

РЕГЛАМЕНТ (ЕО) № 1084/2003 НА КОМИСИЯТА

от 3 юни 2003 година

относно проучване на измененията в условията на разрешенията за търговия с
лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти,
предоставяни от компетентен орган на държава-членка

(текст от значение за ЕИП)

КОМИСИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИТЕ
ОБЩНОСТИ,

като взе предвид Договора за създаване на
Европейската общност,

като взе предвид Директива 2001/83/ЕО на
Европейския парламент и на Съвета от 6
ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс
на Общността относно лекарствени
продукти за хуманна употреба¹, и по-
специално член 35, параграф 1 от него,

като взе предвид Директива 2001/82/ЕО на
Европейския парламент и на Съвета от 6
ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс
на Общността относно лекарствени
продукти за ветеринарна употреба², и по-
специално член 39, параграф 1 от нея,

като има предвид, че

(1) В светлината на практическия опит в
прилагането на Регламент (ЕО) № 541/95 на
Комисията от 10 март 1995 г. за проверка
на промените на условията на
разрешително за търговия, издадено от
компетентната власт на държава-членка³,
изменен с Регламент (ЕО) № 1146/98⁴, е
целесъобразно да се опрости процедурата
за изменение на условията за издаване на
разрешение за търговия.

(2) Някои от процедурите, определени в
Регламент (ЕО) № 541/95 следва съответно
да бъдат преразгледани, без да се стига до
отклонения от общите принципи, на които
се основават тези процедури.

(3) Вследствие на приемането на
Директива 2001/82/ЕО и Директива
2001/83/ЕО, с които бе кодифицирано
законодателството на Общността в
областта на лекарствените продукти за
ветеринарна употреба и на лекарствените
продукти за хуманната употреба, следва да
се актуализират позоваванията на
разпоредбите на това законодателство.

(4) Настоящият регламент следва да
продължи да прилага също и проучванията
на заявленията за изменения в условията на
разрешение за търговия, които се издават в
съответствие с Директива 87/22/ЕИО на
Съвета⁵, отменена с Директива 93/41/ЕИО
на Съвета⁶.

(5) Целесъобразно е да се предвиди
опростена и бърза процедура за
нотифициране с цел даване на възможност
за въвеждане на някои незначителни
изменения, които не влияят на одобреното
качество, безвредността и ефикасността на
продукта, без предварителна оценка от
страна на съответната държава-членка. Все
още обаче следва да се изисква оценка за
другите видове незначителни изменения в
представената документация от
съответната държава-членка.

¹ ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67.

² ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 1.

³ ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 7.

⁴ ОВ L 159, 3.6.1998 г., стр. 31.

⁵ ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 38.

⁶ ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 40.

(6) В случаите, в които се поддържа процедурата по оценяването, съответната държава-членка следва да оценява документацията от името на всички заинтересовани държави-членки с цел избягване на дублирането на работата.

(7) Различните видове незначителни изменения следва да се класифицират съгласно условията, които следва да се изпълнят с цел определяне на процедура, която да се следва; особено необходимо е да се даде точна дефиниция на вида незначително изменение, за който не е необходимо предварително оценяване.

(8) Необходимо е да се изясни дефиницията на термина „разширяване обхвата“ на разрешението за търговия, въпреки че все пак следва да съществува възможност за представяне на отделно, пълно заявление за разрешение за търговия за лекарствен продукт, който вече е получавал разрешение, но под друго наименование и с различно обобщение на характеристиките на продукта.

(9) Целесъобразно е да се позволи на националните власти на съответните държави-членки да съкращават периода за даване на оценка в спешни случаи или да го удължават в случай на значителни изменения, водещи до важни промени.

(10) Следва да се изясни графикът за процедурата, която да се следва, когато компетентният орган налага по спешност ограничителни мерки за постигане на безвредност.

(11) Следва да се въведе по-подробно изясняване с оглед проверката на обобщението на характеристиките на продукта, етикетиранието и листовката с упътванията в опаковката; въпреки това определените в настоящия регламент процедури не следва да се прилагат по отношение на промени в етикетиранието или по отношение на листовката с упътванията, които не водят до промени в съдържанието на обобщението на характеристиките на продукта.

(12) С цел постигане на по-голяма яснота е целесъобразно да се замени Регламент (ЕО) № 541/95.

(13) Мерките, предвидени в настоящия регламент са в съответствие със становището на Постоянния комитет по лекарствени продукти за хуманна употреба и Постоянния комитет по лекарствени продукти за ветеринарна употреба,

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

Член 1

Предмет

Настоящият регламент определя процедурата за проучване на нотификациите за и заявленията за изменения на условията за разрешение за търговия с лекарствени продукти, които са разгледани в рамките на прилагането на Директива 87/22/ЕИО, на лекарствени продукти, които се ползват от процедурите на взаимно признаване, определени в членове 17 и 18 и член 28, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО или членове 21, 22 и член 32, параграф 4 от Директива 2001/82/ЕО, както и лекарствени продукти, за които има позоваване на процедурите, определени в членове 32, 33 и 34 от Директива 2001/83/ЕО или членове 36, 37 и 38 от Директива 2001/82/ЕО.

Член 2

Обхват

Настоящият регламент не се прилага за:

а) разширяване обхвата на разрешения за търговия, които отговарят на условията, определени в приложение II към настоящия регламент;

б) прехвърляния на разрешения за търговия на нов титуляр;

в) промени в максималната граница на остатъчните вещества, както това е

определено в член 1, параграф 1, буква б) от Регламент (ЕИО) № 2377/90 на Съвета⁷.

Разширяването на обхвата, посочено в буква а) от първия параграф, се проучва в съответствие с процедурата, посочена в член 17 от Директива 2001/83/ЕО и член 21 от Директива 2001/82/ЕО.

Член 3

Дефиниции

По смисъла на настоящия регламент се прилагат следните дефиниции:

1. „Изменение в условията за разрешение за търговия“ означава:

а) за лекарствени продукти за хуманна употреба: изменение на съдържанието на документите, посочени в членове от 8 до 12 от Директива 2001/83/ЕО;

б) за лекарствени продукти за ветеринарна употреба: изменение на съдържанието на документите, посочени в членове от 12 до 15 от Директива 2001/82/ЕО;

2. „Незначително изменение“ от тип ІА или тип ІБ означава изменение в списъка в приложение І, което отговаря на изложените там условия.

3. „Значително изменение“ от тип ІІ означава изменение, което не може да се счита за незначително изменение или разширяване на обхвата на разрешението за търговия.

4. „Референтна държава-членка“ означава държавата-членка, която по отношение на даден лекарствен продукт, е представила доклад-оценка, който е послужил за основа на процедурите, посочени в член 1 или алтернативно държавата-членка, избрана в това отношение от титуляра на разрешението за търговия с оглед прилагането на настоящия регламент.

5. „Спешно ограничение, свързано с безвредността“ означава временна промяна в информация за продукта, засягаща по-специално един или повече от следните въпроси в обобщението на характеристиките на продукта, показанията, дозировката, противопоказанията, предупрежденията, биологичните видове, за които е предназначен продуктът, и периодите на изтегляне поради новопоявила се информация, имаща отношение към безопасната употреба на лекарствения продукт.

Член 4

Процедура по нотификация при незначителни изменения от тип ІА

1. С оглед на незначителните изменения от тип ІА, титулярът на разрешението за търговия (наричан по-долу „титулярът“) се задължава да представи едновременно на компетентните власти на държавите-членки, в които лекарственият продукт е получил разрешение, нотификация, придружена от:

а) всички необходими документи, включително онези, които са били изменени в резултат от изменението;

б) списък от заинтересованите държави-членки и посочване на референтната държава-членка за разглеждания лекарствен продукт;

в) съответните такси, предвидени съгласно приложимите национални правила в съответните държави-членки.

