

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΚ) αριθ. 1085/2003 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 3ης Ιουνίου 2003

σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων της άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, της 22ας Ιουλίου 1993, για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων⁽¹⁾, όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 649/98 της Επιτροπής⁽²⁾, και ιδίως τα άρθρα 15 παράγραφος 4 και 37 παράγραφος 4 του κανονισμού,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Έχοντας υπόψη την πρακτική εμπειρία από την εφαρμογή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 542/95 της Επιτροπής, της 10ης Μαρτίου 1995, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας που εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου⁽³⁾, όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1069/98⁽⁴⁾, ενδείκνυται η απλούστευση της διαδικασίας για την αλλαγή των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας.
- (2) Λόγω της τεχνικής προσαρμογής του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικα για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση⁽⁵⁾, ενδείκνυται να εισαχθούν στον παρόντα κανονισμό διατάξεις σχετικές με τις τροποποιήσεις που αφορούν κύρια αρχεία πλάσματος και κύρια αρχεία αντιγόνου εμβολίων.
- (3) Ορισμένες από τις διαδικασίες που ορίζονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 542/95 θα πρέπει επομένως να αναπροσαρμοστούν, χωρίς όμως να υπάρξει απομάκρυνση από τις γενικές αρχές στις οποίες βασίζονται οι διαδικασίες αυτές.

- (4) Ενδείκνυται να προβλεφθεί μια απλουστευμένη και ταχεία διαδικασία κοινοποίησης για να καταστεί δυνατή η εισαγωγή ορισμένων ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων, που δεν επηρεάζουν την εγκεκριμένη ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του προϊόντος, χωρίς προηγούμενη αξιολόγηση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Αξιολόγηση των Φαρμακευτικών Προϊόντων (στο εξής αναφέρεται ως «Οργανισμός»). Εντούτοις, για άλλους τύπους τροποποιήσεων ήσσονος σημασίας θα πρέπει να εξακολουθήσει να απαιτείται η αξιολόγηση των υποβαλλομένων δικαιολογητικών από τον Οργανισμό.
- (5) Οι διάφοροι τύποι ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων θα πρέπει να ταξινομηθούν για να προσδιορίζεται η ακολουθητέα διαδικασία· είναι ιδιαίτερος απαραίτητο να δίδεται ακριβής ορισμός του τύπου των ήσσονος σημασίας τροποποιήσεων για τις οποίες δεν χρειάζεται καμία προηγούμενη αξιολόγηση.
- (6) Είναι απαραίτητο να αποσαφηνιστεί ο ορισμός μιας «επέκτασης» της άδειας κυκλοφορίας, αν και θα πρέπει να εξακολουθήσει να είναι δυνατή η υποβολή ξεχωριστής, πλήρους αίτησης για άδεια κυκλοφορίας για ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει ήδη εγκριθεί, αλλά με διαφορετική ονομασία και με διαφορετική σύνοψη χαρακτηριστικών του προϊόντος.
- (7) Ενδείκνυται να επιτρέπεται στον Οργανισμό να μειώνει την περίοδο αξιολόγησης σε επείγουσες περιπτώσεις ή να παρατείνει την περίοδο αυτή σε περίπτωση μείζονος σημασίας τροποποίησης που συνεπάγεται σημαντικές μεταβολές.
- (8) Είναι απαραίτητο να απλουστευθούν οι διαδικασίες για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις όσον αφορά την επικαιροποίηση των αδειών κυκλοφορίας παρέχοντας στην Επιτροπή τη δυνατότητα ομαδοποίησης αυτών των επικαιροποιήσεων κάθε έξι μήνες σε μια ενιαία απόφαση.
- (9) Το χρονικό πλαίσιο για τη διαδικασία που θα ακολουθείται στην περίπτωση όπου η Επιτροπή επιβάλλει επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας θα πρέπει να αποσαφηνιστεί.

(1) ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1.

(2) ΕΕ L 88 της 24.3.1998, σ. 7.

(3) ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 15.

(4) ΕΕ L 153 της 27.5.1998, σ. 11.

