

KOMISJONI MÄÄRUS (EÜ) nr 1084/2003,

3. juuni 2003,

mis käsitleb inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite jaoks liikmesriigi pädeva asutuse poolt antud müügilubade tingimuste muudatuste läbivaatamist

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoius kasutatavate ravimite ühenduse eeskirjade kohta,[1] eriti selle artikli 35 lõiget 1,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta,[2] eriti selle artikli 39 lõiget 1,

ning arvestades järgmist:

(1) Pidades silmas praktilisi kogemusi, mis on saadud, rakendades komisjoni 10. märtsi 1995. aasta määrust (EÜ) nr 541/95, mis käsitleb liikmesriigi pädeva ametiasutuse antud müügiloo tingimuste muudatuste läbivaatamist,[3] muudetud määrusega (EÜ) nr 1146/98,[4] on asjakohane lihtsustada müügiloo tingimuste muutmise korda.

(2) Seetõttu tuleks muuta mõnesid määruses (EÜ) nr 541/95 sätestatud menetlusi, kaldumata kõrvale nende menetluste aluseks olevatest põhimõtetest.

(3) Pärast direktiivide 2001/82/EÜ ja 2001/83/EÜ vastuvõtmist, millega kodifitseeriti vastavalt veterinaarias ja inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevad ühenduse õigusaktid, tuleks kõnealuste õigusaktide sätetele osutavad viited ajakohastada.

(4) Käesolevat määrust tuleks kohaldada ka nende müügilubade muutmise taotluste läbivaatamise suhtes, mis on antud vastavalt nõukogu määrusele 87/22/EMÜ,[5] kehtetuks tunnistatud direktiiviga 93/41/EMÜ[6].

(5) On asjakohane kehtestada lihtsustatud ja kiire teatamiskord, et oleks võimalik ilma referentliikmesriigi eelneva hindamiseta teha teatavaid vähemtähtsaid muudatusi, mis ei mõjuta toote kinnitatud kvaliteeti, ohutust või tõhusust. Vähemtähtsate muudatuste muude liikide korral tuleks esitatud tõendite hindamist referentliikmesriigi poolt siiski nõuda.

(6) Juhtudel, mil hindamismenetlus säilitatakse, peaks referentliikmesriik andmeid hindama kõikide asjassepuutuvate liikmesriikide nimel, et vältida kattuvat tööd.

(7) Vähemtähtsate muudatuste eri tüübid tuleks liigitada vastavalt tingimustele, mis peavad olema täidetud, et määrata kindlaks järgnev menetlus; eriti vajalik on täpselt määratleda vähemtähtsa muudatuse tüüp, mille korral ei ole vaja eelhindamist.

(8) On vaja täpsustada termini "müügiloo laiendamine" määratlust, kuigi peaks säilima võimalus esitada eraldi täielik taotlus müügiloo saamiseks ravimile, mille jaoks on luba juba antud teise nime all koos teistsuguse ravimiomaduste kokkuvõttega.

(9) On asjakohane lubada referentliikmesriikide ametiasutustel lühendada hindamisega kiireloomulistel

juhtudel ja pikendada seda olulise muudatuse korral, millega kaasnevad suured muutused.

(10) Tuleks täpsustada ajakava sellise menetluse jaoks, mida tuleb järgida, kui pädev asutus seab kiireloomulised ohutuspiirangud.

(11) Täpsustusi tuleks teha ka ravimi omaduste kokkuvõtte, markeeringu ja infolehtede läbivaatamise kohta; käesoleva määrusega kehtestatud menetlusi ei peaks siiski kohaldama selliste markeeringu või infolehe muudatuste suhtes, mis ei tulene ravimi omaduste kokkuvõtte muudatustest.

(12) Selguse huvides on asjakohane asendada määrus (EÜ) nr 541/95.

(13) Käesoleva määrusega ettenähtud meetmed on kooskõlas inimtervishoiu kasutatavate ravimite alalise komitee ja veterinaarravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA MÄÄRUSE:

Artikkel 1

Sisu

Käesolevas määruses kehtestatakse nende ravimite müügilubade tingimuste muutmise teadete ja taotluste läbivaatamise kord, mida peetakse direktiivi 87/22/EMÜ reguleerimisalasse kuuluvaks ning mille suhtes on kehtinud direktiivi 2001/83/EÜ artiklitega 17 ja 18 ja artikli 28 lõikega 4 või direktiivi 2001/82/EÜ artiklitega 21 ja 22 ja artikli 32 lõikega 4 ettenähtud vastastikuse tunnustamise kord ning mille puhul on viidatud direktiivi 2001/83/EÜ artiklitega 32, 33 ja 34 või direktiivi 2001/82/EÜ artiklitega 36, 37 ja 38 ettenähtud menetlusele.

Artikkel 2

Rakendusala

Käesolevat artiklit ei kohaldata:

a) müügilubade laiendamiste suhtes, mis täidavad käesoleva määruse II lisas sätestatud tingimusi;

b) müügiloa uuele omanikule üleandmise suhtes;

c) nõukogu määruse (EMÜ) nr 2377/90[7] artikli 1 lõike 1 punktis b määratletud jääkide piirnormide muudatuste suhtes.

Esimese lõigu punktis a osutatud laiendamine vaadatakse läbi direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 17 ja direktiivi 2001/82/EÜ artiklis 21 osutatud korras.

Artikkel 3

Mõisted

Käesoleva määruse kohaldamisel kasutatakse järgmisi mõisteid.

1. "Müügiloa tingimuste muudatus":

a) inimtervishoiu kasutatavate ravimite puhul: muudatus direktiivi 2001/83/EÜ artiklites 8-12 osutatud dokumentide sisus;

b) veterinaarravimite puhul: muudatus direktiivi 2001/82/EÜ artiklites 12-15 osutatud dokumentide sisus.

2. IA või IB tüüpi "vähemtähtis muudatus" - I lisas osutatud muudatus, mis täidab samas sätestatud tingimusi.

3. II tüüpi "oluline muudatus" - muudatus, mida ei saa lugeda vähemtähtsaks muudatuseks ega müügiloa laiendamiseks.

4. "Referentliikmesriik" - liikmesriik, kes on konkreetse ravimi kohta koostanud artiklis 1 sätestatud menetluse aluseks võetud hinnanguaruande, või käesoleva määruse kohaldamist silmas pidades müügiloa omaniku poolt selleks valitud liikmesriik.

5. "Kiireloomuline ohutuspiirang" - uute ravimi ohutut kasutamist mõjutavate andmete tõttu tehtav ajutine ravimikirjelduse muudatus, mis puudutab eelkõige ühte või mitut järgmistest ravimiomaduste kokkuvõtte punktidest: näidustused, annustamine, vastunäidustused, hoiatused, sihtliigid ja keeluajad.

Artikkel 4

IA tüübi vähemtähtsatest muudatustest teatamise kord

1. IA tüübi vähemtähtsate muudatuste kohta saadab müügiloa omanik (edaspidi "omanik") samaaegselt nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus ravim on lubatud, teate koos järgmiste lisadega:

a) kõik vajalikud dokumendid, sh muudatuse tulemusena muudetud dokumendid;

b) asjaomaste liikmesriikide loetelu ja märke vaatlusaluse ravimi referentliikmesriigi kohta;

c) asjaomaste liikmesriikide kehtivate siseriiklike eeskirjadega kehtestatud asjakohased lõivud.

2. Teade tohib käsitleda ainult ühte IA tüübi muudatust. Kui ühe müügiloa tingimustesse on vaja teha mitu IA tüübi muudatust, esitatakse iga kavandatud IA tüübi muudatuse kohta eraldi teade; iga selline teade peab sisaldama ka viidet teistele teadetele.

3. Erandina lõikest 2 võib müügiloa IA tüübi muudatuse korral, millest otseselt tulenevad teised IA tüübi muudatused, käsitleda kõiki kõnealuseid muudatusi üks teade. See üks teade peab sisaldama kõnealuste üksteisest tulenevate IA tüübi muudatuste seoste kirjeldust.

4. Kui muudatuse tõttu on vaja muuta ravimi omaduste kokkuvõtet, markeeringut ja infolehte, loetakse seda muudatuse osaks.