2. Нотификацията се отнася само за едно изменение от тип ІА. Когато трябва да се направят няколко изменения в условията от тип ІА по едно разрешение за търговия, се прави отделна нотификация по отношение на всяко желано изменение от тип ІА, като всяка такава нотификация също така съдържа позоваване на другите нотификации.

⁷ ОВ L 224, 18.8.1990 г., стр. 1.

3. Чрез дерогация от параграф 2, когато изменение от тип IA в разрешение за търговия води до поредно изменение от тип IA, една нотификация може да обхване всички поредни изменения. Тази нотификация съдържа описание на отношението между тези поредни изменения от тип IA.

4. Когато дадено изменение налага произтичащо от него преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етикетирването и листовката/брошурата в опаковката, това се счита за част от изменението.

5. Ако нотификацията отговаря на изискванията, посочени в параграфи от 1 до 4, компетентният орган на референтната държава-членка в рамките на 14 дни след получаването на нотификацията признава валидността на тази нотификация и информира съответно останалите съответни компетентни власти и титуляра.

Всяка съответна компетентна власт при необходимост актуализира разрешението за търговия, издадено в съответствие с член 6 от Директива 2001/83/ЕО или член 5 от Директива 2001/82/ЕО.

Член 5

Процедура за нотифициране при незначителни изменения от тип IB

1. По отношение на незначителни изменения от тип IB титулярът на разрешение за търговия (наричан по-долу „титулярът“) представя едновременно на компетентните власти на държавите-членки, в които лекарствения продукт е получил разрешение, нотификация, придружена от:

а) всички необходими документи, включително онези, които са били изменени в резултат от изменението;

б) списък на съответните държави-членки и посочване на референтна държава-членка за лекарствения продукт, предмет на разглеждане;

в) съответните такси, предвидени съгласно приложимите национални правила в съответните държави-членки.

2. Нотификацията се отнася само за едно изменение от тип IB. Когато се налага да се направят няколко изменения тип IB в условията на едно разрешение за търговия, се подава отделна нотификация за всяко желано изменение от тип IB, като всяка такава нотификация съдържа също така позоваване на другите нотификации.

3. Чрез дерогация от параграф 2, когато изменение от тип IB в разрешението за търговия води до поредно изменение от тип IA или тип IB, една нотификация може да обхване всички поредни изменения. Тази нотификация съдържа описание на отношението между тези поредни изменения от тип I.

4. Когато дадено изменение налага произтичащо от него преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етикетирването и листовката/брошурата в опаковката, това се счита за част от изменението.

5. Ако нотификацията отговаря на изискванията, посочени в параграфи от 1 до 4, компетентният орган на референтната държава-членка признава получаването на валидна нотификация и инициира процедурата, посочена в параграфи от 6 до 11.

6. Ако в 30-дневен срок от датата на потвърдението на получаването на валидна нотификация компетентната власт на референтната държава-членка не е изпратил на титуляра своето становище, предвидено съгласно параграф 8, нотифицираното изменение се счита за прието от всички компетентни власти на съответните държави-членки.

Компетентният орган на референтната държава-членка информира за това останалите компетентни власти на съответните държави-членки.

7. Всяки съответна компетентна власт актуализира, когато е необходимо, разрешението за търговия, предоставено в съответствие с член 6 от Директива 2001/83/ЕО или член 5 от Директива 2001/82/ЕО.

8. Когато компетентната власт на референтната държава-членка е на мнение, че нотификацията не може да бъде приета, в рамките на периода, посочен в параграф 6, той информира титуляра, който е изпратил нотификацията, като излага аргументите, на които се основава неговото становище.

9. В 30-дневен срок от получаването на становището, посочено в параграф 8, титулярът може да измени нотификацията с цел надлежно съобразяване с аргументите, изложени в становището. В такъв случай разпоредбите на параграфи 6 и 7 се прилагат и към изменената нотификация.

10. Ако титулярът не измени нотификацията, нотификацията се счита за отхвърлена. Компетентният орган на референтната държава-членка незабавно информира съответно титуляра и съответните компетентни органи.

11. В срок от 10 дни от изпращането на информацията, посочена в параграф 10, компетентните органи на заинтересованите държави-членки или титулярът могат да отнесат въпроса до Агенцията за прилагане на член 35, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО или член 39, параграф 2 от Директива 2001/82/ЕО.

Член 6

Процедура по одобряване на значителни изменения от тип II

1. По отношение на значителните изменения от тип II, титулярът представя едновременно на компетентните власти на държавите-членки, в които лекарствения продукт е получил разрешение, заявление, придружено от:

а) съответните данни и подкрепящи документи, посочени в членове 8 до 12 от Директива 2001/83/ЕО или членове 12 до 15 от Директива 2001/82/ЕО;

б) данни в подкрепа на изменението, за което е внесена заявка;

в) всички изменени в резултат на заявлението документи;

г) допълнение или актуализирана версия на съществуващите експертни доклади/обзори/обобщенията, в които е отчетено изменението, за което е внесено заявление;

д) списък на държави-членки, засегнати от заявката за значително изменение от тип II и посочване на референтната държава-членка за разглеждания лекарствен продукт;

е) съответните такси, предвидени в приложимите национални правила в заинтересованите държави-членки.

2. Една заявка се отнася само за едно значително изменение от тип II. Когато се налага да се направят няколко значителни изменения от тип II в едно разрешение за търговия, за всяко желано изменение се подава отделна заявка; във всяка такава заявка се съдържа позоваване на останалите заявки.

3. Чрез дерогация от параграф 2, когато изменение от тип II води до произтичащи от него изменения, такива изменения могат да бъдат обхванати от една заявка. Тази заявка съдържа описание на отношението между тези поредни изменения.

4. Когато дадено изменение налага произтичащо от него преразглеждане на обобщението на характеристиките на продукта, на етикетирането и листовката/брошурата в опаковката, това се счита за част от изменението.

5. Ако заявката отговаря на изискванията, посочени в параграфи от 1 до 4, компетентните органи на съответните

държави-членки незабавно нотифицират компетентната власт на референтната държава-членка относно получаването на валидна заявка.

6. Компетентната власт на референтната държава-членка нотифицира другите компетентни власти на заинтересованите държави-членки и инициира процедурата, определена в членове от 7 до 13.

7. В срок от 60 дни след началото на процедурата компетентната власт на референтната държава-членка изготвя доклад-оценка и проекторешение, които се адресират до останалите заинтересовани компетентни власти.

Този период може да бъде съкратен с оглед спешния характер на въпроса, особено при проблеми, свързани с безвредността.

Този период може да бъде удължен до 90 дни за изменения, засягащи промени в или добавяне на терапевтичните показания.

Този период се удължава до 90 дни за изменения, засягащи промяна в или добавяне на целеви биологични видове, които не се използват за производството на храни.

8. В рамките на периодите, определени в параграф 7, компетентната власт на референтната държава-членка може да изиска титулярът да представи допълнителна информация в рамките на период, определен от този компетентната власт. Процедурата се преустановява до момента, в който бъде предоставена допълнителната информация. В този случай периодите, определени в параграф 7 могат да бъдат удължени за допълнителен период, който се определя от компетентната власт на референтната държава-членка.

Компетентната власт на референтната държава-членка информира другите заинтересовани компетентни власти.