(5) ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

- (10) Απαιτείται περαιτέρω αποσαφήνιση όσον αφορά την αναθεώρηση της σήμανσης, του φύλλου οδηγιών ή της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος· πάντως, οι διαδικασίες που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται σε τροποποιήσεις της σήμανσης ή του φυλλαδίου οδηγιών που δεν αποτελούν συνέπεια μεταβολών της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.
- (11) Για να εξασφαλιστεί η σαφήνεια, ενδείκνυται η αντικατάσταση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 542/95.
- (12) Τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση και της μόνιμης επιτροπής για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Θέμα

1. Ο παρών κανονισμός καθορίζει τη διαδικασία εξέτασης των αιτήσεων τροποποίησης των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας χορηγηθείσας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.
2. Ο παρών κανονισμός ισχύει επίσης για την εξέταση αιτήσεων για τροποποιήσεις των όρων ενός κυρίου αρχείου πλάσματος και ενός κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου, όπως ορίζονται στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Άρθρο 2

Πεδίο εφαρμογής

Ο παρών κανονισμός δεν ισχύει για τις:

- α) επεκτάσεις αδειών κυκλοφορίας που πληρούν τους όρους που ορίζονται στο παράρτημα II του παρόντος κανονισμού·
- β) μεταβιβάσεις μιας άδειας κυκλοφορίας σε νέο κάτοχο·
- γ) μεταβολές του ανώτατου ορίου καταλοίπων όπως ορίζεται στο άρθρο 1 παράγραφος 1 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου (1).

Οι επεκτάσεις που αναφέρονται στο στοιχείο α) του πρώτου εδαφίου θα εξετάζονται σύμφωνα με τη διαδικασία που αναφέρεται στα άρθρα 6 έως 10 και τα άρθρα 28 έως 32 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, αντιστοίχως.

Άρθρο 3

Ορισμοί

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

1. ως «τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας» νοείται μια τροποποίηση του περιεχομένου των εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 6 παράγραφοι 1 και 2 ή το άρθρο 28 παράγραφοι 1 και 2 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 όπως ήταν κατά τη στιγμή της έκδοσης της απόφασης για την άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 10 ή το άρθρο 32 του κανονισμού αυτού ή μετά την έγκριση τυχόν προηγούμενων τροποποιήσεων·
2. ως «ήσσονος σημασίας τροποποίηση» τύπου ΙΑ ή τύπου ΙΒ νοείται μια τροποποίηση που περιλαμβάνεται στο παράρτημα Ι η οποία πληροί τους όρους που ορίζονται εκεί·
3. ως «μείζονος σημασίας τροποποίηση» τύπου ΙΙ νοείται μια τροποποίηση που δεν μπορεί να θεωρηθεί ήσσονος σημασίας τροποποίηση ή επέκταση της άδειας κυκλοφορίας·
4. ως «περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντος χαρακτήρα» νοείται οιαδήποτε προσωρινή μεταβολή των πληροφοριακών στοιχείων που συνοδεύουν το προϊόν η οποία αφορά ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω στοιχεία της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, τις ενδείξεις, την ποσολογία, τις αντενδείξεις, τις προειδοποιήσεις, το σκοπούμενο είδος και τις περιόδους διακοπής της χορήγησης, λόγω νέων πληροφοριών που έχουν σημασία για την ασφαλή χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Άρθρο 4

Διαδικασία κοινοποίησης για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ

1. Όσον αφορά ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου ΙΑ, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (στο εξής «ο κάτοχος») πρέπει να υποβάλει στον Οργανισμό μια κοινοποίηση συνοδευόμενη από:
- α) όλα τα απαραίτητα έγγραφα περιλαμβανομένων αυτών που τροποποιούνται ως αποτέλεσμα της τροποποίησης·
- β) τα σχετικά τέλη που προβλέπονται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95 του Συμβουλίου (2).
2. Μια κοινοποίηση πρέπει να αφορά μόνο μία τροποποίηση τύπου ΙΑ. Όταν πρόκειται να πραγματοποιηθούν πολλές τροποποιήσεις τύπου ΙΑ στους όρους μιας άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να υποβάλλεται ξεχωριστή κοινοποίηση σχετικά με κάθε επιδιωκόμενη τροποποίηση τύπου ΙΑ· κάθε τέτοια κοινοποίηση πρέπει επίσης να περιέχει παραπομπή στις άλλες κοινοποιήσεις.
3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 2, όταν μια τροποποίηση τύπου ΙΑ της άδειας κυκλοφορίας οδηγήσει σε επακόλουθες μεταβολές τύπου ΙΑ, μια ενιαία κοινοποίηση μπορεί να καλύψει όλες αυτές τις επακόλουθες τροποποιήσεις. Η ενιαία τροποποίηση πρέπει να περιέχει περιγραφή της σχέσης μεταξύ αυτών των επακόλουθων τροποποιήσεων τύπου ΙΑ.
4. Όταν μια τροποποίηση απαιτεί επακόλουθη αναθεώρηση της σύνοψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της σήμανσης και του φύλλου οδηγιών, αυτό θεωρείται μέρος της τροποποίησης.

