

ROZPORZĄDZENIE KOMISJI (WE) NR 1084/2003

z dnia 3 czerwca 2003 r.

dotyczące badania zmian w warunkach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych, udzielonych przez właściwy organ Państwa Członkowskiego

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA WSPÓLNOT
EUROPEJSKICH,

uwzględniając Traktat ustanawiający
Wspólnotę Europejską,

uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE
Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6
listopada 2001 r. w sprawie
wspólnotowego kodeksu odnoszącego się
do produktów leczniczych stosowanych u
ludzi[1], w szczególności jej art. 35 ust. 1,

uwzględniając dyrektywę 2001/82/WE
Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6
listopada 2001 r. w sprawie
wspólnotowego kodeksu odnoszącego się
do weterynaryjnych produktów
leczniczych[2], w szczególności jej art. 39
ust. 1,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) W świetle praktycznego doświadczenia
w stosowaniu rozporządzenia Komisji
(WE) nr 541/95 z dnia 10 marca 1995 r.
dotyczącego badania zmian w warunkach
pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
udzielonych przez właściwy organ
Państwa Członkowskiego[3], zmienionego
rozporządzeniem (WE) nr 1146/98[4],
właściwe jest uproszczenie procedur
różnicujących warunki pozwoleń na
dopuszczenie do obrotu.

(2) Dlatego też niektóre procedury
ustanowione w rozporządzeniu (WE) nr
541/95 powinny być dostosowane,
jednakże bez odejścia od zasad ogólnych,
na jakich oparte są te procedury.

(3) W konsekwencji przyjęcia dyrektyw
2001/82/WE i 2001/83/WE, które
skodyfikowały prawodawstwo
wspólnotowe, odpowiednio w obszarze
weterynaryjnych produktów leczniczych i
produktów leczniczych stosowanych u
ludzi, odniesienia do przepisów tego
prawodawstwa powinny być uaktualnione.

(4) Niniejsze rozporządzenie powinno być
dalej stosowane w odniesieniu do analizy
wniosków o zmiany w warunkach
pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
udzielonych zgodnie z dyrektywą Rady
87/22/EWG[5] uchyloną dyrektywą
93/41/EWG[6].

(5) Właściwe jest wprowadzenie
uproszczonej i szybkiej procedury
zgłoszenia dla umożliwienia
wprowadzania niektórych niewielkich
zmian, nieoddziałujących na zatwierdzoną
jakość, bezpieczeństwo lub skuteczność
produktu, bez wcześniejszej oceny przez
Państwo Członkowskie odniesienia.
Jednakże dla innych rodzajów niewielkich
zmian ocena przedłożonej dokumentacji
przez Państwo Członkowskie odniesienia
powinna być w dalszym ciągu wymagana.

(6) W przypadku gdy procedura oceny jest
utrzymana, Państwo Członkowskie
odniesienia powinno dokonać oceny
dokumentacji w imieniu wszystkich
zainteresowanych Państw Członkowskich
w celu uniknięcia powtarzania tej samej
pracy.

(7) Różne rodzaje niewielkich zmian zostaną sklasyfikowane zgodnie z warunkami, które mają być spełnione w celu ustalenia stosowanej procedury; w szczególności konieczne jest podanie precyzyjnej definicji rodzaju niewielkich zmian, dla których wcześniejsza ocena nie jest konieczna.

(8) Konieczne jest wyjaśnienie definicji "rozszerzenia" pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jakkolwiek w dalszym ciągu powinno być możliwe przedkładanie oddzielnego, pełnego wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego, który został już dopuszczony, ale pod inną nazwą i z różnym streszczeniem charakterystyki produktu.

(9) Uznaje się za właściwe upoważnienie właściwego organu Państwa Członkowskiego odniesienia do skrócenia okresu oceny w przypadkach pilnych lub przedłużenia go w przypadku istotnych zmian obejmujących znaczące zmiany.

(10) Należy sprecyzować ramy czasowe dla procedur, jakie mają być stosowane w sytuacji, gdy właściwy organ nałoży pilne ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa.

(11) Powinny zostać wprowadzone dalsze wyjaśnienia w zakresie zmian streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania, ulotki/wkładki do opakowania; jednakże procedury ustanowione w niniejszym rozporządzeniu nie powinny być stosowane do zmian w etykietowaniu lub w odniesieniu do ulotek/wkładek do opakowania, które nie wynikają ze zmian w streszczeniu charakterystyki produktu.

1) Dla jasności właściwe jest zastąpienie rozporządzenia (WE) nr 541/95.

2) P rzepisy niniejszego rozporządzenia są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi oraz Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych,

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ
DYREKTYWĘ:

Artykuł 1

Przedmiot

Niniejsze rozporządzenie ustanawia procedurę badania zgłoszeń i wniosków dotyczących zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, które zostały rozpatrzone w zakresie stosowania dyrektywy 87/22/EWG, produktów leczniczych korzystających z procedury wzajemnego uznawania określonej w art. 17, 18 i art. 28 ust. 4 dyrektywy Rady 2001/83/WE lub art. 21, 22 i art. 32 ust. 4 dyrektywy Rady 2001/82/WE oraz produktów leczniczych, dla których istniało odniesienie do procedur określonych w art. 32, 33 i 34 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 36, 37 i 38 dyrektywy 2001/82/WE.

Artykuł 2

Zakres

Niniejsze rozporządzenie nie stosuje się do:

a) rozszerzeń pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, które spełniają warunki wymienione w załączniku II do niniejszego rozporządzenia;

b) przeniesienia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na nowego posiadacza;

c) zmian maksymalnego limitu pozostałości zdefiniowanego w art. 1 ust. 1 lit. b) rozporządzenia Rady (EWG) nr 2377/90[7].

Rozszerzenia określone w akapicie pierwszym lit. a) są oceniane zgodnie z procedurami określonymi w art. 17 dyrektywy 2001/83/WE i w art. 21 dyrektywy 2001/82/WE.

Artykuł 3

Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

1. "Zmiana w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu" oznacza:

a) w przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi: zmianę w treści dokumentów określoną w art. 8-12 dyrektywy 2001/83/WE;

b) w przypadku weterynaryjnych produktów leczniczych: zmianę w treści dokumentów określoną w art. 12-15 dyrektywy 2001/82/WE.

2. "Niewielka zmiana" typu IA lub typu IB oznacza zmiany wymienione w niniejszym załączniku I spełniające warunki tam określone.

3. "Istotna zmiana" typu II oznacza zmianę, której nie można uznać za niewielką zmianę, lub rozszerzenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

4. "Państwo Członkowskie odniesienia" oznacza Państwo Członkowskie, które sporządziło sprawozdanie oceniające dla określonego produktu leczniczego, służące jako podstawa procedur wspólnotowych określonych w art. 1 niniejszego rozporządzenia lub - alternatywnie - Państwo Członkowskie wybrane w tym celu przez posiadacza zezwolenia na dopuszczenie do obrotu, w celu stosowania niniejszego rozporządzenia.

5. "Pilne ograniczenia wynikające z bezpieczeństwa" oznaczają przejściowe zmiany wynikające z nowych informacji mających znaczenie dla bezpiecznego stosowania produktu leczniczego, będących konsekwencją informacji o produkcie, dotyczących w szczególności jednego lub więcej z punktów w streszczeniu charakterystyki produktu:

wskazania, dawkowanie, przeciwwskazania, ostrzeżenia, gatunki docelowe i okresy wycofywania.

Artykuł 4

Procedura powiadamiania o mniejszych zmianach typu IA

1. W odniesieniu do niewielkich zmian typu IA posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zwany dalej "posiadaczem") przedkłada właściwemu organowi Państwa Członkowskiego, w którym produkt leczniczy został dopuszczony, zgłoszenie, załączając:

a) wszystkie konieczne dokumenty, włączając w to dokumenty zmienione w wyniku wprowadzenia zmian;

b) wykaz zainteresowanych Państw Członkowskich i wskazanie Państwa Członkowskiego odniesienia dla produktu leczniczego będącego przedmiotem zgłoszenia;

c) odpowiednią opłatę określoną stosowanymi przepisami krajowymi w zainteresowanych Państwach Członkowskich.