9. В срок от 30 дни след получаването на проекторешението и на доклада-оценка,

останалите компетентни власти на засегнатите държави-членки признават проекторешението и информират за това компетентната власт на референтната държава-членка.

Компетентният орган на референтната държава-членка приключва процедурата и информира съответно останалите компетентни власти на засегнатите държави-членки и титуляра.

10. Всяка засегната компетентна власт при необходимост изменя съответното разрешение за търговия, издадено съгласно член 6 от Директива 2001/83/ЕО или член 5 от Директива 2001/82/ЕО в съответствие с проекторешението, посочено в параграф 9.

11. Решенията, засягащи измененията, свързани с проблемите на безвредността, се изпълняват в сроковете, договорени между компетентната власт на референтната държава-членка и титуляра след консултации с останалите компетентни власти на заинтересованите държави-членки.

12. Ако в рамките на периода, определен в параграф 9, не е възможно да се постигне взаимно признаване на проекторешението на компетентния орган на референтната държава-членка от страна на един или повече компетентни органи, се прилага процедурата, посочена в член 35, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО или член 39, параграф 2 от Директива 2001/82/ЕО.

13. В срок от 10 дни от приключване на процедурата, посочена в параграф 8, и в случаите, в които компетентните власти на предвидените в заявлението държави-членки считат, че изменението не може да бъде прието, титулярът може да изпрати въпроса до агенцията за целите на прилагането на член 35, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО или на член 39, параграф 2 от Директива 2001/82/ЕО.

Член 7

Ваксини против човешки грип

1. С оглед на измененията в условията на разрешенията за търговия с ваксини против човешки грип, се прилага процедурата, определена в параграфи 2 до 5.

2. В срок от 30 дни след датата на започване на процедурата, компетентният орган на референтната държава-членка изготвя доклад-оценка въз основа на документите относно качеството, посочени в модул 3 на приложение I към Директива 2001/83/ЕО и проекторешението, който се адресира до останалите заинтересовани компетентните власти.

3. В рамките на посочения в параграф 2 период компетентният орган на референтната държава-членка може да поиска титулярът да представи допълнителна информация. Компетентният орган информира останалите компетентни власти на заинтересованите държави-членки.

4. В рамките на 12 дни от получаването на проекторешението и доклада-оценка останалите компетентни власти на съответните държави-членки признават проекторешението и информират за това компетентната власт на референтната държава-членка.

5. Клиничните данни и когато е целесъобразно, данните, засягащи устойчивостта на лекарствения продукт, се адресират от титуляра до компетентния орган на референтната държава-членка, както и до останалите компетентни органи на съответните държави-членки най-късно 12 дни след края на срока, посочен в параграф 4.

Компетентната власт на референтната държава-членка дава оценка на тези данни и предлага окончателно проекторешение в 7-дневен срок от получаването на данните. Останалите засегнати компетентни органи признават окончателното проекторешение и в 7-дневен срок от получаването на окончателното проекторешение приемат решение в съответствие с окончателното проекторешение.

6. Ако в хода на посочената в параграфи от 2 до 5 процедура компетентната власт повдигне въпрос относно общественото здраве, за който той смята, че представлява пречка за взаимното признаване на решение, което трябва да бъде взето, се прилага процедурата, посочена в член 35, параграф 2 от Директива 2001/83/ЕО.

Член 8

Ситуация на пандемия по отношение на човешките заболявания

В случай на пандемична ситуация по отношение на вируса на човешкия грип, надлежно призната от Световната здравна организация или от Общността в рамките на Решение № 2119/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета⁸, компетентните органи могат по изключение и временно да решат изменението на условията за разрешението за търговия за ваксини против човешки грип да бъде прието след получаване на заявлението и преди приключване на процедурата, определена в член 7. По време на тази процедура обаче могат да бъдат представени клинични данни относно безвредността и ефикасността.

В случай на пандемична ситуация по отношение на човешки заболявания, различни от вируса на човешкия грип, първият параграф и член 7 могат да бъдат прилагани *mutatis mutandis*.

Член 9

Спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност

1. Ако титулярът, в случай на поява на риск за общественото здраве или здравето на животните, предприеме ограничителни мерки за постигане на безвредност, същият незабавно уведомява компетентните органи за това. Ако компетентните власти не повдигнат никакви възражения в рамките

⁸ ОВ L 268, 3.10.1998 г., стр. 1.

на 24 часа след получаването на такава информация, спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност се считат за приети.

Спешните ограничителни мерки се изпълняват в рамките на срока, съгласуван с компетентните органи.

Съответното заявление за изменение, отразяващо спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност, се подава незабавно и при всички случаи не по-късно от 15 дни след въвеждането на спешните ограничителни мерки за постигане на безвредност, до компетентните органи за прилагане на процедурите, посочени в член 6.

2. Когато компетентните власти наложат на титуляра спешни ограничителни мерки за постигане на безвредност, титулярът се задължава да представи заявление за изменение, като отчете спешните ограничителни мерки, свързани с безвредността, наложени от компетентните власти.

Спешната ограничителна мярка се изпълнява в рамките на срока, съгласуван с компетентните власти.

Съответното заявление за изменение, отразяващо спешната ограничителна мярка, включително необходимата документация в подкрепа на промяната, се представя незабавно и във всички случаи не по-късно от 15 дни след въвеждането на спешната ограничителна мярка на компетентните органи, отговарящи за прилагането на процедурите, посочени в член 6.

Настоящият параграф не нарушава член 36 от Директива 2001/83/ЕО и член 40 от Директива 2001/82/ЕО.

Член 10

Отмяна

Регламент (ЕО) № 541/95 се отменя.

Позоваванията на отменения регламент се считат за позовавания на настоящия регламент.

Член 11

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Прилага се от 1 октомври 2003 година.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави-членки.

Съставено в Брюксел на 3 юни 2003 година.

За Комисията

Erkki LIIKANEN

Член на Комисията

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СПИСЪК И УСЛОВИЯ ЗА НЕЗНАЧИТЕЛНИ ИЗМЕНЕНИЯ (ТИП IA И IB) В РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА ТЪРГОВИЯ, ПОСОЧЕНИ В ЧЛЕНОВЕ 3 ДО 5

Встъпителни бележки

Наименованията на измененията са номерирани, а подкатегиите са въведени с букви и цифри с по-дребен шрифт. Условиата, необходими за да следва дадено изменение или процедура от тип IA или от тип IB, са изведени за всяка подкатегория и са изброени под всяко изменение.

За да се обхванат и всякакви други промени, е необходимо да се подадат заявки за всякакви произтичащи или паралелни изменения, които могат да бъдат свързани с промяната, за която се подава заявка, като същевременно се дава ясно описание на връзката между тези изменения.

За нотификации, включващи сертификат за годност от Европейската фармакопея и в случаите, когато изменението засяга подадената за сертификата документация, документацията, която се изисква за тази промяна, следва да се представи на Европейската дирекция по качеството на лекарствата (EDQM). Ако сертификатът е подложен на редакция след оценяването на тази промяна, задължително се осъвременява съответното разрешение за търговия. В много случаи това става чрез нотификация тип IA.

Биологичният лекарствен продукт е продукт, чието активно вещество представлява биологично вещество. Биологично вещество е вещество, което се произвежда или извлича от биологичен източник и за което е необходима комбинация от физико-химично и биологично изпитване, като производственият процес и контролът върху него са необходими за характеризирането му и определянето на качеството му.