(1) ΕΕ L 224 της 18.8.1990, σ. 1.

(2) ΕΕ L 35 της 15.2.1995, σ. 1.

5. Αν η κοινοποίηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στις παραγράφους 1 έως 4, ο Οργανισμός, εντός δεκατεσσάρων ημερών από την παραλαβή της κοινοποίησης αναγνωρίζει την εγκυρότητα αυτής της κοινοποίησης και πληροφορεί σχετικά τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, κυκλοφορεί τα τροποποιημένα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 3 σημείο 1.

Η Επιτροπή, εφόσον είναι απαραίτητο και με βάση πρόταση του Οργανισμού, επικαιροποιεί κάθε έξι μήνες την άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί δυνάμει του 10 ή του άρθρου 32 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

Η Επιτροπή κοινοποιεί την επικαιροποιημένη άδεια κυκλοφορίας στον κάτοχο.

Το κοινοτικό μητρώο φαρμακευτικών προϊόντων που προβλέπεται στα άρθρα 12 και 34 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 ενημερώνεται καταλλήλως.

Άρθρο 5

Διαδικασία κοινοποίησης για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IB

1. Όσον αφορά τις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου IB, ο κάτοχος πρέπει να υποβάλει στον Οργανισμό κοινοποίηση συνοδευόμενη από:

- α) όλα τα απαραίτητα έγγραφα που αποδεικνύουν ότι πληρούνται οι όροι που ορίζονται στο παράρτημα I για την αιτούμενη τροποποίηση, περιλαμβανομένων όλων των εγγράφων που τροποποιούνται ως αποτέλεσμα της τροποποίησης·
- β) το σχετικό τέλος που προβλέπεται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95.

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

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

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

5. Αν η κοινοποίηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στις παραγράφους 1 έως 4, ο Οργανισμός αναγνωρίζει την παραλαβή μιας έγκυρης κοινοποίησης και κινεί τη διαδικασία που ορίζεται στις παραγράφους 6 έως 11.

6. Εάν, εντός 30 ημερών από την ημερομηνία αναγνώρισης της παραλαβής έγκυρης κοινοποίησης ο Οργανισμός δεν έχει αποστείλει στον κάτοχο τη γνώμη του όπως προβλέπεται στην παράγραφο 8, η αιτούμενη τροποποίηση θα θεωρείται ότι έγινε αποδεκτή.

Ο Οργανισμός πληροφορεί σχετικά τον κάτοχο.

Ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, κυκλοφορεί τα τροποποιημένα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 3 σημείο 1.

7. Η Επιτροπή, εφόσον είναι απαραίτητο και με βάση πρόταση του Οργανισμού, επικαιροποιεί κάθε έξι μήνες την άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί δυνάμει του άρθρου 10 ή του άρθρου 32 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

Η Επιτροπή κοινοποιεί την επικαιροποιημένη άδεια κυκλοφορίας στον κάτοχο.

Το κοινοτικό μητρώο φαρμακευτικών προϊόντων που προβλέπεται στα άρθρα 12 και 34 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 ενημερώνεται καταλλήλως.

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

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

10. Εάν ο κάτοχος δεν τροποποιήσει την κοινοποίηση, η κοινοποίηση θεωρείται ότι έχει απορριφθεί. Ο Οργανισμός πληροφορεί σχετικά τον κάτοχο.

Άρθρο 6

Διαδικασία έγκρισης για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II

1. Όσον αφορά τις μείζονος σημασίας τροποποιήσεις τύπου II, ο κάτοχος υποβάλει στον Οργανισμό μια αίτηση συνοδευόμενη από:

- α) τα σχετικά πληροφοριακά στοιχεία και δικαιολογητικά έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 3 σημείο 1·
- β) τα δικαιολογητικά δεδομένα σχετικά με την αιτούμενη τροποποίηση·
- γ) όλα τα έγγραφα που τροποποιούνται ως αποτέλεσμα της αίτησης·

- δ) μια προσθήκη ή επικαιροποίηση των υφισταμένων εκθέσεων/επισκοπήσεων/συνόψεων των εμπειρογνομόνων για να ληφθεί υπόψη η ζητούμενη τροποποίηση·
- ε) το σχετικό τέλος που προβλέπεται από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 297/95.