5. Kui teatamine vastab lõigetes 1-4 sätestatud nõuetele, peab referentliikmesriigi pädev asutus 14 päeva jooksul pärast teate saamist kinnitama teate nõuetekohasust ja teatama sellest muudele asjaomastele pädevatele asutustele ja omanikule.

Vajaduse korral ajakohastab iga asjaomane pädev asutus müügiloa, mis on antud vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 6 või direktiivi 2001/82/EÜ artiklile 5.

Artikkel 5

IB tüübi vähemtähtsatest muudatustest teatamise kord

1. IB tüübi vähemtähtsate muudatuste kohta esitab omanik samaaegselt nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus ravim on lubatud, teate koos järgmiste lisadega:

a) kõik vajalikud dokumendid, sh muudatuse tulemusena muudetud dokumendid;

b) asjaomaste liikmesriikide loetelu ja märke vaatlusaluse ravimi referentliikmesriigi kohta;

c) asjaomaste liikmesriikide kehtivate siseriiklike eeskirjadega kehtestatud asjakohased lõivud.

2. Teade tohib käsitleda ainult ühte IB tüübi muudatust. Kui ühe müügiloa tingimustesse on vaja teha mitu IB tüübi muudatust, esitatakse iga kavandatud IB tüübi muudatuse kohta eraldi teade; iga selline teade peab sisaldama ka viidet teistele teadetele.

3. Erandina lõikest 2 võib juhul, kui müügiloa IB tüübi muudatusest otseselt tulenevad teised IA või IB tüübi

muudatused, kõiki kõnealuseid muudatusi käsitleda ühine IB tüübi teade. Ühine teade peab sisaldama kõnealuste üksteisest tulenevate I tüübi muudatuste seoste kirjeldust.

4. Kui muudatuse tõttu on vaja muuta ravimi omaduste kokkuvõtet, markeeringut ja infolehte, loetakse seda muudatuse osaks.

5. Kui teatamine vastab lõigetes 1-4 sätestatud nõuetele, kinnitab referentliikmesriigi pädev asutus nõuetekohase teate kättesaamist ja alustab lõigetes 6-11 sätestatud menetlust.

6. Kui referentliikmesriigi pädev asutus ei ole 30 päeva jooksul pärast nõuetekohase teate vastuvõtmise kinnitamist saanud omanikule lõikes 8 sätestatud arvamust, loetakse teatatud muudatus kõikide asjaomaste liikmesriikide pädevate asutuste poolt vastuvõetuks.

Referentliikmesriigi pädev asutus teatab sellest teistele asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele.

7. Vajaduse korral ajakohastab iga asjaomane pädev asutus müügiloa, mis on antud vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 6 või direktiivi 2001/82/EÜ artiklile 5.

8. Kui referentliikmesriigi pädev asutus on arvamusel, et teadet ei saa heaks kiita, peab ta lõikes 6 osutatud tähtaja jooksul teatama sellest teate esitanud omanikule, esitades oma arvamuse põhjendused.

9. Omanik võib 30 päeva jooksul pärast lõikes 8 osutatud arvamuse vastuvõtmist teadet muuta, et võtta arvesse arvamuses esitatud põhjendusi. Sel juhul kohaldatakse muudetud teate kohta lõigete 6 ja 7 sätteid.

10. Kui omanik teadet ei muuda, käsitatakse teadet tagasilükatuna. Referentliikmesriigi pädev asutus teatab

sellest viivitamata omanikule ja teistele asjaomastele pädevatele asutustele.

11. 10 päeva jooksul pärast lõikes 10 osutatud teabe edastamist võivad asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused või omanik suunata küsimuse ametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 35 lõike 2 või direktiivi 2001/82/EÜ artikli 39 lõike 2 rakendamiseks.

Artikkel 6

II tüübi oluliste muudatuste heakskiitmise kord

1. II tüübi oluliste muudatuste kohta esitab omanik samaaegselt nende liikmesriikide pädevatele asutustele, kus ravim on lubatud, taotluse koos järgmiste lisadega:

a) direktiivi 2001/83/EÜ artiklites 8-12 või direktiivi 2001/82/EÜ artiklites 12-15 osutatud asjakohased üksikasjad ja lisadokumendid;

b) taotletava muudatusega seotud täiendavad andmed;

c) kõik taotluse tulemusel muudetud dokumendid;

d) olemasolevate ekspertaruannete/ülevaadete/kokkuvõtete lisa või ajakohastus, milles on võetud arvesse taotletavat muudatust;

e) II tüübi olulise muudatuse taotlusega seotud liikmesriikide loetelu ja märke vaatlusaluse ravimi referentliikmesriigi kohta;

f) asjaomaste liikmesriikide kehtivate siseriiklike eeskirjadega kehtestatud asjakohased lõivud.

2. Taotlus tohib käsitleda ainult ühte II tüübi muudatust. Kui ühes müügiloas on vaja teha mitu II tüübi muudatust, esitatakse iga kavandatud muudatuse kohta eraldi taotlus; iga taotlus peab sisaldama viidet teistele taotlustele.

3. Erandina lõikest 2 võib II tüübi muudatuse korral, millest otseselt tulenevad teised muudatused, käsitleda kõiki kõnealuseid muudatusi ühine taotlus. Ühine taotlus peab sisaldama kõnealuste üksteisest tulenevate muudatuste seoste kirjeldust.

4. Kui muudatuse tõttu on vaja muuta ravimi omaduste kokkuvõtet, markeeringut ja infolehte, loetakse seda muudatuse osaks.

5. Kui taotlus vastab lõigetes 1-4 sätestatud nõuetele, peavad asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused teatama viivitamata referentliikmesriigi pädevale asutusele nõuetekohase taotluse saamisest.

6. Referentliikmesriigi pädev asutus teatab teistele asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele ja omanikule lõigetes 7-13 sätestatud menetluse alustamise kuupäeva.

7. Referentliikmesriigi pädev asutus koostab 60 päeva jooksul pärast menetluse alustamist hinnanguaruande ja otsuse projekti, mis adresseeritakse teistele asjaomastele pädevatele asutustele.

Tähtaega võib lühendada, võttes arvesse küsimuse edasilükkamatust, eelkõige seoses ohutuse tagamisega.

Tähtaega võib pikendada kuni 90 päevani, kui muudatused on seotud näidustuste muutmise või lisamisega.

Tähtaega pikendatakse kuni 90 päevani, kui muudatused on seotud toiduainete tootmiseks mittekasutatavate sihtliikide muutmise või lisamisega.

8. Referentliikmesriigi pädev asutus võib lõikes 7 sätestatud tähtaja jooksul taotleda omanikult täiendava teabe esitamist selle päeva asutuse määratud tähtaja jooksul. Menetlus peatatakse nimetatud ajaks kuni täiendava teabe esitamiseni. Sellisel juhul võib lõikes 7 sätestatud tähtaegu pikendada

referentliikmesriigi pädeva asutuse määratud järgmiseks tähtajaks.

Referentliikmesriigi pädev asutus teavitab teisi asjaomaseid pädevaid asutusi.

9. 30 päeva jooksul pärast otsuse projekti ja hinnanguaruande kättesaamist kiidavad teised asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused otsuse projekti heaks ja teatavad sellest referentliikmesriigi pädevatele asutustele.

Referentliikmesriigi pädev asutus lõpetab menetluse ja teatab sellest omanikule ja teistele asjaomastele pädevatele asutustele.

10. Vajaduse korral muudab iga asjaomane pädev asutus asjassepuutuvat müügiluba, mis on antud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 6 või direktiivi 2001/82/EÜ artikli 5 alusel, vastavalt lõikes 9 osutatud otsuseprojektile.

11. Ohutuse tagamisega seotud muudatusi käsitlevaid otsuseid rakendatakse tähtaja jooksul, mille lepivad kokku referentliikmesriigi pädev asutus ja omanik, konsulteerides teiste asjaomaste liikmesriikide pädevate asutustega.

12. Kui lõikes 9 sätestatud aja jooksul ei ole referentliikmesriigi pädeva asutuse otsuseprojekti vastastikune tunnustamine ühel või mitmel päeval asutusel võimalik, kohaldatakse direktiivi 2001/83/EÜ artikli 35 lõikes 2 või direktiivi 2001/82/EÜ artikli 39 lõikes 2 osutatud menetlust.