2. Zgłoszenie dotyczy jedynie jednej zmiany typu IA. Jeżeli kilka zmian typu IA ma być dokonane w warunkach pojedynczego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, to dołącza się oddzielne zgłoszenie w odniesieniu do każdej zmiany typu IA, której dotyczy wniosek; każde takie zgłoszenie musi także zawierać odniesienie do innych zgłoszeń.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2, gdy zmiana typu IA w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu prowadzi do następczych zmian typu IA, pojedyncze zgłoszenie może obejmować wszystkie takie zmiany następcze. To pojedyncze zgłoszenie musi zawierać opis zależności między tymi następczymi zmianami typu IA.

4. Jeżeli zmiana wymaga następczej korekty streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania i ulotek/wkładek do opakowania, to działania te są traktowane jako część tej zmiany.

5. Jeżeli zgłoszenie spełnia wymagania określone w ust. 1-4, wówczas właściwy organ Państwa Członkowskiego potwierdza w ciągu 14 dni od otrzymania zgłoszenia ważność tego zgłoszenia i odpowiednio informuje inne właściwe organy i posiadacza.

Każdy właściwy zainteresowany organ dokona, w miarę potrzeby, aktualizacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, udzielonego na podstawie art. 6 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 5 dyrektywy 2001/82/WE.

Artykuł 5

Procedura powiadamiania o mniejszych zmianach typu IB

1. W odniesieniu do niewielkich zmian typu IB posiadacz przedkłada właściwemu organowi Państwa Członkowskiego, w którym produkt leczniczy został dopuszczony, zgłoszenie, załączając:

a) wszystkie niezbędne dokumenty, włączając w to dokumenty zmienione w wyniku zróżnicowania;

b) wykaz zainteresowanych Państw Członkowskich i wskazanie Państwa Członkowskiego odniesienia dla produktu leczniczego będącego przedmiotem zgłoszenia;

c) odpowiednią opłatę przewidzianą stosowanymi przepisami krajowymi w zainteresowanych Państwach Członkowskich.

2. Zgłoszenie może dotyczyć jedynie jednej zmiany typu IB. Jeżeli kilka zmian typu IB ma być dokonane w warunkach pojedynczego pozwolenia na dopuszczenie

do obrotu, to dołącza się oddzielne zgłoszenie w odniesieniu do każdej zmiany typu IB, której dotyczy wniosek; każde takie zgłoszenie musi także zawierać odniesienie do innych zgłoszeń.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2, gdy zmiana typu IB w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu prowadzi do następczych zmian typu IA lub IB, pojedyncze zgłoszenie typu IB może obejmować wszystkie takie zmiany następcze. To pojedyncze zgłoszenie musi zawierać opis zależności między tymi następczymi zmianami typu I.

4. Jeżeli zmiana wymaga następczej korekty streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania i ulotek/wkładek do opakowania, to działania te są traktowane jako część tej zmiany.

5. Jeżeli zgłoszenie spełnia wymagania określone w ust. 1-4, właściwy organ Państwa Członkowskiego potwierdza otrzymanie ważnego zgłoszenia i uruchamia procedurę określoną w ust. 6-11.

6. Jeżeli w ciągu 30 dni od daty potwierdzenia otrzymania ważnego zgłoszenia właściwy organ Państwa Członkowskiego nie wyśle do posiadacza swej opinii przewidzianej w ust. 8, zmianę, o którą występował, uważa się za przyjętą przez wszystkie właściwe organy Państw Członkowskich.

Właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia informuje pozostałe właściwe organy Państw Członkowskich o tym fakcie.

7. Każdy właściwy organ dokonuje, w miarę potrzeby, aktualizacji pozwoleń na dopuszczenie do obrotu udzielonych na podstawie art. 6 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 5 dyrektywy 2001/82/WE.

8. Jeżeli właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia uważa, że

zgłoszenie nie może być przyjęte, wówczas organ ten informuje - w czasie określonym w ust. 6 - posiadacza, który przedłożył zgłoszenie, podając przyczyny, na jakich oparta jest jego opinia.

9. W ciągu 30 dni od otrzymania opinii określonej w ust. 8 posiadacz może zmienić zgłoszenie w taki sposób, aby uwzględnić przyczyny wymienione w opinii. W takim przypadku przepisy określone w ust. 6 i 7 odnoszą się do zmienionego zgłoszenia.

10. Jeżeli posiadacz nie zmieni zgłoszenia, to zgłoszenie uważa się za odrzucone. Właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia informuje pozostałe właściwe organy Państw Członkowskich o tym fakcie.

11. W ciągu 10 dni od daty dostarczenia informacji określonych w ust. 10, właściwe organy zainteresowanych Państw Członkowskich lub posiadacz mogą przekazać sprawę do Agencji w celu stosowania art. 35 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 39 ust. 2 dyrektywy 2001/82/WE.

Artykuł 6

Procedura zatwierdzania istotnych zmian typu II

1. W odniesieniu do istotnych zmian typu II posiadacz przedkłada właściwemu organowi Państwa Członkowskiego, w którym produkt leczniczy został dopuszczony, wniosek, załączając:

a) istotne dane szczegółowe i dokumenty uzupełniające określone w art. 8-12 dyrektywy 2001/83/WE lub w art. 12-15 dyrektywy 2001/82/WE;

b) uzupełniające dane odnoszące się do wnioskowanej zmiany,

c) wszystkie dokumenty, w których wprowadzono zmiany w wyniku wniosku,

d) uzupełnienia lub aktualizację istniejącego sprawozdania/przebiegu/streszczeń ekspertów uwzględniające wnioskowaną zmianę;

e) wykaz zainteresowanych Państw Członkowskich, których dotyczy zgłoszenie istotnej zmiany typu II i wskazanie Państwa Członkowskiego odniesienia dla produktu leczniczego, którego dotyczy wniosek;

f) odpowiednią opłatę przewidzianą w stosowanych przepisach krajowych w zainteresowanych Państwach Członkowskich.

2. Zgłoszenie może dotyczyć jedynie jednej zmiany typu II. Jeżeli kilka zmian typu II ma być dokonanych w pojedynczym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, to dołącza się oddzielne zgłoszenie w odniesieniu do każdej wnioskowanej zmiany, której dotyczy wniosek; każde takie zgłoszenie musi także zawierać odniesienie do innych zgłoszeń.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2, gdy zmiana typu II prowadzi do następczych zmian, jedno zgłoszenie może obejmować wszystkie takie zmiany następcze. To pojedyncze zgłoszenie zawiera opis zależności między tymi następczymi zmianami.

4. Jeżeli zmiana wymaga następczej korekty streszczenia charakterystyki produktu, etykietowania i ulotek/wkładek do opakowania, to działania te są traktowane jako część tej zmiany.

5. Jeżeli zgłoszenie spełnia wymagania określone w ust. 1-4, właściwy organ zainteresowanego Państwa Członkowskiego niezwłocznie informuje właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia o otrzymaniu ważnego wniosku.

1) Właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia informuje pozostałe właściwe organy Państw Członkowskich i posiadacza o dacie rozpoczęcia procedury określonej w ust. 7-13.

2) W terminie 60 dni od daty rozpoczęcia postępowania właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia przygotowuje sprawozdanie oceniające i projekt decyzji, które mają być przedłożone innym zainteresowanym organom.

Okres ten może być skrócony po uwzględnieniu pilności zagadnienia, szczególnie w przypadkach dotyczących bezpieczeństwa.

Okres ten może być przedłużony do 90 dni dla zmian dotyczących zmian lub rozszerzeń wskazań terapeutycznych.