В резултат от това за биологични лекарствени продукти се считат следните продукти: имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти, произведени от човешка кръв и кръвна плазма, както това е определено съответно в член 1, параграф 4 и член 1, параграф 10 от Директива 2001/83/ЕО; имунологичните лекарствени продукти с ветеринарна употреба, както това е определено в член 1, параграф 7 от Директива 2001/82/ЕО; лекарствените продукти, влизащи в обхвата на част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета⁹; лекарствените продукти за усъвършенствана терапия — както това е определено в част IV от приложение I към Директива 2001/83/ЕО.

Може да се направи промяна в производствения процес на непротеинов компонент поради последващо въвеждане на биотехнологична стъпка в съответствие с разпоредбите относно изменения от тип I, № 15 или № 21, както е по-подходящо. Конкретното изменение не нарушава останалите изменения, изброени в настоящото приложение, което може да се прилага в този конкретен контекст. Въвеждането на протеинов компонент, получен

⁹ ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1.

вследствие на прилагане на биотехнологичен процес от списъка в част А от Приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета, в лекарствен продукт попада в обхвата на посочения регламент. То отговаря на приложимото законодателство на Общността относно специфични групи продукти¹⁰.

Не е необходимо нотифициране на компетентните власти относно актуализирана монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава-членка в случай, че документацията се приведе в съответствие с актуализираната монография в рамките на 6-месечен срок от публикуването ѝ и в документацията на получилия разрешение лекарствен продукт се направи препратка към „актуалното издание“.

За целите на настоящия документ „процедура на изпитване“ има същия смисъл, както „процедура за анализ на данните“, като „ограничения“ има същия смисъл като „критерии за приемане“.

Комисията, след консултация с държавите-членки, агенцията и заинтересованите страни съставя и публикува подробно ръководство относно документацията, която следва да бъде представена.

Наименование на изменението/условия, които следва да се изпълнят	Тип
1. Промяна в наименованието и/или адреса на титуляра на разрешението за търговия	IA
Условия: Титулярът на разрешението за търговия остава едно и също правно образувание	
2. Промяна в наименованието на лекарствения продукт	IB
Условия: Не се предизвиква объркване с наименованията на съществуващи лекарствени продукти или с непатентовано международно търговско название (INN)	
3. Промяна в наименованието на активното вещество	IA
Условия: Няма промяна в активното вещество	
4. Промяна в името и/или адреса на производителя на активното вещество, в случай че няма сертификат за годност по Европейската фармакопея	IA
Условия: Предприятието за производство на активното вещество остава същото	
5. Промяна в името и/или адреса на производителя на готовия продукт	IA
Условия: Предприятието за производство на готовия продукт остава същото	
6. Промяна на АТС кода	

¹⁰ За храни и съставки на храни в съответствие с Регламент (ЕО) № 258/97 на Европейския парламент и Съвета (ОВ L 43, 14.2.1997 г., стр. 1), оцветители за употреба в хранително-вкусовата промишленост в рамките на Директива 94/36/ЕО на Съвета (ОВ L 237, 10.9.1994 г., стр. 13), хранителни добавки в рамките на Директива 88/388/ЕИО на Съвета (ОВ L 184, 15.7.1988 г., стр. 61), разтворители на екстракти в рамките на Директива 88/344/ЕИО на Съвета (ОВ L 157, 24.6.1988 г., стр. 28), последно изменена с Директива 92/115/ЕИО на Съвета (ОВ L 409, 31.12.1992 г., стр. 31), както и за храни и хранителни съставки, получени посредством биотехнологична стъпка, въведена в производството/продукцията, не се изисква нотификация при изменение в условията на разрешението за търговия.

а) Лекарствени продукти с хуманна употреба		IA
Условия: Промяна след издаване или изменение на АТС код от СЗО		
б) Лекарствени продукти с ветеринарна употреба		IA
Условия: Промяна след издаване или изменение на АТС Vet код.		
7. Смяна или включване на допълнително производствено предприятие за част или за целия производствен процес на готовия продукт		
а) Вторична опаковка за всички видове фармацевтични форми	Условия 1, 2 (виж по-долу)	IA
б) Предприятие за първично опаковане		
1. Твърди фармацевтични форми, например капсули и таблетки	Условия: 1, 2, 3, 5	IA
2. Полутвърди или течни фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3, 5	IB
3. Течни фармацевтични форми (суспензии, емулсии)	Условия: 1, 2, 3, 4, 5	IB
в) Всички останали производствени операции с изключение на освобождаване на партидите	Условия: 1, 2, 4, 5	IB
Условия: 1. Задоволителни резултати от проверките през последните три години от страна на служба за инспекции на една от държавите-членки на ЕИП или на страна, с която ЕС има сключено споразумение за взаимно признаване (MRA) на добра производствена практика (GMP). 2. Надлежно оправомощено предприятие (за производството на съответната фармацевтична форма или продукт). 3. Въпросният продукт не е стерилен продукт. 4. Налице е схема за валидиране или валидирането на производството на нов производствен обект е успешно проведено в съответствие с актуален протокол с най-малко три партиди с производствен мащаб. 5. Въпросният продукт не е биологичен лекарствен продукт.		
8. Промяна в режима на освобождаване на партидите и изпитване на качеството на готовия продукт		
а) Промяна или включване на допълнително производствено предприятие, в което се провежда контролът/изпитването на партидите	Условия: 2, 3, 4 (виж по-долу)	IA
б) Промяна или включване на допълнителен производител, отговорен за освобождаването на партидите		
1. Без контрол/изпитване на партидите	Условия: 1, 2	IA
2. Включително контрол/изпитване на партидите	Условия: 1, 2, 3, 4	IA
Условия:		
1. Производителят, отговорен за освобождаването на партидите, трябва да се намира на територията на ЕИП.		
2. Обектът е надлежно одобрен.		
3. Продуктът не е биологичен лекарствен продукт.		
4. Пренасянето на методите на изследване от старото на новото място или в нова изследователска лаборатория е приключило успешно.		
9. Заличаване на производствен обект (включително за производство на активното вещество, междинния или готовия продукт, опаковъчните цехове, производителя,		IA

отговорен за освобождаване на партидите, обекта, в който се извършва контролът на партидите)		
Условия: Няма		
10. Незначителна промяна в производствения процес на активното вещество		IB
Условия: 1. Няма промяна в количествения и качествения профил на примесите или във физикохимичните свойства. 2. Активното вещество не е биологично вещество. 3. Последователността на синтеза се запазва, т.е. междинните продукти остават същите. При билковите лекарствени продукти се запазват географският източник, производството на билковото вещество и технологичната последователност.		
11. Промяна в размера на партидата активно вещество или междинен продукт		
а) До 10 пъти по отношение на оригиналния размер на партидата, одобрен при издаването на разрешение за търговия	Условия: 1, 2, 3, 4 (виж по-долу)	IA
б) Намаляване на мащаба	Условия: 1, 2, 3, 4, 5	IA
в) Над 10 пъти по отношение на оригиналния размер на партидата, одобрен при издаването на разрешение за търговия	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Промени в методите на производство, ограничени до необходимите за увеличаването на мащаба на производство, т.е. използване на оборудване с различни размери. 2. За предложения размер на партидите са налице резултати от изпитванията на поне две партиди съгласно спецификациите. 3. Активното вещество не е биологично вещество. 4. Промяната не се отразява на повторемостта на процеса. 5. Промяната не е резултат от непредвидени събития, настъпили в хода на производствения процес или от проблеми с устойчивостта.		
12. Промяна в спецификацията на дадено активно вещество или на изходен материал/междинен продукт/реагент, използван в производствения процес на активното вещество		
а) По-строги гранични стойности в спецификацията	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нов параметър в изпитванията по спецификацията на:		
1. Дадено активно вещество	Условия: 2, 4, 5	IB
2. Даден изходен материал/междинен продукт/реагент, използван в производствения процес на активното вещество	Условия: 2, 4	IB
Условия: 1. Промяната не произтича от ангажимент вследствие на предишни оценки с цел преразглеждане на граничните стойности по спецификацията (например, направени в хода на процедурата по заявление за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не следва да бъде предизвикана от непредвидени събития по време на производство. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуалните одобрени гранични стойности.		