13. 10 päeva jooksul pärast lõikes 8 nimetatud menetluse lõppu ja juhul, kui taotlusega seotud liikmesriikide pädevad asutused arvavad, et muudatust ei saa heaks kiita, võib omanik suunata küsimuse ametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 35 lõike 2 või direktiivi 2001/82/EÜ artikli 39 lõike 2 rakendamiseks.

Artikkel 7

Inimese gripivaktsiinid

1. Inimese gripivaktsiinide müügilubade tingimuste muudatuste suhtes kohaldatakse lõigetes 2-5 sätestatud menetlust.

2. 30 päeva jooksul pärast menetluse alustamise kuupäeva koostab referentliikmesriigi pädev asutus hinnanguaruande direktiivi 2001/83/EÜ I lisa 3. moodulis osutatud kvaliteedidokumentide põhjal ning otsuse projekti, mis saadetakse teistele asjaomastele pädevatele asutustele.

3. Lõikes 2 sätestatud tähtaja jooksul võib referentliikmesriigi pädev asutus taotleda omanikult täiendava teabe esitamist. Nimetatud asutus teavitab asjaomaste liikmesriikide pädevaid asutusi.

4. 12 päeva jooksul pärast otsuse projekti ja hinnanguaruande kättesaamist kiidavad teised asjaomaste liikmesriikide pädevad asutused otsuse projekti heaks ja teatavad sellest referentliikmesriigi pädevale asutusele.

5. Omanik esitab kliinilised andmed ja vajaduse korral andmed ravimite stabiilsuse kohta referentliikmesriigi pädevale asutusele ja teiste asjaomaste liikmesriikide pädevatele asutustele hiljemalt 12 päeva pärast lõikes 4 ettenähtud tähtaega.

Referentliikmesriigi pädev asutus hindab nimetatud andmeid ja koostab 7 päeva jooksul pärast andmete saamist lõpliku otsuse projekti. Teised asjaomased pädevad asutused kiidavad lõpliku otsuse projekti heaks ja 7 päeva jooksul pärast lõpliku otsuse projekti saamist võtavad vastu otsuse vastavalt lõpliku otsuse projektile.

6. Kui lõigetes 2-5 sätestatud menetluse käigus tõstatab pädev asutus rahva tervisega seotud küsimuse, mis selle asutuse arvates takistab tehtava otsuse vastastikust heakskiitmist, kohaldatakse direktiivi 2001/83/EÜ artikli 35 lõikes 2 osutatud menetlust.

Artikkel 8

Inimese haiguste põhjustatud pandeemiad

Inimese gripi viiruse pandeemia korral, mida on nõuetekohaselt kinnitanud Maailma Tervishoiuorganisatsioon või ühendus Euroopa Parlamendi ja nõukogu otsuse nr 2119/98/EÜ[8] raames, võivad pädevad asutused erandina ja ajutiselt kaaluda inimese gripi viiruse vaktsiinide müügiloo tingimuste muutmise heakskiitmist pärast taotluse saamist ja enne artiklis 7 osutatud menetluse lõppu. Sellest olenemata võib nimetatud menetluse käigus esitada lõplikke andmeid kliinilise ohutuse ja tõhususe kohta.

Pandeemia korral, mis on seotud muude inimhaigustega kui inimese gripi viiruse põhjustatud haigused, võib esimest lõiku ja artiklit 7 kohaldada mutatis mutandis.

Artikkel 9

Kiireloomulised ohutuspiirangud

1. Kui müügiloo omanik kehtestab inimeste või loomade tervist ähvardava ohu korral kiired ohutuspiirangud, teatab ta sellest viivitamata pädevatele asutustele. Kui pädevad asutused ei ole 24 tunni jooksul pärast nimetatud teate saamist esitanud vastuväiteid, loetakse kiireloomulised ohutuspiirangud vastuvõetuks.

Kiireloomulisi ohutuspiiranguid rakendatakse pädevate asutustega kokku lepitud tähtaja jooksul.

Vastavasisuline muudatustaotlus, mis kajastab kiireloomulist ohutuspiirangut, esitatakse viivitamata ja hiljemalt 15 päeva pärast kiireloomulise ohutuspiirangu algatamist pädevatele asutustele artiklis 6 sätestatud menetluste kohaldamiseks.

2. Kui pädevad asutused seavad omanikule kiireloomulised ohutuspiirangud, on omanik kohustatud esitama müügiloo

muudatuse taotluse, võttes arvesse pädevate asutuste seatud ohutuspiiranguid.

Kiireloomulisi ohutuspiiranguid rakendatakse pädevate asutustega kokku lepitud tähtaja jooksul.

Vastavasisuline muudatustaotlus, mis kajastab kiireloomulist ohutuspiirangut ja millele on lisatud asjakohased muudatuse põhjendused, esitatakse viivitamata ja hiljemalt 15 päeva pärast kiireloomulise ohutuspiirangu algatamist pädevatele asutustele artiklis 6 sätestatud menetluste kohaldamiseks.

Käesolev lõige ei piira direktiivi 2001/83/EÜ artikli 36 ja direktiivi 2001/82/EÜ artikli 40 sätete kohaldamist.

Artikkel 10

Kehtetuks tunnistamine

Määrus (EÜ) nr 541/95 tunnistatakse kehtetuks.

Viiteid kehtetuks tunnistatud määrusele käsitatakse viidetena käesolevale määrusele.

Artikkel 11

Käesolev määrus jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist Euroopa Liidu Teatajas.

Käesolevat määrust kohaldatakse alates 1. oktoobrist 2003.

Käesolev määrus on tervikuna siduv ja vahetult kohaldatav kõikides liikmesriikides.

Brüssel, 3. juuni 2003

Komisjoni nimel

komisjoni liige

Erkki LIIKANEN

I LISA

ARTIKLITES 3-5 OSUTATUD
MÜÜGILOA VÄHEMTÄHTSATE
MUUDATUSTE (TÜÜP IA JA IB)
LOETELU JA TINGIMUSED

Sissejuhatus

Muudatuste pealkirjad on nummerdatud ja alajaotusi tähistavad väiksemas kirjas tähed ja numbrid. Tingimused, millele muudatus peab vastama tüüpi IA või IB menetluse järgimiseks, esitatakse iga alaliigi kohta ja loetletakse iga muudatuse järel.

Muude muudatuste korral on vaja esitada samaaegselt taotlused kõigi üksikeistest tulenevate või paralleelsete muudatuste kohta, mis võivad taotletava muudatusega seotud olla, ning kirjeldada selgelt muudatuste vahelisi seoseid.

Kui teade sisaldab Euroopa farmakopöa sobivussertifikaati ja kui muudatus on seotud sertifikaadi saamiseks esitatud toimikuga, tuleb muudatuse tegemiseks vajalikud tõendid esitada Euroopa ravimikvaliteedi direktoraadile (EDQM). Kui sertifikaati pärast kõnealuse muudatuse hindamist muudetakse, tuleb ajakohastada ka kõik asjassepuutuvad müügiiload. Paljudel juhtudel saab selleks kasutada IA tüüpi teadet.

Biopreparaat on toode, mille toimeaine on bioloogiline aine. Bioloogiline aine on aine, mille tootmiseks või saamiseks kasutatakse bioloogilist allikat ja mille omaduste kirjeldamiseks ja kvaliteedi määramiseks on vaja kombineerida füüsikalisi, keemilisi ja bioloogilisi katseid ning tootmisprotsessi ja selle kontrolli.

Sellest tulenevalt loetakse biopreparaatideks: immunoloogilised ravimid ning inimese verest ja inimese vereplasmast saadud ravimid vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artikli 1 lõigete 4 ja 10 määratlustele; immunoloogilised

veterinaarravimid vastavalt direktiivi 2001/82/EÜ artikli 1 lõike 7 määratlusele; ravimid, mis kuuluvad nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93[9] lisa A osa reguleerimisalasse; kõrgtehnoloogilised ravimid vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ I lisa IV osa määratlusele.