Okres ten może być przedłużony do 90 dni dla różnicowań dotyczących zmian lub rozszerzeń na gatunki docelowe nieprzeznaczone do produkcji żywności.

8. W okresie ustanowionym w ust. 7 właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia może wystąpić do posiadacza z żądaniem dostarczenia dodatkowych informacji w terminie ustalonym przez ten właściwy organ. Procedura zostaje zawieszona do czasu otrzymania dodatkowych informacji. W takim przypadku okres ustanowiony w ust. 7 może być przedłużony o dalszy okres ustalony przez właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia.

Właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia informuje pozostałe zainteresowane właściwe organy.

9. W terminie 30 dni od otrzymania projektu decyzji oraz sprawozdania z oceny pozostałe właściwe organy krajowe uznają wspomniany projekt i informują o tym fakcie właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia.

Właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia zamyka procedurę i odpowiednio informuje pozostałe właściwe organy i posiadacza.

10. Każdy właściwy organ dokonuje, w miarę potrzeby, aktualizacji pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udzielonego na podstawie art. 6 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 5 dyrektywy 2001/82/WE zgodnie z projektem decyzji określonym w ust. 9.

1) Decyzje dotyczące zmian związanych z problemami bezpieczeństwa są wykonywane w ramach czasowych ustalonych między właściwym organem Państwa Członkowskiego odniesienia a posiadaczem po konsultacjach z pozostałymi zainteresowanymi właściwymi organami Państw Członkowskich.

2) Jeśli w terminie określonym w ust. 9 nie jest możliwe wzajemne uznanie projektu decyzji właściwych organów krajowych Państwa Członkowskiego odniesienia przez jeden lub kilka właściwych organów krajowych, stosuje się procedurę określoną w art. 35 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 39 ust. 2 dyrektywy 2001/82/WE.

13. Jeżeli w ciągu 10 dni od zakończenia procedury określonej w ust. 8 właściwe organy zainteresowanych Państw Członkowskich, których dotyczy wnioski, są zdania, że zmiana nie może być zaakceptowana, posiadacz może przekazać sprawę do Agencji w celu stosowania art. 35 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 39 ust. 2 dyrektywy 2001/82/WE.

Artykuł 7

Szczepionki przeciwko grypie ludzkiej

1. W odniesieniu do zmian w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla szczepionek przeciwko grypie ludzkiej stosuje się procedurę wymienioną w ust. 2-5.

2. W ciągu 30 dni od daty rozpoczęcia procedury właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia przygotowuje sprawozdanie z oceny na podstawie dokumentów odnoszących się do jakości określonych w module 3 załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE i projekt decyzji zostaje przedłożony pozostałym zainteresowanym właściwym organom.

3. W okresie ustanowionym w ust. 2 właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia może zażądać od posiadacza dostarczenia dodatkowych informacji. Organ Państwa Członkowskiego odniesienia informuje właściwe organy pozostałych zainteresowanych Państw Członkowskich.

4. W terminie 12 dni od otrzymania projektu decyzji oraz sprawozdania pozostałe właściwe organy krajowe uznają wspomniany projekt i informują właściwy organ Państwa Członkowskiego odniesienia.

5. Dane z badań klinicznych oraz, tam gdzie sytuacja tego wymaga, dane dotyczące stabilności produktu leczniczego są przesłane przez posiadacza do właściwych organów Państwa Członkowskiego odniesienia oraz do wszystkich pozostałych właściwych organów zainteresowanych Państw Członkowskich, najpóźniej w ciągu 12 dni od upływu terminu ustanowionego w ust. 4.

Właściwe organy Państwa Członkowskiego odniesienia dokonują oceny tych danych i opracowują projekt końcowej decyzji w ciągu 7 dni od otrzymania danych. Pozostałe właściwe zainteresowane organy uznają końcowy projekt decyzji i - w ciągu 7 dni od otrzymania projektu decyzji końcowej - przyjmują decyzję końcową zgodną z projektem decyzji końcowej.

6. Jeżeli w trakcie procedury ustanowionej w ust. 2-5 właściwy organ podniesie

kwestię zdrowia publicznego jako mogącą stanowić przeszkodę dla wzajemnego uznawania decyzji, jakie mają być podjęte, wówczas stosuje się procedurę określoną w art. 35 ust. 2 dyrektywy 2001/83/WE.

Artykuł 8

Sytuacje pandemiczne odnoszące się do chorób ludzkich

W przypadku sytuacji pandemicznych odnoszących się do wirusa grypy ludzkiej, należyście uznanego przez Światową Organizację Zdrowia lub przez Wspólnotę w ramach określonych decyzją 2119/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady[8], właściwe organy mogą wyjątkowo i czasowo uwzględnić zmianę w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla szczepionki grypy ludzkiej przyjętej po otrzymaniu wniosku, a przed zakończeniem procedury przewidzianej w art. 7. Niemniej jednak pełne dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności mogą być przedłożone w czasie tej procedury.

W przypadku sytuacji pandemicznych odnoszących się do chorób ludzkich innych niż wirus grypy ludzkiej akapit pierwszy i art. 7 mogą być stosowane *mutatis mutandis*.

Artykuł 9

Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa

1. Jeżeli posiadacz w przypadku wystąpienia zagrożenia zdrowia publicznego lub zdrowia zwierząt podejmuje pilne ograniczenia związane z bezpieczeństwem, niezwłocznie informuje o tym właściwe organy. Jeżeli właściwe organy nie zgłoszą żadnych zastrzeżeń w ciągu 24 godzin po otrzymaniu takiej informacji, wówczas uważa się, że te pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa są przyjęte.

Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa są wykonywane w ramach czasowych uzgodnionych z właściwymi organami.

Odpowiednie wystąpienie o zmianę stanowiące odbicie pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa jest złożone do właściwych organów niezwłocznie, a w każdym przypadku nie później niż w ciągu 15 dni, po rozpoczęciu stosowania pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa, w celu zastosowania procedur określonych w art. 6.

2. Jeżeli właściwe organy nałożą pilne ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa na posiadacza, to posiadacz jest zobowiązany do przedłożenia wniosku o zmianę uwzględniającego ograniczenia ze względów bezpieczeństwa nałożone przez właściwe organy.

Pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa są wykonywane w ramach czasowych uzgodnionych z właściwymi organami.

W celu zastosowania procedur określonych w art. 6 odpowiedni wniosek o zmianę odzwierciedlający pilne ograniczenia ze względów bezpieczeństwa, włącznie z właściwą dokumentacją uzasadniającą tę zmianę, jest przedłożony niezwłocznie właściwym organom, a w każdym przypadku nie później niż w 15 dni po rozpoczęciu stosowania pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa.

Ten ustęp jest bez uszczerbku dla przepisów art. 36 dyrektywy 2001/83/WE i art. 40 dyrektywy 2001/82/WE.

Artykuł 10

Uchylenie

Rozporządzenie (EWG) nr 541/95 traci moc.

Odniesienia do uchylonego rozporządzenia traktuje się jako odniesienia do niniejszego rozporządzenia.

Artykuł 11

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 1 października 2003 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich Państwach Członkowskich.

Sporządzono w Brukseli, dnia 3 czerwca 2003 r.

W imieniu Komisji

Erkki LIIKANEN

Członek Komisji

ZAŁĄCZNIK I

WYKAZ I WARUNKI OKREŚLAJĄCE NIEWIELKIE ZMIANY (TYPU IA I IB) W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU OKREŚLONE W ART. 3-5

Deklaracja wprowadzająca

Tytuły zmian są ponumerowane, a podkategorie są określone przez małe litery i cyfry. Warunki, jakie dana zmiana musi spełniać, aby była rozpatrywana zgodnie z procedurą typu IA lub typu IB, są określone dla każdej podkategorii i wskazane poniżej każdej zmiany.