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

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

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

5. Αν η κοινοποίηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στις παραγράφους 1 έως 4, ο Οργανισμός αναγνωρίζει την παραλαβή μιας έγκυρης κοινοποίησης και κινεί τη διαδικασία που ορίζεται στις παραγράφους 6 έως 10.

6. Η αρμόδια επιτροπή του Οργανισμού πρέπει να γνωμοδοτήσει εντός 60 ημερών από την έναρξη της διαδικασίας.

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

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

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

7. Εντός των περιόδων που ορίζονται στην παράγραφο 6, η αρμόδια επιτροπή μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο να υποβάλει συμπληρωματικές πληροφορίες εντός προθεσμίας που ορίζεται από την εν λόγω επιτροπή. Η διαδικασία αναστέλλεται μέχρι να υποβληθούν οι συμπληρωματικές πληροφορίες. Στην περίπτωση αυτή, οι περίοδοι που ορίζονται στην παράγραφο 6 μπορούν να παραταθούν για συμπληρωματική χρονική περίοδο που θα καθοριστεί από την εν λόγω επιτροπή.

8. Όταν γνωμοδοτήσει η αρμόδια επιτροπή, ο Οργανισμός πληροφορεί αμέσως τον κάτοχο και την Επιτροπή και αποστέλλει στην Επιτροπή, κατά περίπτωση, τις τροποποιήσεις που πρέπει να εισαχθούν στους όρους της άδειας κυκλοφορίας συνοδευόμενες από τα έγγραφα που ορίζονται στα άρθρα 9 παράγραφος 3 και 31 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

9. Στη γνώμη που εξέδωσε η αρμόδια επιτροπή εφαρμόζονται τα άρθρα 9 παράγραφοι 1 και 2 ή το άρθρο 31 παράγραφοι 1 και 2 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 309/93.

10. Η Επιτροπή, εφόσον είναι απαραίτητο και με βάση πρόταση του Οργανισμού, τροποποιεί την άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί δυνάμει του άρθρου 10 ή του άρθρου 32 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

Οι αποφάσεις οι σχετικές με τροποποιήσεις που αφορούν ζητήματα ασφαλείας εφαρμόζονται εντός καθορισμένου χρονικού πλαισίου όπως συμφωνείται μεταξύ της Επιτροπής και του κατόχου.

Η Επιτροπή κοινοποιεί την τροποποιημένη άδεια κυκλοφορίας στον κάτοχο.

11. Το κοινοτικό μητρώο φαρμακευτικών προϊόντων που προβλέπεται στα άρθρα 12 και 34 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 ενημερώνεται καταλλήλως.

Άρθρο 7

Εμβόλια ανθρώπινης γρίπης

1. Όσον αφορά τις τροποποιήσεις των όρων των αδειών κυκλοφορίας εμβολίων ανθρώπινης γρίπης, ισχύει η διαδικασία που ορίζεται στις παραγράφους 2 έως 6.

2. Εντός 45 ημερών από την ημερομηνία παραλαβής έγκυρης αίτησης, ο Οργανισμός γνωμοδοτεί σχετικά με τα έγγραφα ποιότητας που αναφέρονται στην ενότητα 3 του παραρτήματος I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ με βάση έκθεση αξιολόγησης.

3. Εντός της περιόδου που ορίζεται στην παράγραφο 2, ο Οργανισμός μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο να υποβάλει συμπληρωματικές πληροφορίες.

4. Ο Οργανισμός διαβιβάζει αμέσως τη γνώμη του στην Επιτροπή.

Η Επιτροπή εκδίδει απόφαση που επικαιροποιεί την άδεια κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί δυνάμει του άρθρου 10 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

Η απόφαση αυτή εφαρμόζεται υπό τον όρο ότι θα είναι ευνοϊκή η τελική γνώμη του Οργανισμού που προβλέπεται στην παράγραφο 5.

Η Επιτροπή κοινοποιεί την επικαιροποιημένη άδεια κυκλοφορίας στον κάτοχο.

5. Τα κλινικά δεδομένα και, κατά περίπτωση, τα δεδομένα τα σχετικά με τη σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος, διαβιβάζονται από τον κάτοχο στον Οργανισμό το αργότερο δώδεκα ημέρες από τη λήξη της προθεσμίας που ορίζεται στην παράγραφο 1.