Mittevalgulise osise tootmisprotsessi muutmisel biotehnoloogilise etapi lisamise teel järgitakse vastavalt vajadusele kas I tüübi muudatuse nr 15 või nr 21 sätteid. See konkreetne muudatus ei piira teiste käesolevas lisas loetletud muudatuste kohaldamist, mida võib kõnealusel juhul kohaldada. Nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 lisa A osas loetletud biotehnoloogilise protsessi abil toodetud valgulise osise lisamine ravimisse kuulub nimetatud määruse reguleerimisalasse. Järgida tuleb konkreetsete tooterühmade[10] suhtes kohaldatavaid ühenduse õigusakte.

Pädevatele asutustele ei ole vaja teatada Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa kaasajastatud monograafiast, kui vastavus kaasajastatud monograafiaga saavutatakse 6 kuu jooksul selle avaldamisest ja lubatud ravimi toimikus viidatakse "kehtivale väljaandele".

Käesolevas dokumendis kasutatakse sõna "katsemeetod" analüüsimeetodi tähenduses ja sõna "normid" heakskiidunõuete tähenduses.

Komisjon konsulteerib liikmesriikide, ameti ja huvitatud pooltega ning koostab ja avaldab nõutavaid tõendeid käsitleva üksikasjaliku juhendi.

Muudatuse pealkiri/täidetavad tingimused
Tüüp

1. Müügiloo omaniku nime ja/või aadressi muutus IA

Tingimused Müügiloo omanikuks jääb sama juriidiline isik.

2. Ravimi nimetuse muutus IB

Tingimused Uus nimetus ei lange kokku olemasolevate ravimite nimedega ega rahvusvaheliste mittekaubanduslike nimetustega (INN).

3. Toimeaine nimetuse muutus IA

Tingimused Toimeaine jääb samaks.

4. Toimeaine tootja nime ja/või aadressi muutus, kui ei ole Euroopa farmakopöa sobivuse sertifikaati IA

Tingimused Tootev ettevõtte jääb samaks.

5. Valmistootje tootja nime ja/või aadressi muutus IA

Tingimused Tootev ettevõtte jääb samaks.

6. ATC koodi muutus

a) inimtervishoiu kasutatavad ravimid IA

Tingimused Muutus tuleneb ATC koodi andmisest või muutmisest Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

b) veterinaarravimid IA

Tingimused Muutus tuleneb ATC Vet koodi andmisest või muutmisest.

7. Valmistootje tootmisprotsessi ühte osa või kogu tootmisprotsessi sooritava ettevõtte asendamine või lisamine

a) kõigi ravimivormide teisene pakendamine Tingimused 1, 2 (vt allpool) IA

b) esmase pakendamise ettevõtte

1. Tahked ravimivormid, nt tabletid ja kapslid Tingimused 1, 2, 3, 5 IA

2. Pooltahked või vedelad ravimivormid Tingimused 1, 2, 3, 5 IB

3. Vedelad ravimivormid (suspensioonid, emulsioonid) Tingimused 1, 2, 3, 4, 5 IB

c) muu tootmistegevus, v.a partiide vabastamine Tingimused 1, 2, 4, 5 IB

Tingimused 1. Viimase kolme aasta jooksul sooritatud nõuetekohane kontroll, mille on teostanud Euroopa Majanduspiirkonna ühe liikmesriigi järelevalvetalitus või Euroopa Liiduga hea tootmistava vastastikuse tunnustamise lepingu sõlminud riigi järelevalvetalitus. 2. Ettevõttel on nõuetekohased load (vaatlusaluse ravimivormi või toote valmistamiseks). 3. Vaatlusalune toode ei ole steriilne toode. 4. On olemas valideerimiskava või tootmine uues ettevõttes on valideeritud kehtiva protokollil alusel vähemalt kolme täismahus tootepartii põhjal. 5. Vaatlusalune toode ei ole biopreparaat.

8. Partiide vabastamise korra ja valmistootete kvaliteedikontrolli muutus

a) sellise ettevõtte asendamine või lisamine, kus partiisid kontrollitakse või katsetatakse Tingimused 2, 3, 4 (vt allpool) IA

b) partiide vabastamise eest vastutava tootja asendamine või lisamine

1. Ei sisalda partiide kontrolli/katsetamist Tingimused 1, 2 IA

2. Sisaldab partiide kontrolli/katsetamist Tingimused 1, 2, 3, 4 IA

Tingimused 1. Partiide vabastamise eest vastutav tootja peab asuma Euroopa Majanduspiirkonnas. 2. Ettevõttel on nõuetekohased load. 3. Toode ei ole biopreparaat. 4. Meetod on vanast uude ettevõttesse või kontrollilaborisse edukalt üle viidud.

9. Mis tahes ettevõtte (sh toimeaine, vahesaaduse või valmistootete valmistaja, pakendaja, partiide vabastamise eest vastutava ettevõtte, partiisid kontrolliva ettevõtte) kustutamine nimekirjast IA

Tingimused Puuduvad

10. Vähemtähtis muutus toimeaine tootmisprotsessis IB

Tingimused 1. Füüsikalised-keemilised omadused ega lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei ole muutunud. 2. Toimeaine ei ole bioloogiline aine. 3. Sünteesikäik jääb samaks, s.t vahesaadused jäävad samaks. Taimsete ravimite geograafiline päritolu, taimse aine tootmine ja valmistamiskäik jäävad samaks.

11. Toimeaine või vahesaaduste partii suuruse muutus

a) kuni 10kordne suurenemine võrreldes algse partiisuurusega, mis müügiloo andmisel heaks kiideti Tingimused 1, 2, 3, 4 (vt allpool) IA

b) mahu vähenemine Tingimused 1, 2, 3, 4, 5 IA

c) rohkem kui 10kordne suurendamine võrreldes algse partiisuurusega, mis müügiloo andmisel heaks kiideti Tingimused 1, 2, 3, 4 IB

Tingimused 1. Valmistamismeetoditesse tehakse ainult mastaabi suurenemisest tingitud muutusi, näiteks teistsuguse suurusega seadmete kasutamine. 2. Kavandatud partii suuruse kohta peavad olema kättesaadavad vähemalt kahe partii katsetulemused, mis on kooskõlas spetsifikaadiga. 3. Toimeaine ei ole bioloogiline aine. 4. Muutus ei mõjuta protsessi reprodutseeritavust. 5. Muutus ei tohi tuleneda valmistamise käigus tekkinud kõrvalekalletest või ainete püsivuse probleemidest.

12. Toimeaine spetsifikatsiooni või toimeaine valmistamisel kasutatava lähteaine, vahesaaduse või reaktiivi spetsifikatsiooni muutus

a) spetsifikatsiooni normide kitsendamine
Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

Tingimused 2, 3 IB

b) uue katseparameetri lisamine järgmiste
ainerühmade spetsifikatsiooni:

1. Toimeaine Tingimused 2, 4, 5 IB

2. Toimeaine valmistamisel kasutatav
lähteaine, vahesaadus või reaktiiv
Tingimused 2, 4 IB

Tingimused 1. Muutus ei tulene
spetsifikatsiooni normide muutmise
kohustusest, mis on võetud eelmiste
hindamiste käigus (nt hindamised, mis on
tehtud müügiloa taotluse menetluse või II
tüübi muudatuse menetluse käigus). 2.
Muutus ei tohiks olla valmistamise käigus
tekkinud kõrvalekallete tagajärg. 3.
Muutus peaks jääma parasjagu kehtivate
normide piiresse. 4. Uue katsemeetodi
puhul ei ole tegemist uudse
mittestandardse meetodi ega standardse
meetodi uudse kasutamiseviisiga. 5.
Toimeaine ei ole bioloogiline aine.