Dla objęcia wszelkich innych zmian konieczne jest przedkładanie wniosków na każdą następczą lub równoległą zmianę, która może być powiązana z wnioskowaną zmianą, w tym samym czasie z jasnym opisem zależności zachodzących między tymi zmianami.

Dla zgłoszeń obejmujących świadectwo zgodności z Farmakopeą Europejską i gdy zmiana dotyczy dokumentacji przedłożonej dla uzyskania świadectwa, dokumentacja wymagana dla tej zmiany jest przedkładana Europejskiemu Dyrektoriatowi ds. Jakości Produktów Leczniczych (EDQM). Jeżeli świadectwo zostanie zmienione w wyniku oceny związanej z wnioskowaną zmianą, to wszelkie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu muszą być uaktualnione. W wielu przypadkach można to zrealizować przez zgłoszenie typu IA.

Biologiczny produkt leczniczy jest produktem, w którym substancja aktywna jest substancją biologiczną. Substancją biologiczną jest substancja wyprodukowana przez lub wyekstrahowana ze źródła biologicznego, a dla scharakteryzowania i określenia jej jakości, a także w procesie produkcji i jego kontroli, konieczne jest stosowanie kombinacji fizyczno-chemicznych i biologicznych metod badawczych.

W konsekwencji następujące produkty są traktowane jako biologiczne produkty lecznicze: immunologiczne produkty lecznicze i produkty lecznicze uzyskane z krwi ludzkiej i osocza ludzkiego jak zdefiniowano odpowiednio w art. 1 ust. 4 i art. 1 ust. 10 dyrektywy 2001/83/WE; immunologiczne weterynaryjne lecznicze wymienione w art. 1 ust. 7 dyrektywy 2001/82/WE; produkty lecznicze wymienione w części A Załącznika do rozporządzenia (EWG) nr 2309/93[9]; oraz produkty lecznicze stosowane w zaawansowanej terapii wymienione w części IV załącznika I do dyrektywy 2001/83/WE.

Zmiana w procesie wytwarzania składnika niebiałkowego, wynikająca z następczego wprowadzenia etapu biotechnologicznego, może być przeprowadzona zgodnie z przepisami dotyczącymi, gdzie jest to właściwe, zmian typu I nr 15 lub nr 21. Taka specyficzna zmiana jest bez

uszczerbku dla innych zmian wymienionych w tym Załączniku, które mogą być stosowane w szczegółowym kontekście. Wprowadzenie do produktu leczniczego składnika białkowego otrzymanego w procesie biotechnologicznym wymienionym w części A Załącznika do rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 wchodzi w zakres wspomnianego rozporządzenia. Wymagana jest zgodność z prawodawstwem wspólnotowym odnoszącym się do specyficznych grup produktów[10].

Nie istnieje konieczność zgłoszenia właściwym organom uaktualnionego wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei Państwa Członkowskiego, jeżeli zgodność z uaktualnionym wydaniem zostanie wprowadzona w życie w ciągu sześciu miesięcy od jego publikacji, a w dokumentacji dopuszczonych produktów leczniczych są stosowane odniesienia do "wydania aktualnego".

Do celów tego dokumentu, "procedura badania" ma takie samo znaczenie jak "procedura analityczna", a "limity" mają takie samo znaczenie jak "kryterium akceptacji".

Komisja, po konsultacjach z Państwami Członkowskimi, Agencją i zainteresowanymi stronami, opracuje i opublikuje szczegółowe wskazówki przygotowywania przedkładanych dokumentacji.

Tytuł zmiany/warunki, które mają być spełnione Typ

1. Zmiana nazwy i/albo adresu posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu IA

Warunki:

Posiadaczem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu musi być ta sama osoba prawna.

2. Zmiana w nazwie produktu leczniczego
IB

Warunki:

Wykluczenie możliwości pomylenia z nazwami istniejących produktów leczniczych lub międzynarodowymi nazwami niezastrzeżonymi prawnie (INN).

3. Zmiana nazwy substancji aktywnej IA

Warunki:

Substancja czynna pozostaje ta sama.

4. Zmiana nazwy i/albo adresu producenta substancji aktywnej jeżeli brak jest świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską IA

Warunki:

Miejsce wytwarzania pozostaje to samo.

5. Zmiana nazwy i/albo adresu producenta produktu gotowego IA

Warunki:

Miejsce wytwarzania pozostaje to samo.

6. Zmiana w Kodzie ATC

a) W przypadku produktów leczniczych stosowanych u ludzi: IA

Warunki:

Zmiana jest następstwem przyznania lub zmiany w Kodzie ATC dokonanych przez WHO.

b) Weterynaryjne produkty lecznicze IA

Warunki:

Zmiana jest następstwem przyznania lub zmiany w Kodzie ATC Vet.

7. Zastąpienie lub dodanie miejsca wytwarzania dla całości lub części procesu wytwarzania produktu gotowego

a) Opakowanie zbiorcze dla wszystkich typów form farmaceutycznych Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IA

b) Miejsce pierwotnego pakowania

1. Środki farmaceutyczne w postaci stałej, np. tabletki i kapsułki Warunki: 1, 2, 3, 5 IA

2. Półstałe lub płynne formy farmaceutyczne Warunki: 1, 2, 3, 5 IB

3. Płynne formy farmaceutyczne (zawiesiny, emulsje) Warunki: 1, 2, 3, 4, 5 IB

c) Wszystkie inne operacje wytwarzania z wyjątkiem dopuszczenia partii do obrotu Warunki: 1, 2, 4, 5 IB

Warunki:

1. Zadowolające wyniki inspekcji przeprowadzonych w ciągu ostatnich trzech lat przez służby inspekcyjne jednego z Państw Członkowskich EOG lub z kraju, który jest stroną porozumienia z WE o wzajemnym uznawaniu (MRA) operacyjnej Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP).

2. Miejsce produkcji zostało właściwie uznane (jako odpowiednie do wytwarzania danych form farmaceutycznych lub produktu).

3. Produkt, którego dotyczy wniosek, nie jest produktem sterylnym.

4. Jest dostępny system zatwierdzenia lub zatwierdzenie wytwarzania w nowym miejscu zostało przeprowadzone z pozytywnym skutkiem, zgodnie z aktualnymi protokołami, w odniesieniu do przynajmniej trzech partii w skali produkcyjnej.

5. Produkt, którego dotyczy wniosek, nie jest biologicznym produktem leczniczym.

8. Zmiana w ustaleniach dotyczących zwalniania partii i kontrolnych badań jakości produktu gotowego

a) Zastąpienie lub dodanie miejsca, w którym prowadzona jest kontrola/badanie partii Warunki: 2, 3, 4 (patrz poniżej) IA

b) Zastąpienie lub dodanie producenta odpowiedzialnego za zwalnianie partii

1. Nieobejmujące kontroli/badania partii Warunki: 1, 2 IA

2. Obejmujące kontrolę/badanie partii Warunki: 1, 2, 3, 4 IA

Warunki:

1. Producent odpowiedzialny za zwalnianie partii musi znajdować się w obrębie EOG.

2. Miejsce jest właściwie zatwierdzone.

3. Produkt nie jest biologicznym produktem leczniczym.

4. Przeniesienie metod badania ze starego do nowego miejsca lub laboratorium badawczego zostało zakończone z powodzeniem.

9. Usunięcie dowolnego miejsca wytwarzania (włączając miejsce wytwarzania substancji aktywnej, półproduktu pośredniego lub produktu gotowego, miejsca pakowania, producenta odpowiedzialnego za zwalnianie partii i miejsce gdzie prowadzona jest kontrola partii). IA

Warunki:

Brak

10. Niewielkie zmiany w procesie wytwarzania substancji aktywnej IB

Warunki:

1. Brak zmian w jakościowym i ilościowym profilu zanieczyszczeń lub we właściwościach fizyczno-chemicznych.

2. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną.

3. Ścieżka syntezy pozostaje taka sama, tzn. półprodukty pozostają bez zmian. W przypadku ziołowych produktów leczniczych geograficzne źródła, produkcja substancji ziołowej i ścieżka wytwarzania pozostają niezmienione.