4. Новите методи на изпитване не обхваща нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
5. Активното вещество не са биологично вещество.		
13. Промяна в процедурата по изпитването на дадено активно вещество или на изходен материал/междинен продукт/реагент, използван в производствения процес на активното вещество		
а) Незначително изменение в одобрена процедура по изпитване	Условия: 1, 2, 3, 5 (виж по-долу)	IA
б) Други промени в процедурата по изпитването, включително подмяна или добавяне на процедура по изпитване	Условия: 2, 3, 4, 5	IB
Условия: 1. Методът за анализ се запазва (напр., промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод); не се отчитат нови примеси. 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране съгласно съответното ръководство. 3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предходната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Активното вещество, изходният материал, междинният продукт или реагент не са биологично вещество.		
14. Промяна на производителя на активното вещество или изходния материал/междинния продукт/реагента в производствения процес на активното вещество, ако няма сертификат за годност в съответствие с Европейската фармакопея		
а) Промяна в производственото предприятие на вече одобрен производител (подмяна или добавяне)	Условия: 1, 2, 4 (виж по-долу)	IB
б) Нов производител (подмяна или добавяне)	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Спецификациите (включително текущ контрол на производствения процес, методи за анализ на всички материали), методът за приготвяне (включително размер на партида) и подробната последователност на синтеза са идентични с вече одобрените. 2. Ако в производствения процес се използват материали от човешки или животински произход, производителят не използва нови доставчици, за които се изисква оценка на вирусната безвредност или на съответствието с актуалната „Забележка за ръководството за минимизиране на риска от пренасяне на агенти на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба“. 3. Настоящият или новият производител на активното вещество не използва документация образец за лекарството. 4. Промяната не засяга лекарствен продукт, който съдържа биологично активно вещество.		
15. Представяне на нов или актуализиран сертификат за съответствие с Европейската фармакопея за дадено активно вещество или изходен материал/реагент/междинен продукт по време на производствения процес на активното вещество		
а) От актуално одобрен производител	Условия: 1, 2, 4 (виж по-долу)	IA
б) От нов производител (подмяна или добавяне)		
1. Стерилно вещество	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
2. Друго вещество	Условия: 1, 2, 3, 4	IA

в) Вещество в лекарствен продукт ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на трансмисивни спонгиформни енцефалопатии (ТСЕ)	Условия: 1, 2, 3, 4	ІБ
<p>Условия:</p> <p>1. Спецификациите за пускането на готовия продукт на пазара и срокът за съхранение в опакован вид не се променят.</p> <p>2. Непроменени допълнителни (по отношение на Европейската фармакопея) спецификации относно примеси и специфичните изисквания за продукта (напр., профил на размера на частиците, полиморфна форма), ако е приложимо.</p> <p>3. Активното вещество ще бъде тествано непосредствено преди употреба, ако сертификатът за годност съгласно Европейската фармакопея не предвижда срок за повторно изпитване или ако не са представени данни в подкрепа на период за повторно изпитване.</p> <p>4. Производственият процес на активното вещество или изходния материал/междинния продукт/реагента не включва използването на материали от човешки или животински произход, за които да се изискват данни от оценката на вирусологичната безвредност.</p>		
<p>16. Представяне на нов или актуализиран сертификат за годност съгласно Европейската фармакопея по отношение на ТСЕ за активно вещество или изходен материал/реагент/междинен продукт в процеса на производство на активното вещество за актуално одобрен производител и актуално одобрен производствен процес.</p>		
а) Веществото в лекарствения продукт за ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на ТСЕ	Условия: няма	ІБ
б) Други вещества	Условия: няма	ІА
<p>17. Промяна в:</p>		
а) периода на повторно изпитване на активното вещество	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	ІБ
б) условията на съхранение на активното вещество	Условия: 1, 2	ІБ
<p>Условия:</p> <p>1. Изследванията по устойчивостта са изпълнени в съответствие с актуално одобрения протокол. Изследванията трябва да показват, че съответните договорени спецификации продължават да се спазват.</p> <p>2. Промяната не следва да е предизвикана от непредвидени събития, настъпили по време на производството или при съмнения в устойчивостта.</p> <p>3. Активното вещество не е биологично вещество.</p>		
<p>18. Подмяна на ексципиент със сравним ексципиент</p>		ІБ
<p>Условия:</p> <p>1. Запазени същите функционални характеристики на ексципиента.</p> <p>2. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен по минимум две пилотни партиди, е сравним със стария (няма значителни различия по отношение на сравнимостта, виж „Забележка за ръководството за биологичната годност и биологичната еквивалентност“, приложение II; принципите, съдържащи се в „Забележка за ръководството за лекарствените продукти за хуманна употреба следва да се вземат под внимание също и при лекарствените продукти с ветеринарна употреба“, ако е подходящо). За билковите лекарствени продукти, при които проверката на разтворимостта може да не е изпълнима, времето на разпадане на новия продукт се сравнява със стария.</p> <p>3. Никой нов ексципиент не включва употребата на материали от човешки и животински произход, за които да се изисква оценка по данните за вирусологична безвредност.</p> <p>4. Не обхваща лекарствен продукт, съдържащ биологично активно вещество.</p>		

<p>5. Изследванията по устойчивостта в съответствие с актуалното ръководство са започнали с поне две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като заявителят разполага с данни за поне три месеца удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат приключени. Данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).</p>		
<p>19. Промяна в спецификацията на ексципиента</p>		
<p>а) Установяване на по-строги гранични стойности по спецификацията</p>	<p>Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)</p>	<p>IA</p>
	<p>Условия: 2, 3</p>	<p>IB</p>
<p>б) Добавяне към спецификацията на нов параметър за изпитване</p>	<p>Условия: 2, 4, 5</p>	<p>IB</p>
<p>Условия:</p> <p>1. Промяната не е следствие от ангажимент от предишни оценки (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II).</p> <p>2. Промяната не следва да бъде резултат от непредвидени събития, възникнали по време на производство.</p> <p>3. Всяка промяна следва да бъде в рамките на актуално одобрените гранични стойности.</p> <p>4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.</p> <p>5. Промяната не обхваща помощни средства за ваксини или биологичен ексципиент.</p>		
<p>20. Промяна в процедурата за изпитване на ексципиента</p>		
<p>а) Незначителна промяна в одобрена процедура за изпитване</p>	<p>Условия: 1, 2, 3, 5 (виж по-долу)</p>	<p>IA</p>
<p>б) Незначителна промяна в одобрена процедура за изпитване на биологичен ексципиент</p>	<p>Условия: 1, 2, 3</p>	<p>IB</p>
<p>в) Други промени в процедурата за изпитване, включително замяна на одобрена процедура за изпитване с нова процедура за изпитване</p>	<p>Условия: 2, 3, 4, 5</p>	<p>IB</p>
<p>Условия:</p> <p>1. Методът на анализ следва да се запази (например, промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод); не се установяват нови видове примеси.</p> <p>2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране съгласно съответното ръководство.</p> <p>3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура.</p> <p>4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.</p> <p>5. Веществото не е биологично вещество.</p>		
<p>21. Представяне на нов или актуализиран сертификат за годност на ексципиента по Европейската фармакопея</p>		
<p>а) От актуално одобрен производител</p>	<p>Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)</p>	<p>IA</p>
<p>б) От нов производител (замяна или добавяне)</p>		
<p>1. Стерилно вещество</p>	<p>Условия: 1, 2, 3</p>	<p>IB</p>
<p>2. Други вещества</p>	<p>Условия: 1, 2, 3</p>	<p>IA</p>

