

KOMISSION ASETUS (EY) N:o 1085/2003,**annettu 3 päivänä kesäkuuta 2003,****neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 soveltamisalaan kuuluvien ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutosten tutkimisesta****(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)**

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta 22 päivänä heinäkuuta 1993 annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 ⁽¹⁾, sellaisena kuin se on muutettuna komission asetuksella (EY) N:o 649/98 ⁽²⁾, ja erityisesti sen 15 artiklan 4 kohdan ja 37 artiklan 4 kohdan,

sekä katsoo seuraavaa:

(1) Kun otetaan huomioon käytännön kokemukset neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 soveltamisalaan kuuluvan, markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutosten tutkimista koskevan 10 päivänä maaliskuuta 1995 annetun komission asetuksen (EY) N:o 542/95 ⁽³⁾, sellaisena kuin se on muutettuna asetuksella (EY) N:o 1069/98 ⁽⁴⁾, soveltamisesta, on aiheellista yksinkertaistaa markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutoksia koskevaa menettelyä.

(2) Koska ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY ⁽⁵⁾ liite I on mukautettu tekniikan kehitykseen, tähän asetukseen on aiheellista sisällyttää plasmaperäisten valmisteiden perusdokumentaation ja rokoteantigeenien perusdokumentaation muutoksiin sovellettavat säännökset.

(3) Joitain asetuksessa (EY) N:o 542/95 säädetyistä menettelyistä olisi sen vuoksi mukautettava noudattaen kuitenkin yleisiä periaatteita, joihin kyseiset menettelyt perustuvat.

(4) On aiheellista säätää yksinkertaistetusta ja nopeasta ilmoitusmenettelystä ilman Euroopan lääkearviointiviraston (jäljempänä "virasto") etukäteisarviointia tiettyjen pienten muutosten toteuttamiseksi, jotka eivät vaikuta valmisteen hyväksytyyn laatuun, turvallisuuteen tai tehoon. Kuitenkin muiden pienen muutoksen tyyppien osalta olisi edelleen edellytettävä viraston suorittamaa toimitettujen asiakirjojen arviointia.

(5) Erilaiset pienen muutoksen tyypit olisi luokiteltava noudatettavan menettelyn määrittämiseksi. On erityisesti tarpeen antaa täsmällinen määritelmä pienen muutoksen tyyppille, jonka osalta etukäteisarviointia ei tarvita.

(6) On tarpeen selkiyttää markkinoille saattamista koskevan luvan "laajennusta" koskevaa määritelmää, vaikka edelleen olisi oltava mahdollista jättää erillinen, täydellinen hakemus markkinoille saattamista koskevaksi luvaksi lääkkeelle, joka on jo saanut luvan mutta jolla on toinen nimi ja valmisteyhteenveto.

(7) On aiheellista antaa virastolle mahdollisuus lyhentää arviointiaikaa kiireellisissä tapauksissa tai pidentää arviointiaikaa, jos kyseessä on huomattava muutos, johon liittyy merkittäviä muutoksia.

(8) On tarpeen yksinkertaistaa hallinnollisia menettelyjä niiden pienten muutosten osalta, jotka liittyvät markkinoille saattamista koskevien lupien ajantasaistamiseen, antamalla komissiolle mahdollisuus koota nämä ajantasaistukset kuuden kuukauden välein yhteen päätökseen.

(1) EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1.

(2) EYVL L 88, 24.3.1998, s. 7.

(3) EYVL L 55, 11.3.1995, s. 15.

(4) EYVL L 153, 27.5.1998, s. 11.

(5) EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.

(9) Olisi selvennettävä aikataulua menettelylle, jota on noudatettava silloin, kun komissio ottaa käyttöön kiireellisiä turvallisuusrajoituksia.

- (10) Olisi selvennettävä entisestään myyntipäällyserkintöjen, pakkausselosteen ja valmisteyhteenvedon tarkistusta. Tässä asetuksessa säädettyjä menettelyjä ei kuitenkaan pitäisi soveltaa myyntipäällyserkintöjen tai pakkausselosteen muutoksiin, jotka eivät ole seurausta valmisteyhteenvedon muutoksista.
- (11) Selvyyden vuoksi on aiheellista korvata asetus (EY) N:o 542/95.
- (12) Tässä asetuksessa säädetty toimenpiteet ovat ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän pysyvän komitean sekä pysyvän eläinlääkekomitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN ASETUKSEN:

1 artikla

Aihe

1. Tässä asetuksessa säädetään asetuksen (ETY) N:o 2309/93 mukaisesti myönnettyjen markkinoille saattamista koskevien lupien ehtojen muutoksia koskevien hakemusten tutkimiseen tarkoitettua menettelyä.

2. Tätä asetusta sovelletaan myös plasmaperäisten valmisteiden perusdokumentaation ja rokoteantigeenien perusdokumentaation ehtojen muutoksia koskevien hakemusten tutkimiseen, sellaisina kuin ne on määritelty direktiivin 2001/83/EY liitteessä I.

2 artikla

Soveltamisala

Tätä asetusta ei sovelleta:

- markkinoille saattamista koskevien lupien laajennuksiin, jotka täyttävät tämän asetuksen liitteessä II asetetut ehdot;
- markkinoille saattamista koskevan luvan siirtämiseen uudelle haltijalle;
- muutoksiin jäämän enimmäismäärässä, sellaisena kuin se on määritelty neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90⁽¹⁾ 1 artiklan 1 kohdan b alakohdassa.

Ensimmäisen kohdan a alakohdassa tarkoitettu laajennus arvioidaan ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden osalta asetuksen (ETY) N:o 2309/93 6–10 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti ja eläinlääkkeiden osalta saman asetuksen 28–32 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti.