Ο Οργανισμός αξιολογεί τα δεδομένα αυτά και εκδίδει την τελική του γνωμοδότηση εντός δέκα ημερών από την παραλαβή των δεδομένων που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο. Ο Οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη του στην Επιτροπή και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας εντός των τριών επομένων ημερών.

6. Το κοινοτικό μητρώο φαρμακευτικών προϊόντων που προβλέπεται στο άρθρο 12 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 ενημερώνεται καταλλήλως.

Άρθρο 8

Πανδημική κατάσταση όσον αφορά ανθρώπινες ασθένειες

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

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

Άρθρο 9

Επείγοντες περιορισμοί ασφαλείας

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

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

Βρυξέλλες, 3 Ιουνίου 2003.

Ο επείγων περιορισμός ασφαλείας εφαρμόζεται εντός συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου, όπως θα συμφωνηθεί με τον Οργανισμό.

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

2. Όταν η Επιτροπή επιβάλλει επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας στον κάτοχο, ο κάτοχος υποχρεούται να υποβάλει αίτηση για τροποποίηση που θα λαμβάνει υπόψη τους περιορισμούς ασφαλείας που επέβαλε η Επιτροπή.

Ο επείγων περιορισμός ασφαλείας εφαρμόζεται εντός συγκεκριμένου χρονικού πλαισίου, όπως θα συμφωνηθεί με τον Οργανισμό.

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

Το πρώτο και το δεύτερο εδάφιο εφαρμόζονται υπό την επιφύλαξη των άρθρων 18 και 40 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

Άρθρο 10

Κατάργηση

Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 542/95 καταργείται.

Οι παραπομπές στον καταργηθέντα κανονισμό θεωρούνται παραπομπές στον παρόντα κανονισμό.

Άρθρο 11

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

Εφαρμόζεται από την 1η Οκτωβρίου 2003. Εν τούτοις, όσον αφορά την εξέταση αιτήσεων για τροποποιήσεις των όρων κυρίων αρχείων πλάσματος και κυρίων αρχείων αντιγόνου εμβολίων, ο παρών κανονισμός θα ισχύει από την ημερομηνία έναρξης της ισχύος της οδηγίας της Επιτροπής για την τροποποίηση του παραρτήματος I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Για την Επιτροπή

Erkki LIKANEN

Μέλος της Επιτροπής

(1) ΕΕ L 268 της 3.10.1998, σ. 1.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

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

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

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

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

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

Ως αποτέλεσμα, τα ακόλουθα θα θεωρούνται βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα: ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα και φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από ανθρώπινο αίμα και ανθρώπινο πλάσμα όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 4 και 10 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, αντιστοίχως· ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ· φαρμακευτικά προϊόντα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του μέρους Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93· προηγμένα θεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως ορίζονται στο μέρος ΙV του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Μια μεταβολή της διαδικασίας παραγωγής ενός μη πρωτεϊνούχου συστατικού λόγω της μεταγενέστερης εισαγωγής ενός βιοτεχνολογικού σταδίου μπορεί να πραγματοποιηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις των τροποποιήσεων τύπου Ι αριθ. 15 ή αριθ. 21 κατά περίπτωση. Αυτή η συγκεκριμένη τροποποίηση εφαρμόζεται με την επιφύλαξη των άλλων τροποποιήσεων που παρατίθενται στο παρόν παράρτημα και οι οποίες μπορούν να εφαρμοστούν στο συγκεκριμένο πλαίσιο. Η εισαγωγή ενός πρωτεϊνούχου συστατικού που παράγεται με μια βιοτεχνολογική διεργασία που παρατίθεται στο μέρος Α του παραρτήματος του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 σε ένα φαρμακευτικό προϊόν εμπίπτει στο πεδίο εφαρμογής του εν λόγω κανονισμού. Επιβάλλεται η συμμόρφωση με την κοινοτική νομοθεσία που ισχύει για συγκεκριμένες ομάδες προϊόντων⁽¹⁾.