11. Zmiana wielkości partii substancji aktywnej lub półproduktu

a) Do 10 razy w stosunku do pierwotnej wielkości partii, zatwierdzonej w czasie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Warunki: 1, 2, 3, 4 (patrz poniżej) IA

b) Zmniejszanie skali Warunki: 1, 2, 3, 4, 5 IA

c) Ponad 10 razy w stosunku do pierwotnej wielkości partii zatwierdzonej w czasie udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Warunki: 1, 2, 3, 4 IB

Warunki:

1. Wszelkie zmiany w metodach wytwarzania są wyłącznie zmianami wynikającymi ze zwiększenia skali, tzn. stosowania urządzeń o innych wymiarach.

2. Wyniki badań co najmniej dwóch partii zgodnie ze specyfikacją, muszą być dostępne dla partii o proponowanej wielkości.

3. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną.

4. Zmiana nie wpływa na powtarzalność procesu.

5. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie

wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.

12. Zmiana w specyfikacji substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/półproduktu/reagenta wykorzystanego w procesie wytwarzania substancji aktywnej

a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

Warunki: 2, 3 IB

b) Dodanie nowego parametru badanego do specyfikacji

1. Substancji aktywnej Warunki: 2, 4, 5 IB

2. Materiału wyjściowego/półproduktu/reagenta wykorzystanego w procesie wytwarzania substancji aktywnej Warunki: 2, 4 IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.

3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.

4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.

5. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną.

13. Zmiana w procedurze badania substancji aktywnej lub materiału wyjściowego, półproduktu lub reagenta stosowanego w procesie wytwarzania substancji aktywnej

a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania Warunki: 1, 2, 3, 5 (patrz poniżej) IA

b) Inne zmiany w procedurze badania, włącznie z zamianą lub dodaniem procedury badania Warunki: 2, 3, 4, 5 IB

Warunki:

1. Metoda badania powinna pozostać niezmieniona (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub metody); nie wykryto nowych zanieczyszczeń.

2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.

4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.

5. Substancja aktywna, materiał wyjściowy, półprodukt lub reagent nie są substancjami biologicznymi.

14. Zmiana producenta substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu w procesie wytwarzania substancji aktywnej, jeżeli nie ma świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską

a) Zmiana miejsca dla producenta już zatwierdzonego (zastąpienie lub dodanie) Warunki: 1, 2, 4 (patrz poniżej) IB

b) Nowy producent (zastąpienie lub dodanie) Warunki: 1, 2, 3, 4 IB

Warunki:

1. Specyfikacje (włącznie z kontrolą procesu, metodami analiz wszystkich materiałów), metody produkcji (włącznie z wielkością partii) i szczegółowa ścieżka syntezy są identyczne z już zatwierdzonymi.

2. Jeżeli w procesie produkcyjnym są wykorzystane materiały pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, producent nie korzysta z żadnego nowego dostawcy, dla którego wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnym zaleceniem w sprawie "Minimalizacji ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt via produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne".

3. Aktualny lub nowy producent substancji aktywnej nie stosuje wzorcowej dokumentacji leku.

4. Zmiana nie dotyczy produktu leczniczego zawierającego substancję czynną biologicznie.

15. Zgłoszenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską dla substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu w procesie wytwarzania substancji aktywnej

a) Przez producenta aktualnie zatwierdzonego Warunki: 1, 2, 4 (patrz poniżej) IA

b) Przez nowego producenta (zastąpienie lub dodanie)

1. Substancja sterylna Warunki: 1, 2, 3, 4 IB

2. Pozostałe substancje Warunki: 1, 2, 3, 4 IA

c) Substancje w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowane u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE Warunki: 1, 2, 3, 4 IB

Warunki:

1. Specyfikacje dopuszczenia produktu gotowego do obrotu i specyfikacja końca okresu przechowywania pozostają bez zmian.

2. Jeżeli to ma zastosowanie - dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń i wymagania specyficzne dla produktu (np. profil wielkości cząsteczek, formy polimorficzne) pozostają niezmiennione.

3. Substancja czynna będzie badana bezpośrednio przed użyciem, jeżeli okres, po jakim należy przeprowadzić ponowne badanie, nie jest określony w świadectwie zgodności z Farmakopeą Europejską lub brak jest danych do określenia okresu powtórnego badania.

4. Proces wytwarzania substancji aktywnej, materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu nie obejmuje stosowania materiału pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla którego wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego.

16. Zgłoszenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności uwzględniającego BSE z Farmakopeą Europejską dla substancji aktywnej lub materiału wyjściowego/reagenta/półproduktu w procesie wytwarzania substancji aktywnej przez producenta aktualnie zatwierdzonego i aktualnie zatwierdzonego procesu wytwarzania.

a) leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE Warunki: brak IB

b) Pozostałe substancje Warunki: brak IA

17. Zmiany w:

a) okresie do powtórnego badania substancji aktywnej Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IB

b) warunkach przechowywania substancji aktywnej Warunki: 1, 2 IB

Warunki:

1. Badania stabilności zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym Protokołem. Badania muszą wykazać, że uzgodnione istotne specyfikacje są w dalszym ciągu spełnione.

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.

3. Substancja aktywna nie jest substancją biologiczną.

18. Zastąpienie rozczynnika porównywalnym rozczynnikiem IB

Warunki:

1. Taka sama charakterystyka funkcjonalna rozczynnika.

2. Profil rozpuszczania nowego produktu ustalony dla minimum dwu partii z produkcji w skali pilotowej jest porównywalny z profilem starego rozczynnika (brak istotnych różnic dotyczących porównywalności ustalonych zgodnie z zaleceniem w sprawie biodostępności i biorównoważności, załącznik II; zasady zawarte w tym zaleceniu w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi powinny być także brane pod uwagę - jeżeli jest to istotne - dla weterynaryjnych produktów leczniczych). Dla ziołowych produktów leczniczych, dla których badanie rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu nowego produktu ma być porównywalny z czasem dla starego produktu.

3. Żaden nowy rozpuszczalnik nie może obejmować wykorzystania materiału pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla którego wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego. Dla rozpuszczalników w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE, ocena ryzyka musi być przeprowadzona przez właściwe organy.

4. Zmiana nie dotyczy produktu leczniczego zawierającego substancję aktywną biologicznie.

5. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).

19. Zmiana w specyfikacji rozczynnika

a) Zaostrzenie wartości granicznych w specyfikacji Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

Warunki: 2, 3 IB

b) Dodanie nowego parametru badanego do specyfikacji Warunki: 2, 4, 5 IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas

procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.

3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.

4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.

5. Zmiana nie dotyczy środka uzupełniającego dla szczepionek lub rozczywnika biologicznego.

20. Zmiana procedury badania rozczywnika

a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania Warunki: 1, 2, 3, 5 (patrz poniżej) IA

b) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania rozczywnika biologicznego Warunki: 1, 2, 3 IB

c) Inne zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem zatwierdzonej procedury badania przez nową procedurę badania Warunki: 2, 3, 4, 5 IB

Warunki:

1. Metoda badania powinna pozostać niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub metody); nie wykryto nowych zanieczyszczeń.

2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.

4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.

5. Substancja nie jest rozczywnikiem biologicznym.

21. Zgłoszenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności z Farmakopeą Europejską dla rozczywnika biologicznego

a) Przez producenta aktualnie zatwierdzonego Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

b) Przez nowego producenta (zastąpienie lub dodanie)

1. Substancja sterylna Warunki: 1, 2, 3 IB

2. Pozostałe substancje Warunki: 1, 2, 3 IA

c) Substancje w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE Warunki: 1, 2, 3 IB

Warunki:

1. Specyfikacja dopuszczenia produktu gotowego do obrotu i specyfikacja końca okresu przechowywania pozostają bez zmian.

2. Jeżeli to ma zastosowanie - dodatkowe (w stosunku do Farmakopei Europejskiej) specyfikacje dotyczące zanieczyszczeń i wymagania specyficzne dla produktu (np. profil wielkości cząsteczek, formy polimorficzne) pozostają niezmiennione.