3 artikla

Määritelmät

Tässä asetuksessa tarkoitetaan:

- ”markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutoksella” muutosta asetuksen (ETY) N:o 2309/93 6 artiklan 1 ja 2 kohdassa tai 28 artiklan 1 ja 2 kohdassa tarkoitettujen asiakirjojen sisältöön, sellaisina kuin ne olivat markkinoille saattamista koskevasta luvasta mainitun asetuksen 10 artiklan tai 32 artiklan mukaisesti tehdyn päätöksen tekohetkellä tai mahdollisten aiempien muutosten hyväksynnän jälkeen;
- tyypin IA tai IB ”pienellä muutoksella” muutosta, joka on luettu liitteessä I ja joka täyttää siinä asetetut ehdot;
- tyypin II ”huomattavalla muutoksella” muutosta, jota ei voida pitää pienenä muutoksena tai markkinoille saattamista koskevan luvan laajenuksena;
- ”kiireellisellä turvallisuusrajoituksella” valmistetietoihin tehtävää väliaikaista muutosta, joka koskee erityisesti yhtä tai useampaa seuraavista osista valmisteyhteenvedossa – käyttöaiheet, annostus, vasta-aiheet, varoitukset, kohde-eläinlajit ja varoajat – ja joka tehdään lääkkeen turvallisen käytön kannalta merkityksellisten uusien tietojen johdosta.

4 artikla

Ilmoitusmenettely tyypin IA pienissä muutoksissa

- Tyypin IA pienten muutosten osalta markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan (jäljempänä ”haltija”) on toimitettava virastolle ilmoitus, jonka liitteenä ovat:
 - kaikki tarpeelliset asiakirjat, muutoksen seurauksena muutetut asiakirjat mukaan luettuina;
 - neuvoston asetuksessa (EY) N:o 297/95⁽²⁾ säädetty asiaankuuluva maksu.
- Ilmoitus saa koskea ainoastaan yhtä tyypin IA muutosta. Kun useita tyypin IA muutoksia on tarkoitus tehdä yhden markkinoille saattamista koskevan luvan ehtoihin, kustakin haettavasta tyypin IA muutoksesta on jätettävä erillinen ilmoitus; jokaisen näistä ilmoituksista on myös sisällettävä viittaus muihin ilmoituksiin.
- Poikkeuksena 2 kohtaan, kun markkinoille saattamista koskevaan lupaan tehtävä tyypin IA muutos johtaa johdonmukaisesti tyypin IA muutoksiin, yksi ilmoitus voi kattaa kaikki tällaiset johdonmukaiset muutokset. Tässä yhdessä ilmoituksessa on oltava kuvaus näiden tyypin IA johdonmukaisten muutosten välisestä suhteesta.
- Kun muutos edellyttää valmisteyhteenvedon, myyntipäällyserkintöjen ja pakkausselosteen johdonmukaista tarkistusta, tätä pidetään osana muutosta.

⁽¹⁾ EYVL L 224, 18.8.1990, s. 1.

⁽²⁾ EYVL L 35, 15.2.1995, s. 1.

5. Jos ilmoitus täyttää edellä 1–4 kohdassa asetetut vaatimukset, viraston on 14 päivän kuluessa ilmoituksen vastaanotamisesta todettava sen asianmukaisuus ja ilmoitettava siitä haltijalle.

Viraston on tarvittaessa levitettävä 3 artiklan ensimmäisessä kohdassa tarkoitettua muutettua asiakirjaa.

Komissio ajantasaistaa tarvittaessa ja viraston laatiman ehdotuksen perusteella joka kuudes kuukausi markkinoille saattamista koskevat luvat, jotka on myönnetty asetuksen (ETY) N:o 2309/93 10 artiklan tai 32 artiklan nojalla.

Komissio ilmoittaa ajantasaistetusta markkinoille saattamista koskevasta luvasta haltijalle.

Asetuksen (ETY) N:o 2309/93 12 ja 34 artiklassa tarkoitettu yhteisön lääkerokasteri ajantasaistetaan tarvittaessa.

5 artikla

Ilmoitusmenettely tyyppin IB pienissä muutoksissa

1. Tyyppin IB pienten muutosten osalta haltijan on toimitettava virastolle ilmoitus, jonka liitteenä ovat:

- a) kaikki tarpeelliset asiakirjat, jotka osoittavat, että liitteessä I vahvistetut ehdot haettavalle muutokselle täyttyvät, mukaan luettuina kaikki hakemuksen seurauksena muutettua asiakirjat;
- b) asetuksessa (EY) N:o 297/95 säädetty asiaankuuluva maksu.

2. Ilmoitus saa koskea ainoastaan yhtä tyyppin IB muutosta. Kun useita tyyppin IB muutoksia on tarkoitus tehdä yhteen markkinoille saattamista koskevaan lupaan, kustakin haettavasta tyyppin IB muutoksesta on jätettävä erillinen ilmoitus; jokaisen näistä ilmoituksista on myös sisällettävä viittaus muihin ilmoituksiin.

3. Poikkeuksena 2 kohtaan, kun markkinoille saattamista koskevaan lupaan tehtävä tyyppin IB muutos johtaa johdonmukaisiin tyyppin IA tai tyyppin IB muutoksiin, yksi tyyppin IB ilmoitus voi kattaa kaikki tällaiset johdonmukaiset muutokset. Tässä yhdessä hakemuksessa on oltava kuvaus näiden tyyppin I johdonmukaisten muutosten välisestä suhteesta.

4. Kun muutos edellyttää valmisteyhteenvetä, myyntipäällysmarkkintöjen ja pakkauselosteen johdonmukaista tarkistusta, tätä pidetään osana muutosta.

5. Jos ilmoitus täyttää edellä 1–4 kohdassa asetetut vaatimukset, viraston on annettava vastaanottoilmoitus asianmukaisesta ilmoituksesta ja aloitettava 6–11 kohdassa säädetty menettely.

