακευτικής μορφής·
  - v) μεταβολή ή προσθήκη νέου τρόπου της χορήγησης <sup>(1)</sup>.
3. *Λοιπές μεταβολές ειδικά για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται στα ζώα που παράγουν τρόφιμα:*

μεταβολή ή προσθήκη των σκοπούμενων ειδών.

<sup>(1)</sup> Για παρεντερική χορήγηση, είναι απαραίτητο να γίνεται διάκριση μεταξύ ενδοαρτηριακής, ενδοφλέβιας, ενδομυϊκής, υποδόριας ή άλλης χορήγησης. Για τη χορήγηση σε πουλερικά, η χορήγηση μέσω των αναπνευστικών οδών, η χορήγηση από το στόμα και η ενδοφθαλμική χορήγηση (ψεκασμός) που χρησιμοποιούνται για τον εμβολιασμό θεωρούνται ισοδύναμοι τρόποι χορήγησης.