13. Toimeaine või selle valmistamisel
kasutatava lähteaine, vaheühendi või
reaktiivi katsemeetodi muutus

a) heakskiidetud katsemeetodi väike
muutus Tingimused 1, 2, 3, 5 (vt allpool)
IA

b) muud katsemeetodi muutused, sh
katsemeetodi asendamine või lisamine
Tingimused 2, 3, 4, 5 IB

Tingimused 1. Analüüsimeetod peaks
jääma samaks (nt muutub kolonni pikkus
või temperatuur, mitte aga kolonni või
meetodi tüüp); uusi lisandeid ei määrata. 2.
Vajalikud (kordus)valideerimised on
sooritatud asjakohase juhendi alusel. 3.
Meetodi valiidsuse kontrolli tulemused
näitavad, et uus katsemeetod on endisega
vähemalt samaväärne. 4. Uue
kontrollimeetodi puhul ei ole tegemist

uudse mittestandardse meetodi ega
standardse meetodi uudse
kasutamiseviisiga. 5. Toimeaine, lähteaine,
vaheühend ega reaktiiv ei ole bioloogiline
aine.

14. Toimeaine või selle valmistamisel
kasutatava lähteaine, reaktiivi või
vahesaaduse tootja muutus, kui Euroopa
farmakopöa sobivuse sertifikaat ei ole
kättesaadav

a) ettevõtte muutus (asendamine või
lisamine) juba heakskiidetud tootja puhul
Tingimused 1, 2, 4 (vt allpool) IB

b) uus tootja (asendamine või lisamine)
Tingimused 1, 2, 3, 4 IB

Tingimused 1. Spetsifikatsioonid (sh
tootmisaegne kontroll, kõikide ainete
analüüsimeetodid), valmistusmeetod (sh
partii suurus) ja üksikasjalik sünteesikäik
on identsed nendega, mis on juba
heakskiidetud. 2. Kui tootmisprotsessis
kasutatakse inim- või loomset päritolu
materjale, ei kasuta tootja ühtegi uut
tarnijat, kelle puhul on vaja kontrollida
viirusohutust või loomade spongioosse
entsefalopaatia tekitajate ravimite kaudu
kandumise ohu vähendamist käsitleva
juhise kehtiva versiooni täitmist. 3.
Toimeaine senine või uus tootja ei kasuta
toimeaine põhitoimikut (Drug Master File).
4. Muutus ei ole seotud bioloogilist
toimeainet sisaldava ravimiga.

15. Uue või ajakohastatud Euroopa
farmakopöa sobivussertifikaadi esitamine
toimeaine kohta või selle valmistamisel
kasutatava lähteaine, reaktiivi või
vahesaaduse kohta

a) heakskiidetud tootja puhul Tingimused
1, 2, 4 (vt allpool) IA

b) uue tootja puhul (asendamine või
lisamine)

1. Steriilne aine Tingimused 1, 2, 3, 4 IB

2. Muud ained Tingimused 1, 2, 3, 4 IA

c) transmissiivsele spongioossele entsefalopaatiale (TSE) vastuvõtlike loomaliikide veterinaarravimi koostisse kuuluva aine puhul Tingimused 1, 2, 3, 4 IB

Tingimused 1. Valmistootte vabastamise ja kõlblikkusaja lõpu nõuded jäävad samaks.

2. Euroopa farmakopöad täiendavad lisandite ja toodete erinõuete (nt osakeste suurused, polümorfne vorm) spetsifikatsioonid ei muutu. 3. Toimeainet katsetatakse vahetult enne kasutamist, kui Euroopa farmakopöa sobivussertifikaat ei sisalda korduskatsete ajavahemikku või kui ei esitata korduskatsete ajavahemiku määramiseks vajalikke andmeid. 4. Toimeaine, lähteaine, reaktiivi, vahesaaduse valmistamisel ei kasutata inim- või loomset päritolu materjale, mille puhul on vaja hinnata viirusohutuse andmeid.

16. Toimeaine või selle valmistamisel kasutatava lähteaine, reaktiivi või vahesaaduse uue või ajakohastatud Euroopa farmakopöa TSE sobivussertifikaadi esitamine parajasti heakskiidetud tootja ja parajasti heakskiidetud valmistusprotsessi kohta

a) TSE-le vastuvõtliku loomaliigi jaoks ettenähtud veterinaarravimi koostisse kuuluv aine Tingimused Puudub IB

b) muud ained Tingimused Puudub IA

17. Muutus:

a) toimeaine korduskatsetamise ajavahemikus Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IB

b) toimeaine säilitamistingimustes Tingimused 1, 2 IB

Tingimused 1. Püsivusuuringud on sooritatud parajasti kehtiva protokollil alusel. Uuringud peavad tõendama, et

toimeaine vastab kinnitatud asjakohastele spetsifikatsioonidele. 2. Muutus ei tohi tuleneda valmistamise käigus tekkinud kõrvalekalletest või aine püsivuse probleemidest. 3. Toimeaine ei ole bioloogiline aine.

18. Abiaine asendamine samalaadse abiainega IB

Tingimused 1. Abiaine samad funktsionaalsed omadused. 2. Vähemalt kahel proovipartiiil määratud uue toote toimeaine vabanemise profiil in vitro on eelmisega võrreldav (võrreldavuses ei ole olulisi erinevusi, vt biosaadavust ja bioekvivalentsust käsitlevad juhised, II lisa; nende inimtervishoius kasutatavaid ravimeid käsitlevate juhiste põhimõtteid tuleks vajaduse korral arvestada ka veterinaarravimite puhul). Taimsetel ravimitel, mille puhul toimeaine vabanemise kontroll võib olla teostamatu, on võrreldav uue ja vana toote lagunemisaeg. 3. Uutes abiainetes ei kasutata inim- või loomset päritolu materjale, mille puhul on vaja hinnata viirusohutuse andmeid. TSE-le vastuvõtlikele loomaliikidele ettenähtud ravimite kasutatavate abiainetega puhul on pädev asutus teinud nende riskianalüüsi. 4. Muutus ei ole seotud bioloogilist toimeainet sisaldava ravimiga. 5. Asjakohase juhendi alusel on alustatud vähemalt kahe proovi- või täismahus tootepartii püsivusuuringuid ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu rahuldavad püsivusandmed ja kinnitus, et need uuringud viiakse lõpuni. Kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kinnitatud kõlblikkusaja lõpul, edastatakse need viivitamata pädevatele ametiasutustele (koos kavandatud meetmetega).

19. Abiaine spetsifikatsiooni muutus

a) spetsifikatsiooni normide kitsendamine Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

Tingimused 2, 3 IB

b) uue katseparameetri lisamine spetsifikatsioonile Tingimused 2, 4, 5 IB

Tingimused 1. Muutus ei tulene kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotluse menetluse või II tüüpi muudatuse menetluse käigus). 2. Muutus ei tohiks olla valmistamise käigus tekkinud kõrvalekallete tagajärg. 3. Muutus peaks jääma parasjagu kehtivate normide piiresse. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uude kasutamiseviisiga. 5. Muutus ei ole seotud vaktsiinide abiaine ega bioloogilise abiainega.

20. Abiaine katsemeetodi muutus

a) heakskiidetud katsemeetodi väike muutus Tingimused 1, 2, 3, 5 (vt allpool) IA

b) bioloogilise abiaine heakskiidetud katsemeetodi väike muutus Tingimused 1, 2, 3 IB

c) muu katsemeetodi muutus, sh heakskiidetud katsemeetodi asendamine uuega Tingimused 2, 3, 4, 5 IB

Tingimused 1. Analüüsimetod peaks jääma samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni või meetodi tüüp); uusi lisandeid ei määrata. 2. Vajalikud (kordus)valideerimised on sooritatud asjakohase juhendi alusel. 3. Meetodi valiidsuse kontrolli tulemused näitavad, et uus katsemeetod on endisega vähemalt samaväärne. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uude kasutamiseviisiga. 5. Toimeaine ei ole bioloogiline abiaine.

21. Uue või ajakohastatud Euroopa farmakopöa sobivussertifikaadi esitamine abiaine kohta

a) heakskiidetud tootja puhul Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

b) uue tootja puhul (asendamine või lisamine)

1. Steriilne aine Tingimused 1, 2, 3 IB

2. Muud ained Tingimused 1, 2, 3 IA

c) TSE-le vastuvõtlike loomaliikide veterinaarravimi koostisse kuuluva aine puhul Tingimused 1, 2, 3 IB

Tingimused 1. Valmistootte vabastamise ja kõlblikkusaja lõpu nõuded jäävad samaks.