6. Jos virasto ei ole 30 päivän kuluessa asianmukaisesta ilmoituksesta annetun vastaanottoilmoituksen antamisesta lähettänyt haltijalle 8 kohdassa säädettyä lausuntoaan, haettu muutos katsotaan hyväksytyksi.

Virasto ilmoittaa tästä haltijalle.

Viraston on tarvittaessa levitettävä 3 artiklan ensimmäisessä kohdassa tarkoitettua muutettua asiakirjaa.

7. Komissio ajantasaistaa tarvittaessa ja viraston laatiman ehdotuksen perusteella joka kuudes kuukausi markkinoille saattamista koskevat luvat, jotka on myönnetty asetuksen (ETY) N:o 2309/93 10 artiklan tai 32 artiklan nojalla.

Komissio ilmoittaa ajantasaistetusta markkinoille saattamista koskevasta luvasta haltijalle.

Asetuksen (ETY) N:o 2309/93 12 ja 34 artiklassa tarkoitettu yhteisön lääkerokasteri ajantasaistetaan tarvittaessa.

8. Kun virasto katsoo, että ilmoitusta ei voida hyväksyä, sen on ilmoitettava siitä ilmoituksen jättäneelle haltijalle 6 kohdassa tarkoitettua määräajan kuluessa esittäen lausuntonsa perustelut.

9. Haltija voi 30 päivän kuluessa 8 kohdassa tarkoitettua lausunnon vastaanottamisesta muuttaa ilmoitustaan ottaakseen asianmukaisesti huomioon lausunnossa esitetyt perustelut. Siinä tapauksessa 6 ja 7 kohdan säännöksiä sovelletaan muutettuun ilmoitukseen.

10. Jos haltija ei muuta ilmoitusta, ilmoitus katsotaan hylätyksi. Virasto ilmoittaa tästä haltijalle.

6 artikla

Hyväksymismenettely tyyppin II huomattavissa muutoksissa

1. Tyyppin II huomattavien muutosten osalta haltijan on toimitettava virastolle hakemus, jonka liitteenä ovat:

- a) asiaankuuluvat tiedot ja hakemusta tukevat, 3 artiklan ensimmäisessä kohdassa tarkoitettua asiakirjat;
- b) haettuun muutokseen liittyvät lisätiedot;
- c) kaikki hakemuksen johdosta muutettua asiakirjat;

- d) lisäys tai päivitys nykyisiin asiantuntijalausuntoihin/katsauksiin/yhteenvetoihin haetun muutoksen huomioon ottamiseksi;
- e) asetuksessa (EY) N:o 297/95 säädetty asiaankuuluva maksu.

2. Hakemus saa koskea ainoastaan yhtä tyyppin II muutosta. Kun useita tyyppin II muutoksia on tarkoitus tehdä yhteen markkinoille saattamista koskevaan lupaan, kustakin haettavasta muutoksesta on jätettävä erillinen hakemus; jokaisen näistä hakemuksista on myös sisällettävä viittaus muihin hakemuksiin.

3. Poikkeuksena 2 kohtaan, kun tyyppin II muutos johtaa johdonmukaisiin muutoksiin, yksi hakemus voi kattaa kaikki tällaiset johdonmukaiset muutokset. Tässä yhdessä hakemuksessa on oltava kuvaus näiden johdonmukaisten muutosten välisestä suhteesta.

4. Kun muutos edellyttää valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen johdonmukaista tarkistusta, tätä pidetään osana muutosta.

5. Jos hakemus täyttää edellä 1–4 kohdassa asetetut vaatimukset, viraston on annettava vastaanottoilmoitus asianmukaisesta hakemuksesta ja aloitettava 6–10 kohdassa säädetty menettely.

6. Viraston toimivaltaisen komitean on annettava lausuntonsa 60 päivän kuluessa menettelyn aloittamisesta.

Tätä määräaikaa voidaan lyhentää asian kiireellisyyden mukaan erityisesti turvallisuutta koskevien seikkojen kannalta.

Tätä määräaikaa voidaan pidentää 90 päivään niiden muutosten osalta, jotka koskevat mukautuksia tai lisäyksiä hoidollisiin käyttöaiheisiin.

Tätä määräaikaa pidennetään 90 päivään niiden muutosten osalta, jotka koskevat muutosta tai lisäystä muuhun kuin elintarvikkeiden tuotantoon tarkoitettuun kohde-eläinlajiin.

7. Edellä 6 kohdassa säädettyjen määräaikojen kuluessa toimivaltainen komitea voi lähettää haltijalle pyynnön lisätietojen toimittamisesta komitean asettamassa määräajassa. Menettely keskeytetään siihen asti, kunnes pyydetty lisätiedot on toimitettu. Tässä tapauksessa 6 kohdassa säädettyjä määräaikoja voidaan pidentää lisäajalla, jonka kyseinen komitea määrittää.

8. Kun toimivaltainen komitea antaa lausunnon, viraston on ilmoitettava siitä viipymättä haltijalle ja komissiolle ja lähetettävä tarvittaessa komissiolle markkinoille saattamista koskevan luvan ehtoihin tehtävät muutokset sekä asetuksen (ETY) N:o 2309/93 9 artiklan 3 kohdassa ja 31 artiklan 3 kohdassa tarkoitetut asiakirjat.

9. Asetuksen (ETY) N:o 2309/93 9 artiklan 1 ja 2 kohtaa tai 31 artiklan 1 ja 2 kohtaa sovelletaan toimivaltaisen komitean antamaan lausuntoon.

10. Komissio muuttaa tarvittaessa ja viraston laatiman ehdotuksen perusteella markkinoille saattamista koskevaa lupaa, joka on myönnetty asetuksen (ETY) N:o 2309/93 10 artiklan tai 32 artiklan nojalla.