3. Proces wytwarzania rozczywnika nie obejmuje stosowania materiału pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla którego wymagana jest ocena danych dotyczących bezpieczeństwa wirusologicznego.

22. Przedłożenie nowego lub uaktualnionego świadectwa zgodności

uwzględniającego BSE z Farmakopeą Europejską dla rozczynnika

a) Przez producenta aktualnie zatwierdzonego Warunki: brak IA

b) Rozczynnik w weterynaryjnych produktach leczniczych stosowanych u zwierząt z gatunków wrażliwych na BSE Warunki: brak IB

23. Zmiana źródła rozczynnika lub reagentu obciążonego ryzykiem BSE na materiał roślinny lub syntetyczny

a) Rozczynnik lub reagent wykorzystany w procesie wytwarzania biologicznej substancji aktywnej lub w procesie wytwarzania produktu gotowego zawierającego substancję czynną biologicznie Warunki: (patrz poniżej) IB

b) Pozostałe przypadki Warunki: (patrz poniżej) IA

Warunki:

Specyfikacje w chwili dopuszczenia rozczynnika i produktu gotowego do obrotu oraz specyfikacje obowiązujące dla końca okresu przechowywania pozostają takie same.

24. Zmiana w syntezie lub odzyskiwaniu rozczynnika niemającego charakteru farmakopealnego (jeżeli jest opisana w dokumentacji) IB

Warunki:

1. Bez ujemnego wpływu na specyfikację; bez zmian w jakościowym i ilościowym profilu zanieczyszczeń lub we właściwościach fizyczno-chemicznych.

2. Rozczynnik nie jest substancją biologicznie aktywną.

25. Zmiany dla uzyskania zgodności z Farmakopeą Europejską lub krajową farmakopeą Państwa Członkowskiego

a) Zmiana specyfikacji substancji, która nie znajdowała się wcześniej w Farmakopei Europejskiej, w celu uzyskania zgodności z Farmakopeą Europejską lub krajową farmakopeą Państwa Członkowskiego

1. Substancja aktywna: Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IB

2. Rozczynnik Warunki: 1, 2 IB

b) Zmiana w celu uzyskania zgodności z aktualizacją wydania Farmakopei Europejskiej lub krajowej farmakopei Państwa Członkowskiego

1. Substancja aktywna: Warunki: 1, 2 IA

2. Rozczynnik Warunki: 1, 2 IA

Warunki:

1. Zmiany zostały wprowadzone jedynie dla uzyskania zgodności z farmakopeą.

2. Jeżeli to ma zastosowanie, nie ulegają zmianom specyfikacje (dodatkowe w stosunku do farmakopei) dotyczące specyficznych właściwości produktu (np. profil wielkość cząsteczek, formy polimorficzne).

26. Zmiany w specyfikacji bezpośredniego opakowania produktu gotowego

a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

Warunki: 2, 3 IB

b) Dodanie nowych parametrów podlegających badaniu Warunki: 2, 4 IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas

procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.

3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.

4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.

27. Zmiana procedury badania bezpośredniego opakowania produktu gotowego

a) Niewielkie zmiany w zatwierdzonej procedurze badania Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

b) Inne zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem lub dodaniem procedury badania Warunki: 2, 3, 4 IB

Warunki:

1. Metoda badania musi pozostać niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub inna metoda).

2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.

4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.

28. Zmiany w jakiegokolwiek części (pierwotnego) materiału opakowania

niemającego kontaktu z całością produktu gotowego (zmiany takie, jak kolor odchylanych pokrywek, kolor pierścieni kodowych na ampułkach, zmiana osłon igieł (użycie innego tworzywa sztucznego)) IA

Warunki: Zmiana nie dotyczy zasadniczej części materiału opakowania oddziałującej na uwalnianie, stosowanie i stabilność produktu gotowego.

29. Zmiana w składzie jakościowym i/lub ilościowym materiału opakowania bezpośredniego

a) Półstałe i płynne formy farmaceutyczne Warunki: 1, 2, 3, 4 (patrz poniżej) IB

b) Wszystkie inne formy farmaceutyczne Warunki: 1, 2, 3, 4 IA

Warunki: 1, 3, 4 IB

Warunki:

1. Produkt, którego to dotyczy, nie jest produktem biologicznym lub sterylnym.

2. Zmiana dotyczy tego samego typu i materiału opakowania (np. blister jest zamieniany na blister)

3. Proponowany materiał opakowania musi być przynajmniej równoważny z materiałem zatwierdzonym w odniesieniu do swych istotnych właściwości.

4. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania dane zostaną niezwłocznie przekazane do

właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).

30. Zmiana (zastąpienie, dodanie lub skreślenie) dostawcy składników opakowań lub urządzeń (jeżeli jest wymieniony w dokumentacji); urządzenia dystansowe do inhalatorów z odmierzaną dawką są wyłączone

a) Skreślenie dostawcy Warunki: 1 (patrz poniżej) IA

b) Zastąpienie lub dodanie dostawcy Warunki: 1, 2, 3, 4 IB

Warunki:

1. Nie zostają skreślone składniki lub urządzenia opakowania.

2. Skład jakościowy i ilościowy elementów składowych/urządzeń tworzących opakowanie pozostaje taki sam.

3. Specyfikacje i metody kontroli jakości są co najmniej równoważne.

4. Metoda sterylizacji i jej warunki pozostają takie same, jeżeli warunek ten ma tu zastosowanie.

31. Zmiana badań lub wartości granicznych stosowanych podczas wytwarzania produktu

a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

Warunki: 2, 3 IB

b) Dodanie nowych badań i wartości granicznych Warunki: 2, 4 IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas

składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.

3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.

4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.

32. Zmiana wielkości partii produktu gotowego

a) Do 10 razy w porównaniu z oryginalną wielkością partii zatwierdzoną przy udzielaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Warunki: 1, 2, 3, 4, 5 (patrz poniżej) IA

b) Zmniejszenie wielkości partii do 10 razy Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6 IA

c) Pozostałe sytuacje Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 IB

Warunki:

1. Zmiana nie wpływa na powtarzalność i/albo spójność produktu.

2. Zmiana odnosi się jedynie do standardowych doustnych form farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu i do niesterylnych form płynnych.

3. Wszelkie zmiany w metodach wytwarzania są wyłącznie zmianami wynikającymi ze zwiększenia skali, tzn. wykorzystania urządzeń o innych wymiarach.

4. Jest dostępny system zatwierdzania lub zatwierdzenie wytwarzania w nowym

miejszu zostało przeprowadzono z pozytywnym skutkiem, zgodnie z aktualnymi protokołami, w odniesieniu do przynajmniej trzech partii w skali wytwarzania proponowanej nowej wielkości.

5. Produkt leczniczy, którego to dotyczy, nie zawiera substancji aktywnej biologicznie.

6. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.

7. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).

33. Niewielka zmiana w wytwarzaniu produktu gotowego IB

Warunki:

1. Generalna zasada wytwarzania pozostaje taka sama.

2. Nowy proces musi prowadzić do produktu identycznego we wszystkich aspektach jakości, bezpieczeństwa i skuteczności.

3. Produkt leczniczy nie zawiera substancji aktywnej biologicznie.

4. W przypadku zmian w procesie sterylizacji dopuszczalna jest zmiana

jedynie na standardowy cykl farmakopealny.

5. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej jednej partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).