в) Веществото е лекарствен продукт с ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на ТСЕ	Условия: 1, 2, 3	ІБ
Условия: 1. Спецификациите за освобождаването на крайния продукт и срока на годност в неотворено състояние се запазват. 2. Непроменени допълнителни (в съответствие с Европейската фармакопея) спецификации за специфичните изисквания по отношение на продукта (напр.: размер на частиците, полиморфна форма). 3. Процесът за производство на ексципиента не включва използването на материали с човешки или животински произход, за които се изисква оценка за вирусологичната безопасност.		
22. Представяне на нов или актуализиран ТСЕ сертификат за годност на ексципиента от Европейската фармакопея		
а) От актуално одобрен производител или от нов производител (замяна или добавяне)	Условия: няма	ІА
б) Ексципиент в лекарствен продукт с ветеринарна употреба за приложение при животински видове, податливи на ТСЕ	Условия: няма	ІБ
23. Промяна на източника на ексципиента или реагента с риск от ТСЕ с материал с растителен произход или синтетичен материал		
а) Ексципиентът или реагентът, използвани в производството на биологично активно вещество или производството на даден готов продукт, съдържащ биологично активно вещество	Условия: (виж по-долу)	ІБ
б) Други случаи	Условия: (виж по-долу)	ІА
Условия: Пускането на ексципиента и готовия продукт и спецификациите по срока за съхранение в опакован вид се запазват.		
24. Промяна в синтеза или възстановяването на ексципиент, който не е включен във фармакопеята (когато е описан в документацията)		
Условия: 1. Спецификациите не са засегнати по неблагоприятен начин: няма промяна в количествения и качествения профил на примесите, както и във физикохимичните свойства. 2. Ексципиентът не е биологично вещество.		
25. Промяна с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или с националната фармакопея на държава-членка		
а) Промяна на спецификацията/ите на вещество, което не е влизало в Европейската фармакопея, с цел привеждане в съответствие с Европейската фармакопея или с националната фармакопея на държава-членка		
1. Активно вещество	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	ІБ
2. Ексципиент	Условия: 1, 2	ІБ
б) Промяна с цел привеждане в съответствие с актуализирана версия на съответната монография от Европейската фармакопея или националната фармакопея на държава-членка		
1. Активно вещество	Условия: 1, 2	ІА
2. Ексципиент	Условия: 1, 2	ІА

Условия: 1. Промяната е извършена изключително с цел привеждане в съответствие с фармакопеята. 2. Непроменени спецификации (допълнително към фармакопеята) за специфичните свойства на продукта (например, профилите на размера на частиците, полиморфните форми), ако е приложимо.		
26. Промяна в спецификациите на първичните опаковки на готовия продукт		
а) По-строги гранични стойности на спецификациите	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия 2, 3	IB
б) Добавяне на нов параметър при изпитването	Условия: 2, 4	IB
Условия: 1. Промяната не е вследствие на ангажимент от предишни оценки от преразглеждане на граничните стойности по спецификациите (например, направени по време на процедурата по подаване на заявление за разрешение за търговия или процедура по изменение от тип II). 2. Промяната не следва да бъде в резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуално одобрените ограничения. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин		
27. Промяна в процедурата по изпитването в първичната опаковка на готовия продукт		
а) Незначителна промяна в одобрена процедура по изпитване	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
б) Други промени в процедурата по изпитването, включително замяна или добавяне на процедура по изпитване	Условия: 2, 3, 4	IB
Условия: 1. Методът за анализ остава същият (напр., промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод). 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране съгласно съответното ръководство 3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
28. Промяна в която и да е част от (първичния) опаковъчен материал, който не се намира в контакт с готовия продукт (като например, цвят на капачките, цветните кодови пръстени по ампулите, промяна в предпазителите на иглите по спринцовките (употребена е различна пластмаса)		IA
Условия: Промяната не засяга някоя основна част от материала на опаковката, която влияе върху доставката, употребата, безвредността и устойчивостта на готовия продукт		
29. Промяна в количествения и/или качествения състав на материала на първичната опаковка		
а) Полутвърди и течни фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3, 4 (виж по-долу)	IB
б) Всички останали фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3, 4	IA
	Условия: 1, 3, 4	IB
Условия:		

<p>1. Въпросният продукт не е биологичен или стерилен продукт.</p> <p>2. Промяната обхваща само същия вид опаковка и материал (напр.: от блистер на блистер).</p> <p>3. Предложеният опаковъчен материал трябва да е най-малко еквивалентен на одобрения материал по отношение на съответните си свойства.</p> <p>4. Изследванията на устойчивостта в съответствие със актуалните ръководства са започнали с най-малко две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като заявителят разполага с данни за поне три месеца удовлетворителна устойчивост. Дадено е уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай и данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).</p>		
<p>30. Промяна (замяна, добавяне или заличаване) на доставчика на компоненти или устройства за опаковане (когато са посочени в документацията), накрайниците за инхалаторите с определени дози се изключват.</p>		
а) Зачиване на доставчик	Условия: 1 (виж по-долу)	IA
б) Замяна или добавяне на доставчик	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Условия:</p> <p>1. Не се заличава компонент или устройство за опаковане.</p> <p>2. Количественият и качественият състав на компонентите и устройствата за опаковане се запазват.</p> <p>3. Спецификациите и методите за контрол на качеството са най-малко еквивалентни.</p> <p>4. Методът и условията за стерилизация се запазват, ако е приложимо.</p>		
<p>31. Промяна в изпитванията в процеса на производство или ограничения, прилагани по време на производството на продукта</p>		
а) По-строги граничните стойности в процеса на производство	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нови изпитвания и гранични стойности	Условия: 2, 4	IB
<p>Условия:</p> <p>1. Промяната не представлява ангажимент вследствие на предишни оценки (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II).</p> <p>2. Промяната не следва да е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство или от проблеми с устойчивостта.</p> <p>3. Всяка промяна следва да е в рамките на одобрените понастоящем гранични стойности.</p> <p>4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.</p>		
<p>32. Промяна в размера на партидата от готовия продукт</p>		
а) До 10-кратна в сравнение с първоначалния размер на партидата, одобрен при издаването на разрешение за търговия	Условия: 1, 2, 3, 4, 5 (виж по-долу)	IA
б) Намаляване на мащаба до 10 пъти	Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
в) Други ситуации	Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB
<p>Условия:</p> <p>1. Промяната не засяга възможността за възпроизвеждане и/или равномерността в качеството на продукта.</p> <p>2. Промяната е свързана само с непосредственото пускане на стандартни</p>		