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

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

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

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

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

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

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

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

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
16.	Υποβολή νέου ή επικαιροποιημένου πιστοποιητικού καταλληλότητας ΜΣΕ της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας για μια δραστική ουσία ή αρχικό υλικό/αντιδραστήριο/ενδιάμεση ουσία στη διαδικασία παρασκευής της δραστικής ουσίας για έναν εγκεκριμένο σήμερα παρασκευαστή και μια εγκεκριμένη σήμερα διεργασία παρασκευής	
α)	Ουσία σε κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ζωικό είδος ευπαθές σε ΜΣΕ	Όροι: Κανένας IB
β)	Άλλες ουσίες	Όροι: Κανένας IA
17.	Μεταβολή που αφορά:	
α)	Την περίοδο επαναληπτικής δοκιμής της δραστικής ουσίας	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω) IB
β)	Τους όρους αποθήκευσης της δραστικής ουσίας	Όροι: 1, 2 IB
	Όροι: 1. Έχουν εκπονηθεί μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με το σήμερα εγκεκριμένο πρωτόκολλο. Οι μελέτες πρέπει να δείχνουν ότι εξακολουθούν να πληρούνται οι συμφωνηθείσες σχετικές προδιαγραφές. 2. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκτων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή ή λόγω ανησυχιών σχετικά με τη σταθερότητα. 3. Η δραστική ουσία δεν είναι βιολογική ουσία.	
18.	Αντικατάσταση εκδόχου με συγκρίσιμο έκδοχο	IB
	Όροι: 1. Ίδια λειτουργικά χαρακτηριστικά του εκδόχου. 2. Τα χαρακτηριστικά διάλυσης του νέου προϊόντος καθορισμένα σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους είναι συγκρίσιμα με τα παλαιά (δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τη συγκρισιμότητα, βλέπε καθοδηγητικό σημείωμα για τη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιοϊσοδυναμία, παράρτημα II· οι αρχές που περιέχονται σε αυτό το καθοδηγητικό σημείωμα για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπου ισχύει αυτό). Για τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα όπου η δοκιμή διάλυσης μπορεί να μην είναι εφικτή, ο χρόνος αποσύνθεσης του νέου προϊόντος είναι συγκρίσιμος με το παλαιό. 3. Κανένα τυχόν νέο έκδοχο δεν περιλαμβάνει τη χρήση υλικών ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης για τα οποία απαιτείται αξιολόγηση των δεδομένων ασφαλείας από τους ιούς. Για τα έκδοχα σε ένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για χρήση σε ένα ζωικό είδος ευπαθές σε ΜΣΕ, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση κινδύνου από την αρμόδια αρχή. 4. Δεν αφορά φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει βιολογική δραστική ουσία. 5. Έχουν αρχίσει μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές, σε δύο τουλάχιστον παρτίδες πιλοτικού μεγέθους ή βιομηχανικού μεγέθους και ικανοποιητικά δεδομένα σταθερότητας τουλάχιστον τριών μηνών είναι στη διάθεση του αιτούντος και διαβεβαιώνεται ότι οι μελέτες αυτές θα οριστικοποιηθούν. Τα στοιχεία θα παρασχεθούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές εάν εξωτερικές προδιαγραφές ή ενδεχομένως προδιαγραφές εξωτερικού στο τέλος της εγκεκριμένης ζωής του προϊόντος στο ράφι (με την προτεινόμενη δράση).	
19.	Μεταβολή της προδιαγραφής εκδόχου	
α)	Επιβολή αυστηρότερων ορίων προδιαγραφών	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω) IA
		Όροι: 2, 3 IB
β)	Προσθήκη νέας παραμέτρου δοκιμών στην προδιαγραφή	Όροι: 2, 4, 5 IB