Turvallisuutta koskeviin seikkoihin liittyviä muutoksia koskevat päätökset on pantava täytäntöön aikataulussa, josta sovietaan komission ja haltijan välillä.

Komissio ilmoittaa muutetusta markkinoille saattamista koskevasta luvasta haltijalle.

11. Asetuksen (ETY) N:o 2309/93 12 ja 34 artiklassa tarkoitettu yhteisön lääkekisteri ajantasaistetaan tarvittaessa.

7 artikla

Ihmisen influenssarokotteet

1. Ihmisen influenssarokotteita koskevien markkinoille saattamista koskevien lupien ehtoihin tehtäviin muutoksiin sovelletaan 2–6 kohdassa säädettyä menettelyä.

2. Viraston on 45 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen vastaanottamisesta annettava lausuntonsa direktiivin 2001/83/EY liitteessä I olevassa 3 osassa tarkoitetuista laatuja koskevista asiakirjoista arviointikertomuksen perusteella.

3. Virasto voi 2 kohdassa säädettyssä määräajassa pyytää haltijaa toimittamaan lisätietoja.

4. Viraston on viipymättä toimitettava lausuntonsa komissiolle.

Komissio tekee päätöksen asetuksen (ETY) N:o 2309/93 10 artiklan nojalla myönnetyn markkinoille saattamista koskevan luvan ajantasaistamisesta.

Tämä päätös pannaan täytäntöön sillä edellytyksellä, että 5 kohdassa säädetty viraston lopullinen lausunto on myönnetty.

Komissio ilmoittaa ajantasaistetusta markkinoille saattamista koskevasta luvasta haltijalle.

5. Haltijan on toimitettava lääkevalmistetta koskevat kliiniset tiedot ja tarvittaessa sen säilyvyyttä koskevat tiedot virastolle viimeistään 12 päivää 1 kohdassa säädetyn määräajan päättymisen jälkeen.

Viraston on arvioitava nämä tiedot ja annettava lopullinen lausuntonsa 10 päivän kuluessa ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen tietojen vastaanottamisesta. Viraston on toimitettava lopullinen lausunto komissiolle ja markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle kolmen seuraavan päivän kuluessa.

6. Asetuksen (ETY) N:o 2309/93 12 artiklassa tarkoitettu yhteisön lääkerekisteri ajantasaistetaan tarvittaessa.

8 artikla

Ihmisen sairauksiin liittyvä pandemiatilanne

Komissio voi Maailman terveysjärjestön tai yhteisön Euroopan parlamentin ja neuvoston päätöksen 2119/98/EY⁽¹⁾ puitteissa asianmukaisesti tunnustamissa ihmisen influenssavirukseen liittyvissä pandemiaolosuhteissa katsoa poikkeuksellisesti ja väliaikaisesti ihmisen influenssarokotteiden markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutoksen hyväksytyksi, kun hakemus on vastaanotettu, vaikka 7 artiklassa säädettyä menettelyä ei ole saatettu päätökseen. Kliinistä turvallisuutta ja kliinistä tehoa koskevat täydelliset tiedot voidaan kuitenkin toimittaa tämän menettelyn aikana.

Kun kyseessä on muuhun ihmisen sairauteen kuin ihmisen influenssavirukseen liittyvä pandemiatilanne, edellä olevaa ensimmäistä kohtaa ja 7 artiklaa voidaan soveltaa soveltuvin osin.

9 artikla

Kiireelliset turvallisuusrajoitukset

1. Jos haltija ottaa käyttöön ihmisten tai eläinten terveydelle aiheutuvaan riskiin liittyviä kiireellisiä turvallisuusrajoituksia, haltijan on viipymättä ilmoitettava siitä virastolle. Jos virasto ei ole esittänyt vastalauseita 24 tunnin kuluessa kyseisen tiedon vastaanottamisesta, kiireelliset turvallisuusrajoitukset katsotaan hyväksytyiksi.

Tämä asetus on kaikilta osiltaan velvoittava, ja sitä sovelletaan sellaisenaan kaikissa jäsenvaltioissa.

Tehty Brysselissä 3 päivänä kesäkuuta 2003.

Komission puolesta

Erkki LIKANEN

Komission jäsen

Kiireelliset turvallisuusrajoitukset pannaan täytäntöön aikataulussa, josta sovitaan viraston kanssa.

Kiireellistä turvallisuusrajoitusta vastaava muutoshakemus on jätettävä 6 artiklassa vahvistetun menettelyn soveltamiseksi virastolle välittömästi ja joka tapauksessa 15 päivän kuluessa siitä, kun kyseinen kiireellinen turvallisuusrajoitus on pantu alulle.

2. Kun komissio ottaa käyttöön kiireellisiä turvallisuusrajoituksia, jotka kohdistuvat haltijaan, haltijan on jätettävä muutoshakemus, jossa otetaan huomioon komission asettamat turvallisuusrajoitukset.

Kiireelliset turvallisuusrajoitukset pannaan täytäntöön aikataulussa, josta sovitaan viraston kanssa.

Edellä 6 artiklassa säädettyjen menettelyjen soveltamiseksi on kiireellisiä turvallisuusrajoituksia vastaava muutoshakemus, muutoksen tueksi esitettävät soveltuvat asiakirjat mukaan luettuina, jätettävä virastolle viipymättä ja joka tapauksessa 15 päivän kuluessa kiireellisen turvallisuusrajoituksen alulle panemisesta.

Ensimmäinen ja toinen alakohta eivät rajoita asetuksen (ETY) N:o 2309/93 18 artiklan ja 40 artiklan soveltamista.

10 artikla

Kumoaminen

Kumotaan asetus (EY) N:o 542/95.

Viittauksia kumottuun asetukseen pidetään viittauksina tähän asetukseen.