34. Zmiana w układzie barwiącym lub zmiana układu aromatyzującego aktualnie wykorzystanego w produkcie gotowym

a) Zmniejszenie lub usunięcie jednej lub więcej z części składowych

1. Układu barwiącego Warunki: 1, 2, 3, 4, 7 (patrz poniżej) IA

2. Układu aromatyzującego Warunki: 1, 2, 3, 4, 7 IA

b) Zwiększenie, dodanie lub zastąpienie jednej lub więcej części składowych

1. Układu barwiącego Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 (patrz poniżej) IB

2. Układu aromatyzującego Warunki: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 (patrz poniżej) IB

Warunki:

1. Bez zmian w funkcjonalnej charakterystyce form farmaceutycznych, np. w czasie rozpadu, profilu uwalniania.

2. Wszelkie mniejsze korekty składu preparatu w celu zachowania całkowitej

wagi powinny być dokonywane przy pomocy rozpuszczalnika, który w danej chwili stanowi większą część preparatu.

3. Specyfikacja produktu gotowego została uaktualniona w odniesieniu do wyglądu/zapachu/smaku i - jeśli to dotyczy - usunięcia lub dodania badania identyfikującego.

4. Badania stabilności (długoterminowe i przyspieszone) zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami). Ponadto, gdzie jest to właściwe, należy przeprowadzić badania fotostabilności.

5. Wszystkie części składowe muszą spełniać wymogi odpowiednich dyrektyw (np. dyrektywy Rady 78/25/EWG (Dz.U. L 229 z 15.8.1978, str. 63) zmienionej w odniesieniu do substancji barwiących i dyrektywy 88/388/EWG dotyczącej środków aromatyzujących).

6. Żaden z nowych składników nie wymaga wykorzystania materiałów pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego, dla których wymagana jest ocena bezpieczeństwa wirusologicznego lub zgodność z aktualnym zaleceniem w sprawie "Minimalizacji ryzyka przenoszenia czynników gąbczastej encefalopatii zwierząt via produkty lecznicze stosowane u ludzi i weterynaryjne produkty lecznicze".

7. Wykluczone są weterynaryjne produkty lecznicze do podawania doustnego, dla których środek barwiący lub środek aromatyzujący jest istotny dla wchłaniania przez docelowe gatunki.

35. Zmiana masy otoczki tabletek powlekanych lub masy powłoki kapsułki

a) Doustne formy farmaceutyczne o natychmiastowym uwalnianiu Warunki: 1, 3, 4 (patrz poniżej) IA

b) Formy farmaceutyczne odporne na działanie przewodu pokarmowego, modyfikowane lub o przedłużonym uwalnianiu Warunki: 1, 2, 3, 4 IB

Warunki:

1. Profil rozpuszczania nowego produktu, ustalony dla minimum dwóch partii ze skali pilotowej, jest porównywalny ze starym profilem. Dla ziołowych produktów leczniczych, dla których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu nowego produktu jest porównywalny ze starym czasem rozpadu.

2. Otoczka nie jest czynnikiem krytycznym dla mechanizmu uwalniania.

3. Jeśli ma to zastosowanie, specyfikacja produktu gotowego została uaktualniona jedynie w odniesieniu do masy i wymiarów.

4. Badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do

właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).

36. Zmiana kształtu lub wymiarów opakowania lub zamknięcia

a) Sterylne formy farmaceutyczne i biologiczne produkty lecznicze Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IB

b) Pozostałe formy farmaceutyczne Warunki: 1, 2, 3 IA

Warunki:

1. Bez zmian w jakościowym lub ilościowym składzie opakowania.

2. Zmiana nie dotyczy zasadniczej części materiału opakowania, oddziałującej na uwalnianie, wykorzystanie i stabilność produktu gotowego.

3. W przypadku zmiany przestrzeni nad produktem farmaceutycznym w opakowaniu lub zmiany stosunku powierzchnia/objętość badania stabilności zgodnie z odpowiednimi wytycznymi zostały rozpoczęte w odniesieniu do co najmniej dwóch (trzech dla biologicznych produktów leczniczych) partii ze skali pilotowej lub partii ze skali produkcyjnej, a pozytywne wyniki stabilności w okresie co najmniej trzech miesięcy (sześciu miesięcy dla biologicznych produktów leczniczych) są w dyspozycji wnioskodawcy, który zapewnia, że te badania zostaną doprowadzone do końca. W przypadku pojawienia się wyników przekraczających wartości graniczne lub potencjalnie przekraczających wartości graniczne na końcu okresu przechowywania, dane zostaną niezwłocznie przekazane do właściwych organów (wraz z proponowanymi działaniami).

37. Zmiana w specyfikacji produktu gotowego

a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

Warunki: 2, 3 IB

b) Dodanie nowego parametru badania Warunki: 2, 4, 5 IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.

3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.

4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.

5. Ta procedura badania nie odnosi się do biologicznej substancji aktywnej lub biologicznego rozczynnika w produktach leczniczych.

38. Zmiana w procedurze badania produktu gotowego

a) Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania Warunki: 1, 2, 3, 4, 5 (patrz poniżej) IA

b) Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania dla biologicznej substancji aktywnej lub rozczynnika biologicznego Warunki: 1, 2, 3, 4 IB

c) Pozostałe zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem lub dodaniem procedury badania Warunki: 2, 3, 4, 5 IB

Warunki:

1. Metoda badania musi pozostać niezmienną (np. zmiana długości kolumny lub temperatury, ale nie inny typ kolumny lub inna metoda).

2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.

4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.

5. Procedura badania nie jest stosowana do biologicznej substancji aktywnej lub rozpuszczalnika biologicznego w produktach leczniczych.

39. Zmiana lub dodanie nadruków, wytłoczeń lub innych oznaczeń (z wyjątkiem linii podziału/łamania) na tabletkach lub druków na kapsułkach, włącznie z zastąpieniem lub dodaniem farb używanych do oznakowania produktu. IA

Warunki:

1. Specyfikacja produktu gotowego w momencie wprowadzania do obrotu i na końcu okresu przechowywania nie ulega zmianie (z wyjątkiem wyglądu).

2. Każda nowa farba musi spełniać obowiązujące farmaceutyczne przepisy prawne.

40. Zmiana wymiarów tabletek, kapsułek, czopków lub globulek bez zmian składu ilościowego i masy średniej.

a) Formy farmaceutyczne odporne na działanie przewodu pokarmowego, modyfikowane lub o przedłużonym uwalnianiu i tabletki dzielone. Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IB

b) Wszystkie inne tabletki, kapsułki, czopki i globulki. Warunki: 1, 2 IA

Warunki:

1. Profil rozpuszczania nowo sformułowanego produktu jest porównywalny ze starym profilem. Dla ziołowych produktów leczniczych, dla których badanie czasu rozpuszczania może nie być wykonalne, czas rozpadu nowego produktu jest porównywalny ze starym czasem rozpadu.

2. Specyfikacja produktu w momencie dopuszczenia do obrotu i na końcu okresu przechowywania nie ulega zmianie (z wyjątkiem wymiarów).

41. Zmiana w wielkości opakowania produktu gotowego

a) Zmiana liczby jednostek (np. tabletek, ampulek) w opakowaniu

1. Zmiana w obszarze aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IA

2. Zmiana poza obszarem aktualnie zatwierdzonych wielkości opakowań Warunki: 1, 2 IB

b) Zmiana masy napełniania/objętości napełniania wielodawkowych produktów nie-pozajelitowych Warunki: 1, 2 IB

Warunki:

1. Nowa wielkość opakowania powinna być zgodna z dawkowaniem i czasem trwania leczenia, jakie zostały zatwierdzone w streszczeniu charakterystyki produktu.

2. Materiał opakowania pierwotnego pozostaje niezmienny.

42. Zmiana:

a) okresu przechowywania produktu gotowego

1. W stanie zapakowanym do sprzedaży
Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IB

2. Po pierwszym otwarciu Warunki: 1, 2 IB

3. Po rozcieńczeniu lub odtworzeniu
Warunki: 1, 2 IB

b) warunków przechowywania produktu gotowego lub rozcieńczonego/odtworzonego Warunki: 1, 2, 4 IB

Warunki:

1. Badania stabilności zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnie zatwierdzonym Protokołem. Badania te muszą wykazać, że uzgodnione odpowiednie specyfikacje są spełnione.