2. Euroopa farmakopöad täiendavad toodete erinõuete spetsifikatsioonid (nt osakeste suurused, polümorfned vormid) ei muutu. 3. Abiaine valmistamisel ei kasutata inim- või loomset päritolu materjale, mille puhul on vaja hinnata viirusohutuse andmeid.

22. Uue või ajakohastatud Euroopa farmakopöa TSE sobivussertifikaadi esitamine abiaine kohta

a) heakskiidetud tootja puhul või uue tootja puhul (asendamine või lisamine) Tingimused Puudub IA

b) TSE-le vastuvõtliku loomaliigi jaoks ettenähtud veterinaarravimite kasutatav abiaine Tingimused Puudub IB

23. Abiaine või reaktiivi TSE riskiga lähteaine asendamine taimse või tehismaterjaliga

a) abiaine või reaktiiv, mida kasutatakse bioloogilise toimeaine või bioloogilist toimeainet sisaldava valmistootte valmistamisel Tingimused (vt allpool) IB

b) muud juhud Tingimused (vt allpool) IA

Tingimused Abiaine ja valmistootte vabastamise ja kõlblikkusaja lõpu nõuded jäävad samaks.

24. Farmakopöas puuduva abiaine sünteesi või saagise muutus (kui see on toimikus kirjeldatud) IB

Tingimused 1. Spetsifikatsioonide ei mõjutata ebasoodsalt; füüsikaliskemilised omadused ega lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei muutu. 2. Abiaine ei ole bioloogiline aine.

25. Muutus Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa järgimiseks

a) Euroopa farmakopöast varem puudunud aine spetsifikatsioonide muutus Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa järgimiseks

1. Toimeaine Tingimused 1, 2 (vt allpool) IB

2. Abiaine Tingimused 1, 2 IB

b) muutus Euroopa farmakopöa või liikmesriigi farmakopöa ajakohastatud monograafia järgimiseks

1. Toimeaine Tingimused 1, 2 IA

2. Abiaine Tingimused 1, 2 IA

Tingimused 1. Muutus tehakse üksnes farmakopöa järgimiseks. 2. Euroopa farmakopöad täiendavad toodete erinõuete spetsifikatsioonid (nt osakeste suurused, polümorfne vorm) ei muutu.

26. Valmistootte esmapakendi spetsifikatsioonide muutus

a) spetsifikatsiooni normide kitsendamine Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

Tingimused 2, 3 IB

b) uue katseparameetri lisamine Tingimused 2, 4 IB

Tingimused 1. Muutus ei tulene spetsifikatsiooni normide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt hindamised, mis on

tehtud müügiloa taotluse menetluse või II tüüpi muudatuse menetluse käigus). 2. Muutus ei tohiks olla valmistamise käigus tekkinud kõrvalekallete tagajärg. 3. Muutus peaks jääma parasjagu kehtivate normide piiresse. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uudse kasutamiseviisiga.

27. Valmistootte esmapakendi katsemeetodi muutus

a) heakskiidetud katsemeetodi väike muutus Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

b) muud katsemeetodi muutused, sh katsemeetodi asendamine või lisamine Tingimused 2, 3, 4 IB

Tingimused 1. Analüüsimeetod peaks jääma samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni või meetodi tüüp). 2. Vajalikud (kordus)valideerimised sooritati asjakohase juhendi alusel. 3. Meetodi valiidsuse kontrolli tulemused näitavad, et uus katsemeetod on endisega vähemalt samaväärne. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uude mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uude kasutamiseviisiga.

28. Esmapakendi materjali sellise osa muutus, mis ei puutu kokku valmistootte endaga (nt eemaldatavate korkide värvus, ampullide värvikoodi rõngad, nõelakatte muutus (erineva plasti kasutamine)) IA

Tingimused Muudatus ei hõlma pakkematerjali olulist osa, mis mõjutab valmistootte tarnimist, kasutamist, ohutust või püsivust.

29. Esmapakendi materjali kvalitatiivse või kvantitatiivse koostise muutus

a) pooltahked ja vedelad ravimivormid Tingimused 1, 2, 3, 4 (vt allpool) IB

b) kõik muud ravimivormid Tingimused 1, 2, 3, 4 IA

Tingimused 1, 3, 4 IB

Tingimused 1. Vaatlusel toode ei ole biopreparaat ega steriilne toode. 2. Muutus hõlmab üksnes sama pakenditüüpi ja materjali (nt mullpakend mullpakendi asemele). 3. Kavandatud pakkematerjal peab oluliste omaduste poolest olema vähemalt samaväärne heakskiidetud materjaliga. 4. Asjakohase juhendi alusel on alustatud vähemalt kahe proovi- või täismahus tootepartii püsivusuuringuid ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu rahuldavad püsivusandmed.

Kinnitatakse, et need uuringud viiakse lõpuni ja kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kinnitatud kõlblikkusaja lõpul, edastatakse need viivitamata pädevatele ametiasutustele (koos kavandatud meetmetega).

30. Toimikus nimetatud pakendi komponentide või seadmete (välja arvatud dosaatorinhalaatorite vaheosad) tarnija muutus (asendamine, lisamine või kustutamine)

a) tarnija kustutamine Tingimused 1 (vt allpool) IA

b) tarnija asendamine või lisamine Tingimused 1, 2, 3, 4 IB

Tingimused 1. Ei kaotata ühtegi pakendi osa ega seadet. 2. Pakendi osade ja seadmete kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis jääb samaks. 3. Spetsifikatsioonid ja kvaliteedikontrolli meetod on vähemalt samaväärsed. 4. Steriliseerimise meetod ja tingimused jäävad samaks.

31. Toote valmistamisel kohaldatavate tootmisaegsete katsete või normide muutus

a) tootmisaegsete normide kitsendamine Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

Tingimused 2, 3 IB

b) uute katsete ja normide lisamine Tingimused 2, 4 IB

Tingimused 1. Muutus ei tulene kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotluse menetluse või II tüüpi muudatuse menetluse käigus). 2. Muutus ei tohi tuleneda valmistamise käigus tekkinud kõrvalekalletest või aine püsivuse probleemidest. 3. Muutus peaks jääma parasjagu kehtivate normide piiresse. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga.

32. Valmistootte partiisuuruse muutus

a) kuni 10kordne suurenemine võrreldes algse partiisuurusega, mis müügiloa andmisel heaks kiideti Tingimused 1, 2, 3, 4, 5 (vt allpool) IA

b) kuni 10kordne vähenemine Tingimused 1, 2, 3, 4, 5, 6 IA

c) muud olukorrad Tingimused 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Tingimused 1. Muutus ei mõjuta toote reprodutseeritavust ega konsistentsi. 2. Muutus hõlmab üksnes standardseid kiirelt vabanevaid suukaudseid ravimivorme ja mittesteriilseid vedelaid ravimivorme. 3. Valmistamismeetoditesse ja/või tootmisaegsesse kontrolli tehakse ainult partiisuuruse muutumisest tingitud muutusi, näiteks teistsuguse suurusega seadmete kasutamine. 4. On olemas valideerimiskava või tootmine on nõuetekohaselt valideeritud kehtiva protokolliga alusel vähemalt kolme uue suurusega partii põhjal vastavalt asjakohasele juhendile. 5. Muutus ei ole seotud bioloogilist toimeainet sisaldava ravimiga. 6. Muutus ei tohi tuleneda valmistamise käigus tekkinud kõrvalekalletest või aine püsivuse

probleemidest. 7. Asjakohase juhendi alusel on alustatud vähemalt ühe proovi- või täismahus tootepartii püsivusuuringuid ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu rahuldavad püsivusandmed.

Kinnitatakse, et need uuringud viiakse lõpuni ja kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kinnitatud kõlblikkusaja lõpul, edastatakse need viivitamata pädevatele ametiasutustele (koos kavandatud meetmetega).

33. Valmistootte valmistamise vähemtähtis muutus IB

Tingimused 1. Üldine valmistuspõhimõte jääb samaks. 2. Uue meetodi abil peab valmima kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe seisukohalt samaväärne toode. 3. Ravim ei sisalda bioloogilist toimeainet. 4. Steriliseerimismeetodi muutus hõlmab üksnes kohandamist farmakopöa standardtsüklile. 5. Asjakohase juhendi alusel on alustatud vähemalt ühe proovi- või täismahus tootepartii püsivusuuringuid ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu rahuldavad püsivusandmed. Kinnitatakse, et need uuringud viiakse lõpuni ja kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kinnitatud kõlblikkusaja lõpul, edastatakse need viivitamata pädevatele ametiasutustele (koos kavandatud meetmetega).