11 artikla

Tämä asetus tulee voimaan kahdentenakymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

Sitä sovelletaan 1 päivästä lokakuuta 2003. Kuitenkin plasma-peräisten valmisteiden perusdokumentaation ja rokoteantigeenien perusdokumentaation muutoshakemusten tutkimisen osalta tätä asetusta sovelletaan päivästä, jona direktiivin 2001/83/EY liitteen I muuttamisesta annettu komission direktiivi tulee voimaan.

(1) EYVL L 268, 3.10.1998, s. 1.

LIITE I

3–5 ARTIKLASSA TARKOITETTujen MARKKINOILLE SAATTAMISTA KOSKEVAN LUVAN PIENTEN MUUTOSTEN (TYYPPI IA ja IB) LUETTELO JA EHDOT**Johdantolausekkeet**

Muutosten nimikkeet on numeroitu ja alaluokat on merkitty pienempää kirjasinkokoa olevilla kirjaimilla ja numeroilla. Ehdot, joiden mukaan tietty muutos kuuluu joko tyyppiin IA tai tyyppiin IB menettelyn piiriin, esitetään kunkin alaluokan osalta ja luetellaan kunkin muutoksen alla.

Muiden muutosten kattamiseksi on tarpeen jättää samanaikaisesti hakemukset kaikista johdonmukaisista tai rinnakkaisista muutoksista, jotka voivat liittyä haettavaan muutokseen, ja esittää selvästi näiden muutosten välinen suhde.

Niiden ilmoitusten osalta, joihin sisältyy Euroopan farmakopean sertifikaatti, ja kun muutos koskee sertifikaattia varten jätettyä asiakirja-aineistoa, kyseisen mukautuksen edellyttämät asiakirjat on jätettävä lääkkeiden laatuasioista vastaavalle Euroopan neuvoston yksikölle (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM). Jos todistusta tarkistetaan mukautuksen arvioinnin seurauksena, kaikki asianomaiset markkinoille saattamista koskevat luvat on saatettava ajan tasalle. Monissa tapauksissa tämä voidaan tehdä tyyppiin IA ilmoituksella.

Biologinen lääke on valmiste, jonka vaikuttava aine on biologinen aine. Biologinen aine on aine, joka tuotetaan tai eristetään biologisesta lähteestä ja josta on tarpeen tehdä fysikaalis-kemiallis-biologiset analyysit ja tarkastella tuotantoprosessia ja sen valvontaa aineen kuvaamiseksi ja laadun määrittämiseksi.

Tämän seurauksena biologisina lääkkeinä pidetään seuraavia: immunologiaa lääkkeitä ja ihmisverestä tai -veri-plasmasta peräisin olevia lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty direktiivin 2001/83/EY 1 artiklan 4 ja 10 kohdassa; immunologiaa eläinlääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty direktiivin 2001/82/EY 1 artiklan 7 kohdassa; lääkkeitä, jotka kuuluvat asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteessä olevan A osan soveltamisalaan; pitkälle kehitetyssä terapiassa käytettäviä lääkkeitä, sellaisina kuin ne on määritelty direktiivin 2001/83/EY liitteessä I olevassa IV osassa.

Bioteknologisen vaiheen lisääminen muun kuin proteiinipitoisen ainesosan valmistusmenetelmään, voidaan tehdä tyyppiin I muutoksen nro 15 tai nro 21 koskevien säännösten mukaisesti. Tällainen muutos ei rajoita muita tässä liitteessä lueteltuja muutoksia, joita voidaan soveltaa tässä nimenomaisessa yhteydessä. Asetuksen (ETY) N:o 2309/93 liitteen A osassa luetellun bioteknologisen menetelmän avulla saadun proteiinipitoisen ainesosan sisällyttäminen lääkevalmisteeseen kuuluu mainitun asetuksen soveltamisalaan. Tiettyihin tuoteryhmiin ⁽¹⁾ sovellettavaa yhteisön lainsäädäntöä on noudatettava.

Ei ole tarpeen ilmoittaa toimivaltaisille viranomaisille Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean ajantasaistetusta monografiasta, jos ajantasaistetun monografian noudattaminen toteutetaan kuuden kuukauden kuluessa sen julkaisemisesta ja luvan saaneen lääkkeen asiakirjoissa viitataan ”voimassa olevaan painokseen”.

Tässä asiakirjassa testimenetelmällä on sama merkitys kuin analyysimenetelmällä ja rajoilla on sama merkitys kuin hyväksymisedellytyksillä.

Komissio kuulee jäsenvaltioita, virastoa ja asianomaisia osapuolia ja laatii ja julkaisee yksityiskohtaiset ohjeet asiakirjoista, jotka on toimitettava.

⁽¹⁾ Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 258/97 (EYVL L 43, 14.2.1997, s. 1) mukaisilta elintarvikkeilta ja elintarvikkeiden ainesosilta, Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 94/36/EY (EYVL L 237, 10.9.1994, s. 13) soveltamisalaan kuuluvilta elintarvikkeista käytettäväksi tarkoitetuilta väriaineilta, neuvoston direktiivin 88/388/ETY (EYVL L 184, 15.7.1988, s. 61) soveltamisalaan kuuluvilta elintarvikkeiden lisäaineilta, neuvoston direktiivissä 88/344/ETY (EYVL L 157, 24.6.1988, s. 28), sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 92/115/ETY (EYVL L 409, 31.12.1992, s. 31) tarkoitetuilta uuttamislisäosilta, sekä valmistukseen/tuotantoon lisätyn bioteknologisen vaiheen kautta saaduilta elintarvikkeilta ja elintarvikkeiden ainesosilta ei edellytetä ilmoittamista muutoksena markkinoille saattamista koskevan luvan ehtoihin.