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania ani nie jest skutkiem problemów ze stabilnością.

3. Okres przechowywania nie przekracza pięciu lat.

4. Produkt nie jest biologicznym produktem leczniczym.

43. Dodanie, zastąpienie lub usunięcie urządzenia do odmierzania lub podawania niebędącego integralną częścią opakowania pierwotnego (urządzenia dystansowe do inhalatorów z odmierzaną dawką są wyłączone).

a) Produkty lecznicze stosowane u ludzi

1. Dodanie lub zastąpienie Warunki: 1, 2 (patrz poniżej) IA

2. Usunięcie Warunki: 3 IB

b) Weterynaryjne produkty lecznicze
Warunki: 1, 2 IB

Warunki:

1. Proponowane urządzenie odmierzające musi podawać dokładnie wymaganą dawkę danego produktu zgodną z zatwierdzonym dawkowaniem, a wyniki takich badań są dostępne.

2. Nowe urządzenie jest zgodne z produktami leczniczymi.

3. Produkty lecznicze mogą być dalej dokładnie podawane.

44. Zmiana w specyfikacji urządzenia odmierzającego lub podającego dla weterynaryjnych produktów leczniczych

a) Zacieśnienie wartości granicznych w specyfikacji Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

Warunki: 2, 3 IB

b) Dodanie nowego parametru badania
Warunki: 2, 4 IB

Warunki:

1. Zmiana nie jest skutkiem jakiegokolwiek zobowiązania z poprzednich ocen, nakazującego dokonanie przeglądu wartości granicznych specyfikacji (np. dokonanych podczas procedury składania wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub procedury zmiany typu II).

2. Zmiana nie powinna być wynikiem nieoczekiwanych zdarzeń w trakcie wytwarzania.

3. Wszelkie zmiany powinny mieścić się w zakresie aktualnie obowiązujących wartości granicznych.

4. Żadna z nowych metod badań nie dotyczy nowej techniki niestandardowej lub techniki standardowej wykorzystanej w nowy sposób.

45. Zmiana w procedurze badania urządzenia odmierzającego lub podającego dla weterynaryjnych produktów leczniczych

a) Niewielka zmiana w zatwierdzonej procedurze badania Warunki: 1, 2, 3 (patrz poniżej) IA

b) Pozostałe zmiany w procedurze badania, włącznie z zastąpieniem zatwierdzonej procedury badania przez nową procedurę badania. Warunki: 2, 3, 4 IB

Warunki:

1. Stwierdzono, że nowa lub uaktualniona procedura jest co najmniej równoważna z poprzednią procedurą badania.

2. Przeprowadzono właściwe badania (re-)zatwierdzeniowe zgodnie z odpowiednimi wytycznymi.

3. Wyniki zatwierdzenia metody wykazują, że nowa metoda badania pozostaje przynajmniej równoważna poprzedniej metodzie.

4. Żadna nowa metoda badania nie jest techniką niestandardową lub techniką standardową wykorzystaną w nowy sposób.

46. Zmiana w streszczeniu charakterystyki zasadniczo podobnego produktu jako skutek decyzji Komisji dotyczącej odwołania odnoszącego się do produktu oryginalnego zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE lub art. 34 dyrektywy 2001/82/WE IB

Warunki:

1. Proponowane streszczenie charakterystyki produktu jest identyczne w danych sekcjach z tym, które jest

załączone do decyzji Komisji w sprawie procedury odwoławczej odnoszącej się do produktu oryginalnego.

2. Wniosek jest przedkładany w ciągu 90 dni po opublikowaniu decyzji Komisji.

ZAŁĄCZNIK II

ZMIANY W POZWOLENIU NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PROWADZĄCE DO WNIOSKU O ROZSZERZENIE OKREŚLONEGO W ART. 2

Niniejsze zmiany, wskazane poniżej, będą traktowane jako wnioski o "rozszerzenie" określone w art. 2.

Rozszerzenie lub modyfikacja istniejącego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu będą musiały być przyznane przez Wspólnotę.

Nazwa produktów leczniczych będzie taka sama dla "rozszerzenia" jak w istniejącym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

Komisja, po konsultacji z Państwami Członkowskimi, Agencją i zainteresowanymi stronami, opracuje i opublikuje szczegółowe wskazówki dotyczące przedkładania dokumentacji.

Zmiany wymagające wniosku o rozszerzenie

1. Zmiana substancji aktywnej (aktywnych):

i) zastąpienie substancji aktywnej (aktywnych) inną solą/estrem/kompleksem/pochodną (o tej samej terapeutycznej części aktywnej), jeżeli charakterystyki skuteczności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób;

ii) zastąpienie innym izomerem, inną mieszaniną izomerów, mieszaniny izolowanym izomerem (np. racematu prostym enancjomerem), jeżeli charakterystyki skuteczności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób;

iii) zastąpienie substancji biologicznej lub produktu biotechnologii produktem o nieznacznie różnej strukturze molekularnej. Modyfikacja wektora stosowanego do otrzymania antygeny/materialu źródłowego, włącznie z nowym bankiem komórek macierzystych z innego źródła, jeżeli charakterystyki skuteczności/efektywności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób;

iv) nowy ligand lub sposób kompleksowania przy radiofarmaceutykach;

v) zmiana substancji ekstrahującej lub proporcji leku ziołowego do preparatu leku ziołowego, jeżeli charakterystyki skuteczności/efektywności/bezpieczeństwa nie różnią się w istotny sposób,

2. Zmiany w mocy, postaci farmaceutycznej lub drodze podawania:

i) zmiana biodostępności;

ii) zmiana w farmakokinetyce np. zmiana w szybkości uwalniania;

iii) zmiana lub dodanie nowego stężenia/siły działania;

iv) zmiana lub wprowadzenie nowej postaci farmaceutycznej;

v) wprowadzenie nowej drogi podania[11].

3. Inne zmiany specyficzne dla weterynaryjnych produktów leczniczych stosowanych u zwierząt hodowlanych:

zmiana lub dodanie gatunków docelowych.

[1] Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67.

[2] Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 1.

[3] Dz.U. L 55 z 11.3.1995, str. 7.

[4] Dz.U. L 159 z 3.6.1998, str. 31.

[5] Dz.U. L 15 z 17.1.1987, str. 38.

[6] Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 40.

[7] Dz.U. L 224 z 18.8.1990, str. 1.

[8] Dz.U. L 268 z 3.10.1998, str. 1.

[9] Dz.U. L 214 z 24.8.1993, str. 1.

[10] Wprowadzenie do procesu wytwarzania/produkcji żywności i składników żywności zgodnych z rozporządzeniem (WE) nr 258/97 Parlamentu Europejskiego i Rady (Dz.U. L 43 z 14.2.1997, str. 1), barwników stosowanych w środkach spożywczych objętych dyrektywą Rady 94/36/WE (Dz.U. 237 z 10.9.1994, str. 13), dodatków do żywności objętych dyrektywą Rady 88/388/EEG (Dz.U. 184 z 15.7.1998, str. 61), rozpuszczalników do ekstrakcji w znaczeniu dyrektywy Rady 88/344/EEG (Dz.U. 157 z 24.6.1988, str. 28), ostatnio zmienionej dyrektywą 92/115/EEG (Dz.U. 409 z 31.12.1992, str. 31), oraz żywności lub składników żywności pochodzących z procesów biotechnologicznych nie musi być zgłoszone jako zmiana w warunkach dopuszczenia do obrotu.

[11] Dotyczy podawania pozajelitowego, konieczne jest rozróżnianie między podawaniem dotętniczym, dożylnym, domięśniowym, podskórnym i innymi drogami. Do stosowania u drobiu metody podawania drogą oddechową, doustną i przez oczy (tworzenie mgły) są traktowane jako równoważne.