<p>фармацевтични форми с перорална употреба и с нестерилните течни форми.</p> <p>3. Промените в метода на производство и/или контрола по време на процеса са само наложилите се поради промяна в размера на партидата, например употреба на оборудване с различни размери.</p> <p>4. Налице е схема за валидиране или валидирането на производството е осъществено успешно в съответствие с актуалния протокол с поне три партиди с предложения размер на партидите съгласно съответните ръководства.</p> <p>5. Не обхваща лекарствени продукти, съдържащи биологично активно вещество.</p> <p>6. Промяната не следва да бъде резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производството или вследствие на съмнения за безвредността.</p> <p>7. Изследвания на устойчивостта съгласно съответните ръководства са започнали с поне една партида от пилотен мащаб и заявителят разполага с данни за най-малко три месеца удовлетворителна устойчивост. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай и данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи, ако е налице надхвърляне или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).</p>		
<p>33. Незначителна промяна в производството на готовия продукт</p>	<p>IB</p>	
<p>Условия:</p> <p>1. Общият принцип на производството се запазва.</p> <p>2. Новият процес трябва да води до идентичен продукт, като се спазват всички аспекти на качеството, безвредността и ефикасността.</p> <p>3. Лекарственият продукт не съдържа биологично активно вещество.</p> <p>4. В случай на промяна в процеса на стерилизиране, промяната е единствено с цел привеждане в съответствие със стандартния цикъл съгласно фармакопейта.</p> <p>5. Изследвания на устойчивостта съгласно съответните ръководства са започнали с поне една партида от пилотен мащаб и заявителят разполага с данни за най-малко три месеца удовлетворителна устойчивост. Дадено е уверение, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай и данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи, в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).</p>		
<p>34. Промяна в системата на оцветяване или в системата за ароматизиране, използвани понастоящем в готовия продукт</p>		
<p>а) Намалване или заличаване на един или повече компоненти от</p>		
<p>1. Системата за оцветяване</p>	<p>Условия: 1, 2, 3, 4, 7 (виж по-долу)</p>	<p>IA</p>
<p>2. Системата за ароматизиране</p>	<p>Условия: 1, 2, 3, 4, 7</p>	<p>IA</p>
<p>б) Увеличаване, добавяне или замяна на един или повече компоненти от</p>		
<p>1. Системата за оцветяване</p>	<p>Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</p>	<p>IB</p>
<p>2. Системата за ароматизиране</p>	<p>Условия: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</p>	<p>IB</p>
<p>Условия:</p> <p>1. Функционалните характеристики на фармацевтичната форма, напр. време на разпад, профил на разтваряне, се запазват.</p> <p>2. Всички незначителни корекции на рецептурата с цел да се запази общото тегло следва да се извършват с използване на ексципиента, който понастоящем съставя по-голямата част от рецептурата за готовия продукт.</p> <p>3. Спецификацията на готовия продукт е актуализирана само по отношение на външния вид/аромата/вкуса и, ако е уместно, заличаването или добавянето на идентификационно изпитване.</p>		

<p>4. Изследвания по устойчивостта (дългосрочни и ускорени) в съответствие със съответните ръководства да са започнали с поне две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като кандидатът трябва да разполага с данни за поне три месеца удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай. Данните следва да се представят незабавно на компетентните органи, ако в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие). Освен това, където е приложимо, следва да се проведе изпитване за фото-стабилност</p> <p>5. Всички нови компоненти трябва да отговарят на съответните директиви (например, Директива 78/25/ЕИО на Съвета (ОВ L 229, 15.8.1978 г., стр. 63), изменена по отношение на оцветителите и Директива 88/388/ЕИО на Съвета относно овкусителите и ароматизаторите).</p> <p>6. Никой нов компонент не включва използване на материали от животински или човешки произход, за които се изисква оценка на данните за вирусната безвредност или съответствие с актуалната Забележка за ръководството за минимизиране на риска от пренасяне на агенти на спонгиформни енцефалопатии по животните чрез лекарствени продукти с хуманна и ветеринарна употреба.</p> <p>7. Изключват се биологичните лекарствени продукти с ветеринарна употреба за перорална употреба, за които оцветителят и ароматизаторът са важни при поемане от животното, за което са предназначени.</p>		
35. Промяна в теглото на покритието на таблетките или промяна в теглото на обвивките на капсулите		
а) Фармацевтични перорални форми за непосредствено освобождаване	Условия: 1, 3, 4 (виж по-долу)	IA
б) Гастрорезистентни, модифицирани или фармацевтични форми с пролонгирано действие	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Условия:</p> <p>1. Профилът на разтваряне на новия продукт, определен на базата на поне две партии от пилотен мащаб, е сравним със стария. За билкови лекарствени продукти, при които е възможно изследването на разтворимостта да не е осъществимо, времето за разпад на новия продукт е сравнимо със стария.</p> <p>2. Покритието не е фактор от ключово значение за механизма на освобождаване.</p> <p>3. Спецификацията на готовия продукт е актуализирана само по отношение на тегло и размери, ако е приложимо.</p> <p>4. Изследвания на устойчивостта съгласно съответните ръководства са започнали с най-малко две партии от пилотен мащаб или от промишлен мащаб, като кандидатът трябва да разполага с данни за най-малко три месеца удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай. Данните ще се представят незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие).</p>		
36. Промяна във формата или размерите на опаковката или съда		
а) Стерилни фармацевтични форми и биологични лекарствени продукти	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IB
б) Други фармацевтични форми	Условия: 1, 2, 3	IA

<p>Условия:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Няма промяна в количествения или качествения състав на опаковката. 2. Промяната не засяга основна част от материала за опаковане, която да окаже влияние на доставката, употребата, безвредността или устойчивостта на готовия продукт. 3. В случай на промяна в лицевия обем или на промяна в съотношението повърхност/обем, са започнали изследвания по устойчивостта съгласно съответните ръководства с поне две партии от пилотен мащаб (три за биологичните лекарствени продукти) или партии или от промишлен мащаб, като кандидатът трябва да разполага с данни за най-малко три месеца (шест месеца за биологичните лекарствени продукти) удовлетворителна устойчивост, както и с уверението, че тези изследвания ще бъдат доведени докрай. Данните ще бъдат представени незабавно на компетентните органи в случай на надхвърляне на граничните стойности или потенциално надхвърляне на граничните стойности в края на потвърдената годност в опаковано състояние (с предложено действие). 		
37. Промяна в спецификацията на готовия продукт		
а) По-строги гранични стойности по спецификацията	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нов параметър за изпитване	Условия: 2, 4, 5	IB
<p>Условия:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Промяната не е резултат от ангажимент вследствие на предишни оценки с цел преразглеждане на ограниченията по спецификацията (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуално одобрените ограничения. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Процедурата по изпитването не се прилага върху биологично активно вещество или биологичен инертен материал в лекарствения продукт. 		
38. Промяна в процедурата по изпитване на готовия продукт		
а) Незначителна промяна в одобрената процедура по изпитването	Условия: 1, 2, 3, 4, 5 (виж по-долу)	IA
б) Незначителна промяна в одобрената процедура по изпитването за биологично активно вещество или биологичен експциент	Условия: 1, 2, 3, 4	IB
в) Други промени в процедурата по изпитването, включително замяна или добавяне на процедура по изпитване	Условия: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Условия:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Методът за анализ следва да остане същият (например, промяна в дължината на колоната или в температурата, но не и различен вид колона или метод). 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране в съответствие със съответните ръководства. 3. Резултатите от валидирането на метода показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин. 5. Процедурата по изпитването не се прилага върху биологично активно вещество или биологичен експциент в лекарствения продукт. 		