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi	
1.	Muutos markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimessä ja/tai osoitteessa	IA	
	Ehdot: Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijana säilyy sama oikeushenkilö.		
2.	Muutos lääkevalmisteen nimessä	IB	
	Ehdot: 1. Ei sekaannusta olemassa olevien lääkevalmisteiden nimien tai kansainvälisen yleisnimen (INN) kanssa. 2. Euroopan lääkearviointiviraston suorittama tarkistus, joka koskee uuden nimen hyväksyttävyyttä jäsenvaltioissa, olisi saatava päätökseen ennen muutoshakemuksen jättämistä. 3. Muutos ei koske nimen lisäämistä.		
3.	Muutos vaikuttavan aineen nimessä	IA	
	Ehdot: Vaikuttava aine ei muutu.		
4.	Muutos vaikuttavan aineen valmistajan nimessä ja/tai osoitteessa, kun Euroopan farmakopean sertifikaattia ei ole saatavilla	IA	
	Ehdot: Valmistuspaikka ei muutu.		
5.	Muutos lopputuotteen valmistajan nimessä ja/tai osoitteessa	IA	
	Ehdot: Valmistuspaikka ei muutu.		
6.	Muutos ATC-koodissa		
a)	Ihmisille tarkoitetut lääkkeet	IA	
	Ehdot: Muutos sen seurauksena, että WHO on myöntänyt ATC-koodin tai muuttanut ATC-koodia.		
b)	Eläinlääkkeet	IA	
	Ehdot: Muutos sen seurauksena, että ATC Vet -koodi on myönnetty tai ATC Vet -koodia on muutettu.		
7.	Valmistuspaikan korvaaminen tai lisääminen lopputuotteen valmistusprosessin osan tai koko valmistusprosessin osalta		
a)	Ulkopakkaus kaikkien lääkemuotojen osalta	Ehdot: 1, 2 (katso jäljempänä)	IA
b)	Sisäpakkauspaikka		
	1. Kiinteät lääkemuodot, esimerkiksi tabletit ja kapselit	Ehdot: 1, 2, 3, 5	IA
	2. Puolikiinteät tai nestemäiset lääkemuodot	Ehdot: 1, 2, 3, 5	IB
	3. Nestemäiset lääkemuodot (suspensiot, emulsiot)	Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5	IB
c)	Kaikki muut valmistusoperaatiot lukuun ottamatta erän vapauttamista	Ehdot: 1, 2, 4, 5	IB

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot	Tyyppi	
Ehdot: <ol style="list-style-type: none"> 1. Viimeisten kolmen vuoden aikana suoritettu hyväksyttävä tarkastus, jonka on suorittanut jonkin ETA-alueen jäsenvaltion tarkastusyksikkö tai muun maan tarkastusyksikkö, kun kyseisen maan ja EU:n välillä on toiminnassa oleva hyvään valmistustapaan (Good Manufacturing Practice, GMP) liittyvä vastavuoroista tunnustamista koskeva sopimus (Mutual Recognition Agreement, MRA). 2. Valmistuspaikka on saanut asianmukaiset luvat (valmistaa kyseistä lääkeainetta tai valmistetta). 3. Kyseinen valmiste ei ole steriili valmiste. 4. Validointijärjestelmä on käytettävissä tai valmistuksen validointi uudessa valmistuspaikassa on suoritettu hyväksyttävästi voimassa olevan järjestelyn mukaisesti vähintään kolmella tuotantoerällä. 5. Kyseinen valmiste ei ole biologinen lääke. 		
8. Muutos erän vapauttamisjärjestelyissä ja lopputuotteen laadunvalvonnassa		
a) Sellaisen paikan korvaaminen tai lisääminen, jossa erän laadunvalvonta tapahtuu	Ehdot: 2, 3, 4 (katso jäljempänä)	IA
b) Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan korvaaminen tai lisääminen		
1. Ei sisällä erän laadunvalvontaa/testausta	Ehdot: 1, 2	IA
2. Sisältää erän laadunvalvonnan/testauksen	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IA
Ehdot: <ol style="list-style-type: none"> 1. Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan on sijaittava ETA-alueella. 2. Valmistuspaikka on saanut asianmukaiset luvat. 3. Valmiste ei ole biologinen lääke. 4. Menetelmän siirto vanhasta valmistuspaikasta uuteen valmistuspaikkaan tai uuteen valvontalaboratorioon on toteutettu hyväksyttävästi kokonaisuudessaan. 		
9. Valmistuspaikan poistaminen (mukaan luettuna vaikuttavan aineen, välituotteen tai lopputuotteen valmistuspaikka, pakkauspaikka, erän vapauttamisesta vastaava valmistaja, paikka jossa erän valvonta tapahtuu)	IA	
Ehdot: Ei ole		
10. Pieni muutos vaikuttavan aineen valmistusprosessissa	IB	
Ehdot: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ei muutosta laadullisissa ja määrällisissä epäpuhtausominaisuuksissa eikä fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa. 2. Vaikuttava aine ei ole biologinen aine. 3. Synteesireitti ei muutu, eli välituotteet eivät muutu. Kun kyseessä on kasvirohdosvalmiste, maantieteellinen alkuperä, kasvipärisen aineen tuotanto ja valmistusreitti eivät muutu. 		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
11. Muutos vaikuttavan aineen tai välituotteen eräkoossa		
a) Enintään kymmenkertainen verrattuna markkinoille saattamista koskevaa lupaa myönnettäessä hyväksytyyn alkuperäiseen eräkokoon	Ehdot: 1, 2, 3, 4 (katso jäljempänä)	IA
b) Pienennys	Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5	IA
c) Yli kymmenkertainen verrattuna markkinoille saattamista koskevaa lupaa myönnettäessä hyväksytyyn alkuperäiseen eräkokoon	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IB
Ehdot:		
<ol style="list-style-type: none"> Valmistusmenetelmiin tehdään ainoastaan lisäämisen edellyttämiä muutoksia, esimerkiksi käytetään erikokoisia laitteita. Ehdotetusta eräkoosta olisi oltava laatuvaatimusten mukaiset analyysitulokset vähintään kahdesta erästä. Vaikuttava aine ei ole biologinen aine. Muutos ei vaikuta prosessin toistettavuuteen. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. 		
12. Muutos vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytetyn lähtöaineen/ välituotteen/reagenssin laatuvaatimuksissa		
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
	Ehdot: 2, 3	IB
b) Uuden testiparametrin lisääminen laatuvaatimuksiin, jotka koskevat seuraavaa:		
1. Vaikuttava aine	Ehdot: 2, 4, 5	IB
2. Lähtöaine/väliuote/reagenssi, jota käytetään vaikuttavan aineen valmistusprosessissa	Ehdot: 2, 4	IB
Ehdot:		
<ol style="list-style-type: none"> Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esimerkiksi tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä). Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisin hyväksytyjen rajojen sisälle. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Vaikuttava aine ei ole biologinen aine. 		
13. Muutos vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytetyn lähtöaineen/ välituotteen/reagenssin analyysimenetelmässä		
a) Pieni muutos hyväksytyssä analyysimenetelmässä	Ehdot: 1, 2, 3, 5 (katso jäljempänä)	IA
b) Muut muutokset analyysimenetelmässä, mukaan luettuna analyysimenetelmän korvaaminen tai lisääminen	Ehdot: 2, 3, 4, 5	IB