34. Valmistootes juba kasutatava värvaine või lõhna- ja maitseaine muutus

a) ühe või mitme osise vähendamine või kõrvaldamine:

1. Värvaines Tingimused 1, 2, 3, 4, 7 (vt allpool) IA

2. Lõhna- ja maitseaines Tingimused 1, 2, 3, 4, 7 IA

b) ühe või mitme osise suurendamine, lisamine või asendamine:

1. Värvaines Tingimused 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

2. Lõhna- ja maitseaines Tingimused 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Tingimused 1. Ravimivormi funktsionaalsed omadused, nt lagunemisaeg, toimeaine vabanemise profiil in vitro, ei muutu. 2. Kõik koostise väiksemad muutused kogumassi säilitamiseks tuleks teha abiaine abil, mis juba moodustab olulise osa valmistootte koostisest. 3. Valmistootte kirjeldust on ajakohastatud üksnes välimuse/lõhna/maitse osas ja vajaduse korral kõrvaldatud või lisatud määrämiskatse.

4. Asjakohase juhendi alusel on alustatud vähemalt kahe proovi- või täismahus tootepartii püsivusuuringuid (nii pikaajalisi kui kiirendatud) ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu rahuldavad püsivusandmed ja kinnitus, et need uuringud viiakse lõpuni. Kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kinnitatud kõlblikkusaja lõpul, edastatakse need viivitamata pädevatele ametiasutustele (koos kavandatud meetmetega). Lisaks tuleks vajaduse korral katsetada valguskindlust. 5. Uued osised peavad vastama asjakohastele direktiividele (nt värvaineid käsitlev nõukogu direktiiv 78/25/EMÜ (EÜT L 229, 15.8.1978, lk 63), nagu see on muudetud, ja lõhna- ja maitseaineid käsitlev direktiiv 88/388/EMÜ). 6. Uutes osistes ei kasutata inim- või loomset päritolu materjale, mille puhul on vaja hinnata viirusohutuse andmeid või loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inim- või veterinaarravimite kaudu kandumise ohu vähendamist käsitleva juhise kehtiva versiooni täitmist. 7. Muutus ei hõlma veterinaarias kasutatavaid suukaudseid biopreparaate,

mille puhul värvus või lõhna- ja maitseühend on sihtliigile manustamise seisukohast olulised.

35. Tablettide katte või kapslikestade kaalumuuutus

a) kiire vabanemisega suukaudsed ravimivormid Tingimused 1, 3, 4 (vt allpool) IA

b) maos imendumatud, modifitseeritud või aeglustatud vabanemisega ravimivormid Tingimused 1, 2, 3, 4 IB

Tingimused 1. Vähemalt kahel proovipartiil määratud uue toote toimeaine vabanemise profiil in vitro on samaväärne vana toote omaga. Taimsetel ravimitel, mille puhul toimeaine vabanemise kontroll võib olla teostamatu, on võrreldav uue ja vana toote lagunemisaeg. 2. Kate ei ole vabanemismehhanismi suhtes oluline tegur. 3. Valmistoota kirjeldust on vajaduse korral ajakohastatud üksnes kaalu ja mõõtude osas. 4. Asjakohase juhendi alusel on alustatud vähemalt kahe proovi- või täismahus tootepartii püsivusuuringuid ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu rahuldavad püsivusandmed ja kinnitus, et need uuringud viiakse lõpuni. Kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kinnitatud kõlblikkusaja lõpul, edastatakse need viivitamata pädevatele ametiasutustele (koos kavandatud meetmetega).

36. Pakendi või korgi kuju või mõõtmete muutus

a) steriilsed ravimivormid ja biopreparaadid Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IB

b) muud ravimivormid Tingimused 1, 2, 3 IA

Tingimused 1. Pakendi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei muutu. 2. Muudatus ei hõlma pakkematerjali olulist

osa, mis mõjutab valmistoota tarnimist, kasutamist, ohutust või püsivust. 3. Segamisruumi muutuse või pindala ja mahu suhte muutuse korral on alustatud asjakohase juhendi alusel vähemalt kahe (biopreparaatide puhul kolme) proovipartii või täismahus tootepartii püsivusuuringuid ning taotleja käsutuses on vähemalt kolme kuu (biopreparaatide puhul kuue kuu) rahuldavad püsivusandmed. Kinnitatakse, et need uuringud viiakse lõpuni ja kui andmed ei vasta spetsifikatsioonidele või võivad spetsifikatsioonidele mitte vastata kinnitatud kõlblikkusaja lõpul, edastatakse need viivitamata pädevatele ametiasutustele (koos kavandatud meetmetega).

37. Valmistoota kirjelduse muutus

a) spetsifikatsiooni normide kitsendamine Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

Tingimused 2, 3 IB

b) uue katseparameetri lisamine Tingimused 2, 4, 5 IB

Tingimused 1. Muutus ei tulene spetsifikatsiooni normide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse käigus). 2. Muutus ei tohiks olla valmistamise käigus tekkinud kõrvalekallete tagajärg. 3. Muutus peaks jääma parasjagu kehtivate normide piiresse. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga. 5. Katsemeetodit ei kohaldata ravimi koostisse kuuluva bioloogilise toimeaine ega bioloogilise abiaine suhtes.

38. Valmistoota katsemeetodi muutus

a) heakskiidetud katsemeetodi väike muutus Tingimused 1, 2, 3, 4, 5 (vt allpool) IA

b) bioloogilise toimeaine või bioloogilise abiaine heakskiidetud katsemeetodi väike muutus Tingimused 1, 2, 3, 4 IB

c) muud katsemeetodi muutused, sh katsemeetodi asendamine või lisamine Tingimused 2, 3, 4, 5 IB

Tingimused 1. Analüüsimetod peaks jääma samaks (nt muutub kolonni pikkus või temperatuur, mitte aga kolonni või meetodi tüüp). 2. Vajalikud (kordus)valideerimised on sooritatud asjakohase juhendi alusel. 3. Meetodi valiidsuse kontrolli tulemused näitavad, et uus katsemenetlus on endisega vähemalt samaväärne. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uudse kasutamisviisiga. 5. Katsemeetodit ei kohaldata ravimi koostisse kuuluva bioloogilise toimeaine ega bioloogilise abiaine suhtes.

39. Tablettide sissepressitud, pinnaletrükitud või muu märgistuse (välja arvatud poolitusjoonte) või kapslite märgistuse muutmise või lisamine, kaasa arvatud toote märgistamiseks kasutatavate trükivärvide asendamine või lisamine. IA

Tingimused 1. Valmistootte vabastamise ja kõlblikkusaja spetsifikatsioone ei ole muudetud (välja arvatud välimuse osas). 2. Uus trükivärv peab vastama asjakohastele farmaatsiaalastele õigusnormidele.

40. Tablettide, kapslite, suposiitide või pessaaride mõõtude muutus, ilma et muutuks nende kvalitatiivne või kvantitatiivne koostis ja keskmine mass

a) maos imendumatud, modifitseeritud või aeglustatud vabanemisega ravimivormid ja poolitusjoonega tabletid Tingimused 1, 2 (vt allpool) IB

b) muud tabletid, kapslid, suposiidid ja pessaarid Tingimused 1, 2 IA

Tingimused 1. Uuendatud koostisega toote toimeaine vabanemise profiil in vitro on võrreldav eelmisega. Taimsetel ravimitel, mille puhul toimeaine vabanemise kontroll võib olla teostamatu, on võrreldav uue ja vana toote lagunemisaeg. 2. Toote vabastamise ja kõlblikkusaja spetsifikatsioone ei ole muudetud (välja arvatud mõõtmete osas).