39. Промяна или добавяне на вдлъбнати и изпъкнали релефни обозначения или други маркировки (с изключение на линии на разделяне / линии на прекъсване) върху таблетите или печатни знаци върху капсулите, включително замяна или добавяне на оцветители, използвани за маркировка на продуктите.		IA
Условия:		
1. Спецификациите относно пускането на готовия продукт и изтичането на срока за съхранение в опакован вид не са променени (с изключение на тези по външния вид).		
2. Всички нови оцветители трябва да съответстват на съответното законодателство в областта на фармацевтиката.		
40. Промяна в размерите на таблетки, капсули, свещички и песарии без промяна в количествения и качествения състав на средната маса		
а) Гастрорезистентни, модифицирани или фармацевтични форми с пролонгирано действие и таблетки с делителна черта	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	IB
б) Всички други таблетки, капсули, свещички и песарии	Условия: 1, 2	IA
Условия:		
1. Профилът на разтваряне на преформулирания продукт е сравним със стария. За билковите лекарствени продукти, където е възможно изпитване на разтворимостта да не е осъществимо, времето за разпад на новия продукт е сравнимо с това на стария.		
2. Спецификациите относно освобождаването и срока на годност в опаковано състояние на продукта не са променени (с изключение на размерите).		
41. Промяна в размера на опаковката на готовия продукт		
а) Промяна в броя единици (напр. таблетки, ампули и др.) в една опаковка		
1. Промяна в гамата на актуално одобрените размери на опаковките	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	IA
2. Промяна извън гамата на актуално одобрените размери на опаковките	Условия: 1, 2	IB
б) Промяна в теглото/обема на пълната опаковка на непарентералните многодозови продукти	Условия: 1, 2	IB
Условия:		
1. Новият размер на опаковката е съобразен с дозировката и срока на лечение, одобрени в обобщението на характеристиките на продукта.		
2. Първичният опаковъчен материал остава същият.		
42. Промяна в:		
а) срока за годност в неотворено състояние на готовия продукт		
1. В опакован вид, готов за продажба	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IB
2. След първото отваряне	Условия: 1, 2	IB
3. След разтваряне или разреждане	Условия: 1, 2	IB
б) Условията за съхранение на готовия продукт или на разтворения/разредения продукт	Условия: 1, 2, 4	IB
1. Изследванията по устойчивостта са изпълнени в съответствие с актуално одобрения протокол. Изследванията трябва да покажат, че все още се изпълняват съответните договорени спецификации.		
2. Промяната не е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производството или от съмнения в устойчивостта.		
3. Срокът на годност в неотворено състояние не надвишава пет години.		
4. Продуктът не е биологичен лекарствен продукт.		

43. Добавяне, замяна или заличаване на измервателно устройство или дозиращ механизъм, които не представляват неотделима част от първичната опаковка (накрайниците за инхалаторите с определени дози се изключват)		
а) Лекарствени продукти за хуманна употреба		
1. Добавяне или замяна	Условия: 1, 2 (виж по-долу)	IA
2. Заличаване	Условия: 3	IB
б) Лекарствени продукти с ветеринарна употреба		Условия: 1, 2
Условия: 1. Предлаганото измервателно устройство трябва да подава точно предназначенията доза от съответния продукт и в съответствие с одобрената дозировка, като са достъпни резултатите от такива изследвания. 2. Новото устройство е съвместимо с лекарствения продукт. 3. Лекарственият продукт все още може да се дозира точно.		
44. Промяна в спецификацията на измервателното устройство или механизма за дозировка за лекарствени продукти с ветеринарна употреба		
а) По-строги гранични стойности по спецификацията	Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)	IA
	Условия: 2, 3	IB
б) Добавяне на нов параметър по изпитването		Условия: 2, 4
Условия: 1. Промяната не представлява ангажимент вследствие на предишни оценки с цел преразглеждане на ограниченията по спецификацията (например, направени по време на процедурата по кандидатстване за разрешение за търговия или процедура за изменение от тип II). 2. Промяната не е резултат от неочаквани събития, настъпили по време на производство. 3. Всяка промяна следва да е в рамките на актуално одобрените гранични стойности. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
45. Промяна в процедурата по изпитването на измервателното устройство или механизма за дозировка за лекарствени продукти с приложение във ветеринарната медицина		
а) Незначителна промяна в одобрена процедура по изпитване		Условия: 1, 2, 3 (виж по-долу)
б) Други промени в процедура по изпитване, включително замяна на одобрена процедура по изпитване от нова процедура по изпитване		Условия: 2, 3, 4
Условия: 1. Показано е, че новата или актуализираната процедура е най-малко еквивалентна на предишната процедура по изпитване. 2. Проведени са подходящи изследвания за (ре)валидиране са проведени в съответствие със съответните ръководства. 3. Резултатите от валидирането на метода да показват, че новата процедура на изпитване е най-малко еквивалентна на предишната процедура. 4. Новите методи на изпитване не обхващат нова нестандартна техника или стандартна техника, използвана по нов начин.		
46. Промяна в обобщението на характеристиките на подобен по същество продукт в изпълнение на Решение на Комисията за препращане към оригинален лекарствен продукт в съответствие с член 30 от Директива 2001/83/ЕО или член 34 от Директива 2001/82/ЕО.		IB
Условия:		

1. Предложеното обобщение на характеристиките на продукта е идентично в съответните раздели с обобщението, приложено към Решението на Комисията относно процедурата по препращането към оригиналния лекарствен продукт.	
2. Заявката е представена в 90-дневен срок след публикуването на Решението на Комисията	

ПРИЛОЖЕНИЕ II

ПРОМЕНИ В РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА ТЪРГОВИЯ, ВОДЕЩИ ДО РАЗШИРЯВАНЕ НА ОБХВАТА НА ЗАЯВЛЕНИЕТО СЪГЛАСНО ЧЛЕН 2

Промените, изброени по-долу, ще се считат за „разширяване обхвата“ на заявлението, както е посочено в член 2.

Разширяване обхвата на съществуващо разрешение за търговия или изменение в него следва да се даде от компетентните власти.

Наименованието на лекарствения продукт за „разширяването на обхвата“ е същото, каквото е за съществуващо разрешение за търговия за даден лекарствен продукт.

Комисията, след консултации с държавите-членки, агенцията и заинтересованите страни, ще състави и публикува подробно ръководство за документацията, която следва да се представи.

Промени, изискващи разширяване обхвата на заявлението

1. Промени в активното/ите вещество/а:

i) замяна на активното/ите вещество/а с различен комплекс/дериват, включващ сол/естер (със същата терапевтична част), при които характеристиките на ефикасността/безвредността не се различават съществено;

ii) замяна с различен изомер, различна смес от изомери, на смес с изолиран изомер например, на рацемат с единичен оптичен антипод), при които характеристиките на ефикасността/безвредността не се различават съществено;

iii) замяна на биологично вещество или продукт на биотехнология с вещество/продукт с незначителна разлика в молекулярната структура. Промяна на вектора, използван за производство на антиген/изходен материал, включително нова банка майчински клетки от друг източник, ако характеристиките на ефективността/безвредността не се различават съществено;

iv) нов лиганд или свързващ механизъм при радиофармацевтици;

v) замяна в разтворителя на екстракта или в съотношението между билковия продукт и билковия лекарствен препарат, при които характеристиките на ефикасността/безвредността не се различават съществено.

2. Промени в концентрацията, фармацевтичната форма и начина на приемане:

i) промяна в биологичната пригодност;

ii) промяна във фармакокинетиката, например промяна в скоростта на освобождаване;

- iii) промяна или добавяне на нова концентрация/потенция;
- iv) промяна или добавяне на нова фармацевтична форма;
- v) промяна или добавяне на нов начин на приемане¹¹.

3. Други промени, специфични за лекарствените продукти с ветеринарна употреба:

промяна или добавяне на видове, за които е предназначен.

¹¹ При парентерално приемане е необходимо да се прави разлика между вътрешно артериално, интравенозно, вътрешно мускулно, подкожно и други начини. При прилагане върху птици респираторният, пероралният и очният път (небулизация) за ваксиниране се считат за еквивалентни начини на приемаие.