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

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

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

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

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

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

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

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται		Τύπος
40. Η μεταβολή των διαστάσεων των δισκίων, κάψουλων, των υποθέτων και των πεσσών χωρίς μεταβολή της ποιοτικής ή ποσοτικής σύστασης και της μέσης μάζας		
α) Φαρμακευτικές μορφές ανθεκτικές στο στομαχικό υγρό, τροποποιημένες ή παρατεταμένης απορρόφησης και εγχάρακτα δισκία	Όροι: 1, 2 (βλέπε κατωτέρω)	IB
β) Όλα τα άλλα δισκία, κάψουλες, υπόθετα και πεσσοί	Όροι: 1, 2	IA
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Τα χαρακτηριστικά διάλυσης του αναμορφωμένου προϊόντος είναι συγκρίσιμα με τα παλαιά. Για τα φυτικά φαρμακευτικά προϊόντα, στα οποία η δοκιμή διάλυσης ενδέχεται να μην είναι εφικτή, ο χρόνος αποσύνθεσης του νέου προϊόντος σε σύγκριση με τον παλαιό. 2. Οι προδιαγραφές κυκλοφορίας και διάρκειας διατήρησης του προϊόντος παραμένουν αμετάβλητες (εκτός από τις διαστάσεις). 		
41. Μεταβολή του μεγέθους της συσκευασίας του τελικού προϊόντος		
α) Μεταβολή του αριθμού μονάδων (π.χ. δισκία, αμπούλες κ.λπ.) σε μια συσκευασία		
1. Μεταβολή εντός του φάσματος των εγκεκριμένων σήμερα μεγεθών συσκευασίας	Όροι: 1, 2 (βλέπε κατωτέρω)	IA
2. Μεταβολή εκτός του φάσματος των εγκεκριμένων σήμερα μεγεθών συσκευασίας	Όροι: 1, 2	IB
β) Μεταβολή του λόγου βάρους πλήρωσης/όγκου πλήρωσης μη παρεντερικών προϊόντων πολλαπλών δόσεων	Όροι: 1, 2	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Το νέο μέγεθος συσκευασίας θα πρέπει να είναι συνεπές με την ποσολογία και τη διάρκεια της αγωγής όπως έχει εγκριθεί στη σύνοψη χαρακτηριστικών του προϊόντος. 2. Το πρωτεύον υλικό συσκευασίας παραμένει το ίδιο. 		
42. Μεταβολή:		
α) Της διάρκειας διατήρησης του τελικού προϊόντος		
1. Στη συσκευασία προς πώληση	Όροι: 1, 2, 3 (βλέπε κατωτέρω)	IB
2. Μετά το πρώτο άνοιγμα	Όροι: 1, 2	IB
3. Μετά την αραιώση ή την ανασύσταση	Όροι: 1, 2	IB
β) Των συνθηκών αποθήκευσης του τελικού προϊόντος ή του αραιωμένου/ανασυσταθέντος προϊόντος	Όροι: 1, 2, 4	IB
<p>Όροι:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Έχουν εκπονηθεί μελέτες σταθερότητας σύμφωνα με το σήμερα εγκεκριμένο πρωτόκολλο. Οι μελέτες πρέπει να δείχνουν ότι εξακολουθούν να πληρούνται οι συμφωνηθείσες σχετικές προδιαγραφές. 2. Η μεταβολή δεν πρέπει να είναι αποτέλεσμα απροσδόκτων γεγονότων που εμφανίζονται κατά την παραγωγή ή λόγω ανησυχιών σχετικά με τη σταθερότητα. 3. Η διάρκεια διατήρησης δεν υπερβαίνει τα πέντε έτη. 4. Το προϊόν δεν είναι βιολογικό φαρμακαυτικό προϊόν. 		

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

Τίτλος της τροποποίησης/όροι που πρέπει να πληρούνται	Τύπος
<p>46. Μεταβολή της σύνοψης χαρακτηριστικών του προϊόντος, της σήμανσης και του φύλλου οδηγιών ως συνέπεια τελικής γνώμης στο πλαίσιο διαδικασίας παραπομπής σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή τα άρθρα 35 και 36 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ</p> <p>Όροι: Η τροποποίηση αφορά μόνο την εισαγωγή μεταβολών στη σύνοψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, τη σήμανση και το φύλλο οδηγιών για να ληφθεί υπόψη μια επιστημονική γνώμη εκδοθείσα στο πλαίσιο παραπομπής σύμφωνα με τα άρθρα 31 και 32 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ή τα άρθρα 35 και 36 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ.</p>	IB
<p>47. Κατάργηση:</p> <p>α) Μίας φαρμακευτικής μορφής</p> <p>β) Μίας περιεκτικότητας</p> <p>γ) Ενός μεγέθους(ών) συσκευασίας</p>	IA IA IA
<p>Όροι: Τα υπόλοιπα στοιχεία παρουσίασης του προϊόντος πρέπει να επαρκούν για τις οδηγίες δοσολογίας και τη διάρκεια της αγωγής όπως αναφέρονται στη σύνοψη χαρακτηριστικών του προϊόντος.</p>	

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

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

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

Η Κοινότητα θα πρέπει να χορηγήσει επέκταση ή τροποποίηση της υφιστάμενης άδειας κυκλοφορίας.

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

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

Μεταβολές που απαιτούν αίτηση επέκτασης

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

μεταβολή ή προσθήκη των σκοπούμενων ειδών.

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