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
Ehdot: 1. Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esimerkiksi muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä); uusia epäpuhtauksia ei havaita. 2. Tarvittavat (uudelleen)validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti. 3. Menetelmän validointitulokset osoittavat uuden analyysimenetelmän olevan vähintään edellistä menetelmää vastaava. 4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. 5. Vaikuttava aine, lähtöaine, väliaine tai reagenssi ei ole biologinen aine.		
14. Muutos vaikuttavan aineen tai vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kuuluvan lähtöaineen/reagenssin/väliuotteen valmistajassa, kun Euroopan farmakopean sertifikaattia ei ole saatavilla		
a) Muutos jo hyväksytyyn valmistajan valmistuspaikassa (korvaaminen tai lisääminen)	Ehdot: 1, 2, 4 (katso jäljempänä)	IB
b) Uusi valmistaja (korvaaminen tai lisääminen)	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IB
Ehdot: 1. Laatuvaatimukset (mukaan luettuna valmistusenaikainen valvonta, kaikkien aineiden analyysimenetelmät), valmistusmenetelmä (mukaan luettuna eräko) ja yksityiskohtainen synteisireitti ovat identtiset niiden kanssa, jotka on jo hyväksytyt. 2. Kun ihmis- tai eläinperäisiä aineita käytetään prosessissa, valmistaja ei käytä mitään uusia toimittajia, joista edellytetään virusturvallisuuden arviointia tai voimassa olevan Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -ohjeiston noudattamista. 3. Vaikuttavan aineen nykyinen tai uusi valmistaja ei käytä lääkeräaka-aineita koskevia selvityksiä (Drug Master File). 4. Muutos ei koske lääkettä, joka sisältää biologista vaikuttavaa ainetta.		
15. Uuden tai ajantasaistetun Euroopan farmakopean sertifikaatin toimittaminen vaikuttavasta aineesta tai vaikuttavan aineen valmistusprosessissa käytettävästä lähtöaineesta/reagenssista/väliuotteesta		
a) Nykyisin hyväksytyltä valmistajalta	Ehdot: 1, 2, 4 (katso jäljempänä)	IA
b) Uudelta valmistajalta (korvaaminen tai lisääminen)		
1. Steriili aine	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IB
2. Muut aineet	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IA
c) Aine eläinlääkkeessä, joka on tarkoitettu käytettäväksi TSE:lle alttiissa eläinlajeissa	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IB
Ehdot: 1. Lopputuotteen vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu. 2. Mahdolliset lisälaatuvaatimukset (Euroopan farmakopeaan), jotka koskevat epäpuhtauksia ja valmistekohdaisia vaatimuksia (esimerkiksi partikkelikokoon liittyvät ominaisuudet, polymorfinen muoto), eivät muutu. 3. Vaikuttava aine analysoidaan välittömästi ennen käyttöä, jos Euroopan farmakopean sertifikaattiin ei sisälly uudelleenanalysointijaksoa tai jos uudelleenanalysointijaksoa tukevia tietoja ei esitetä. 4. Vaikuttavan aineen, lähtöaineen/reagenssin/väliuotteen valmistusprosessiin ei sisälly sellaisten ihmis- tai eläinperäisten aineiden käyttöä, joista edellytetään virusturvallisuustietojen arviointia.		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
16. Uuden tai ajantasaistetun Euroopan farmakopean TSE-sertifikaatin toimittaminen vaikuttavasta aineesta tai vaikuttavan aineen valmistusprosessiin kuuluvasta lähtöaineesta/reagenssista/väliuotteesta nykyisin hyväksytyin valmistajan ja nykyisin hyväksytyin valmistusprosessin osalta		
a) Aine eläinlääkkeessä, joka on tarkoitettu käytettäväksi TSE:lle alttiissa eläinlajeissa	Ehdot: Ei ole	IB
b) Muut aineet	Ehdot: Ei ole	IA
17. Muutos joka koskee		
a) Vaikuttavan aineen uudelleenanalysointijaksoa	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IB
b) Vaikuttavan aineen säilytysolosuhteita	Ehdot: 1, 2	IB
Ehdot: 1. Säilyvyytustkimukset on tehty nykyisin hyväksytyin tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tutkimusten on osoitettava, että sovitut asiaankuuluvat laatuvaatimukset täyttyvät edelleen. 2. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. 3. Vaikuttava aine ei ole biologinen aine.		
18. Apuaineen korvaaminen vastaavalla apuaineella		IB
Ehdot: 1. Samat apuaineen toiminnalliset ominaisuudet. 2. Vähintään kahdella koe-erällä määritetyt uuden valmisteen liukenemisominaisuudet vastaavat vanhan valmisteen ominaisuuksia (ei merkittävää eroa vastaavuudessa, vrt. Note for Guidance on Bioavailability and Bioequivalence, Annex II; tämän ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevan ohjeiston periaatteet olisi otettava huomioon myös eläinlääkkeiden osalta). Kasvirohdosvalmisteiden osalta, joilla liukenemisanalyysit eivät välttämättä ole soveltuvia, uuden valmisteen hajoamisaika vastaa vanhan valmisteen hajoamisaikaa. 3. Mahdollisissa uusissa apuaineissa ei käytetä ihmis- tai eläinperäisiä aineita, joista edellytetään virusturvallisuustietojen arviointia. Toimivaltainen viranomainen on suorittanut riskiarvioinnin niiden apuaineiden osalta, jotka sisältyvät eläinlääkkeeseen, joka on tarkoitettu käytettäväksi TSE:lle alttiissa eläinlajeissa. 4. Muutos ei koske lääkettä, joka sisältää biologista vaikuttavaa ainetta. 5. Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyytustkimukset on aloitettu vähintään kahdella koe- tai tuotantoerällä, hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyytiedot, ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun. Jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyin kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).		
19. Muutos apuaineen laatuvaatimuksissa		
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
	Ehdot: 2, 3	IB
b) Uuden testiparametrin lisääminen laatuvaatimukseen	Ehdot: 2, 4, 5	IB