41. Valmistootte pakendi suuruse muutus

a) pakendis olevate ühikute (tablettide, ampullide jmt) arvu muutus

1. Muutus heakskiidetud pakendisuuruste piires Tingimused 1, 2 (vt allpool) IA

2. Muutus väljub heakskiidetud pakendisuuruste piirest Tingimused 1, 2 IB

b) multidoosiliste muude kui parenteraalsete toodete täitekaalu või -mahu muutus Tingimused 1, 2 IB

Tingimused 1. Uus pakendisuurus peaks olema kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes heakskiidetud ravi kestuse ja annustega. 2. Esmapakendi materjal jääb samaks.

42. Muutus:

a) valmistootte kõlblikkusajas

1. Müügi pakendis Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IB

2. Avamise järel Tingimused 1, 2 IB

3. Lahjendamise või kasutamiskõlblikuks muutmise järel Tingimused 1, 2 IB

b) valmistootte või lahjendatud/kasutamiskõlblikuks muudetud toote säilitustingimustes Tingimused 1, 2, 4 IB

Tingimused 1. Püsivusuuringud on sooritatud parajasti kehtiva protokollil alusel. Uuringud peavad tõendama, et toimeaine vastab kinnitatud asjakohastele

spetsifikatsioonidele. 2. Muutus ei tohi tuleneda valmistamise käigus tekkinud kõrvalekalletest või aine püsivuse probleemidest. 3. Kõlblikkusaeg ei ületa viit aastat. 4. Toode ei ole biopreparaat.

43. Sellise mõõte- või manustamisvahendi lisamine, asendamine või kõrvaldamine, mis ei ole esmapakendi lahutamatu osa (välja arvatud dosaatorinhalaatorite vaheosad)

a) inimtervishoius kasutatavad ravimid

1. Lisamine või asendamine Tingimused 1, 2 (vt allpool) IA

2. Kõrvaldamine Tingimused 3 IB

b) veterinaarravimid Tingimused 1, 2 IB

Tingimused 1. Kavandatud mõõtevahend peab täpselt manustama vaatlusaluse toote vajaliku koguse vastavalt heakskiidetud annustele ning saadaval peaksid olema asjakohaste uuringute tulemused. 2. Uus vahend sobib ravimi jaoks. 3. Ravimit saab endiselt täpselt manustada.

44. Veterinaarravimi mõõte- või manustamisvahendi spetsifikatsiooni muutus

a) spetsifikatsiooni normide kitsendamine Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

Tingimused 2, 3 IB

b) uue katseparameetri lisamine Tingimused 2, 4 IB

Tingimused 1. Muutus ei tulene spetsifikatsiooni normide muutmise kohustusest, mis on võetud eelmiste hindamiste käigus (nt hindamised, mis on tehtud müügiloa taotluse menetluse või II tüübi muudatuse menetluse käigus). 2. Muutus ei tohiks olla valmistamise käigus tekkinud kõrvalekallete tagajärg. 3. Muutus peaks jääma parasjagu kehtivate normide piiresse. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse

mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uudse kasutamiseviisiga.

45. Veterinaarravimi mõõte- või manustamisvahendi katsemeetodi muutus

a) heakskiidetud katsemeetodi väike muutus Tingimused 1, 2, 3 (vt allpool) IA

c) muu katsemeetodi muutus, sh heakskiidetud katsemeetodi asendamine uuega Tingimused 2, 3, 4 IB

Tingimused 1. Tõendatakse, et uus või ajakohastatud katsemeetod on vähemalt samaväärne endise katsemeetodiga 2. Vajalikud (kordus)valideerimised on sooritatud asjakohase juhendi alusel. 3. Meetodi valiidsuse kontrolli tulemused näitavad, et uus katsemenetlus on endisega vähemalt samaväärne. 4. Uue katsemeetodi puhul ei ole tegemist uudse mittestandardse meetodi ega standardse meetodi uudse kasutamiseviisiga.

46. Põhiomaduste poolest samalaadse toote ravimiomaduste kokkuvõtte muutus, mis tehakse pärast seda, kui komisjon on teinud originaalravimit käsitleva otsuse vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 30 või direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 34. IB

Tingimused 1. Kavandatava ravimiomaduste kokkuvõtte asjassepuutuvad osad kattuvad täielikult originaalravimit käsitlevale komisjoni otsusele lisatud ravimiomaduste kokkuvõttega. 2. Taotlus esitatakse 90 päeva jooksul komisjoni otsuse avaldamisest.

II LISA

MÜÜGILOA MUUTUSED, MILLE PUHUL ON VAJALIK ARTIKLIS 2 OSUTATUD LAIENDAMISE TAOTLUS

Järgnevalt loetletud muutusi käsitatakse artiklis 2 osutatud laiendamise taotlusena.

Olemasoleva müügiloa laiendamise või muutmise loa annab pädev asutus.

Ravimi nimetus laiendatud müügiloas on sama kui olemasolevas ravimi müügiloas.

Komisjon konsulteerib liikmesriikide, ameti ja huvitatud pooltega ning koostab ja avaldab nõutavaid tõendeid käsitleva üksikasjaliku juhendi.

Muutused, mille korral on vajalik laiendamise taotlus

1. Toimeaine(te) muutused:

i) toimeaine(te) asendamine erineva soola, estri ühendi või derivaadiga (mille terapeutiliselt aktiivne osa on sama), kui tõhususe/ohutuse omadustes ei ole olulisi erinevusi;

ii) asendamine erineva isomeeri, erineva isomeeride segu või isoleeritud isomeeride seguga (nt ühe enantiomeeri ratseemiline segu), kui tõhususe/ohutuse omadustes ei ole olulisi erinevusi;

iii) bioloogilise aine või biotehnoloogiatoote asendamine pisut erineva molekulaarhitusega aine või tootega. Antigeen-/lähtematerjali tootmiseks kasutatud vektori muutmine, kaasa arvatud erinevast allikast pärit uus tüvirakupank, kui tõhususe/ohutuse omadustes ei ole olulisi erinevusi;

iv) radioaktiivse ravimi uus ligand või seondumismehhanism;

v) ekstrahendi või taimse droogi ja taimse preparaadi suhte muutus, kui tõhususe/ohutuse omadustes ei ole olulisi erinevusi.

2. Ravimi kanguse, ravimivormi või manustamisviisi muutused:

i) biosaadavuse muutus;

ii) farmakokineetika muutus, nt vabanemiskiiruse muutus;

iii) kanguse/tõhususe muutmine või lisamine;

iv) ravimivormi muutmine või lisamine;

v) manustamisviisi muutmine või lisamine.[11]

3. Muud muutused veterinaarravimites, mis on mõeldud manustamiseks toiduks kasvatatavatele loomadele:

sihtliigi lisamine või muutmine.

[1] EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

[2] EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1.

[3] EÜT L 55, 11.3.1995, lk 7.

[4] EÜT L 159, 3.6.1998, lk 31.

[5] EÜT L 15, 17.1.1987, lk 38.

[6] EÜT L 214, 24.8.1993, lk 40.

[7] EÜT L 224, 18.8.1990, lk 1.

[8] EÜT L 268, 3.10.1998, lk 1.

[9] EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1.

[10] Toidust ja toidu koostisosadest, mis vastavad Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrusele (EÜ) nr 258/97 (EÜT L 43, 14.2.1997, lk 1), toiduainetes kasutatavatest värvainetest, mida reguleerib nõukogu direktiiv 94/36/EÜ (EÜT L 237, 10.9.1994, lk 13), lisaainetest, mida reguleerib nõukogu direktiiv 88/388/EMÜ (EÜT L 184, 15.7.1988, lk 61), ekstrahentidest nõukogu direktiivis 88/344/EMÜ (EÜT L 157, 24.6.1988, lk 28), viimati muudetud direktiiviga 92/115/EMÜ (EÜT L 409, 31.12.1992, lk 31), esitatud tähenduses ja valmistamise/tootmisse lisatud biotehnoloogilisel etapil saadud toidust ja toidu koostisosadest et pea teatama nagu müügiloa tingimuste muudatusest.

[11] Parenteraalse manustamise korral on vaja eristada intraarteriaalset, intravenoosset, intramuskulaarset, subkutaanset manustamisviisi ja muid

manustamisviise. Kodulindude puhul loetakse respiratoorne, suukaudne ja okulaarne (sarvkestale) manustamine võrdseteks manustamisviisideks.