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
Ehdot: 1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin (esimerkiksi tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä). 2. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana. 3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle. 4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. 5. Muutos ei koske rokotteiden adjuvantteja eikä biologisia apuaineita.		
20. Muutos apuaineen analyysimenetelmässä		
a) Pieni muutos hyväksytyssä analyysimenetelmässä	Ehdot: 1, 2, 3, 5 (katso jäljempänä)	IA
b) Pieni muutos biologisen apuaineen hyväksytyssä analyysimenetelmässä	Ehdot: 1, 2, 3	IB
c) Muut muutokset analyysimenetelmässä, mukaan luettuna hyväksytyin analyysimenetelmän korvaaminen uudella analyysimenetelmällä	Ehdot: 2, 3, 4, 5	IB
Ehdot: 1. Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esimerkiksi muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä); uusia epäpuhtauksia ei havaita. 2. Tarvittavat (uudelleen)validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti. 3. Menetelmän validointitulokset osoittavat uuden analyysimenetelmän olevan vähintään edellistä menetelmää vastaava. 4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. 5. Aine ei ole biologinen apuaine.		
21. Uuden tai ajantasaistetun Euroopan farmakopean sertifiikaatin toimittaminen apuaineesta		
a) Nykyisin hyväksytyltä valmistajalta	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
b) Uudelta valmistajalta (korvaaminen tai lisääminen)		
1. Steriili aine	Ehdot: 1, 2, 3	IB
2. Muut aineet	Ehdot: 1, 2, 3	IA
c) Aine eläinlääkkeessä, joka on tarkoitettu käytettäväksi TSE:lle alttiissa eläinlajeissa	Ehdot: 1, 2, 3	IB
Ehdot: 1. Lopputuotteen vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu. 2. Mahdolliset lisälaatuvaatimukset (Euroopan farmakopeaan), jotka koskevat valmistekohtaisia vaatimuksia (esimerkiksi partikkelikokoon liittyvät ominaisuudet, polymorfinen muoto jne.), eivät muutu. 3. Apuaineen valmistusprosessiin ei sisälly sellaisten ihmis- tai eläinperäisten aineiden käyttö, joista edellytetään virusturvallisuustietojen arviointia.		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
22. Uuden tai ajantasaistetun Euroopan farmakopean TSE-sertifikaatin toimittaminen apuaineesta		
a) Nykyisin hyväksytyltä tai uudelta valmistajalta (korvaaminen tai lisääminen)	Ehdot: Ei ole	IA
b) Apuaine eläinlääkkeessä, joka on tarkoitettu käytettäväksi TSE:lle alttiissa eläinlajeissa	Ehdot: Ei ole	IB
23. Muutos apuaineen tai reagenssin lähteessä TSE-riskin sisältävästä kasviperäiseen tai synteettiseen aineeseen		
a) Apuaine tai reagenssi, jota käytetään biologisen vaikuttavan aineen valmistuksessa tai biologista vaikuttavaa ainetta sisältävän lopputuotteen valmistuksessa	Ehdot: (katso jäljempänä)	IB
b) Muut tapaukset	Ehdot: (katso jäljempänä)	IA
Ehdot: Apuaineen ja lopputuotteen vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu.		
24. Muutos farmakopeaan kuulumattoman apuaineen synteetissä tai saannossa (jos kuvattu asiakirja-aineistossa)		
Ehdot: 1. Ei epäsuotuisaa vaikutusta laatuvaatimukseen; ei muutosta laadullisissa ja määrällisissä epäpuhtausominaisuuksissa eikä fysikaalis-kemiallisissa ominaisuuksissa. 2. Apuaine ei ole biologinen aine.		
25. Muutos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean noudattamiseksi		
a) Muutos aiemmin Euroopan farmakopeaan kuulumattoman aineen laatuvaatimuksissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean noudattamiseksi		
1. Vaikuttava aine	Ehdot: 1, 2 (katso jäljempänä)	IB
2. Apuaine	Ehdot: 1, 2	IB
b) Muutos Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian ajantasaistuksen noudattamiseksi		
1. Vaikuttava aine	Ehdot: 1, 2	IA
2. Apuaine	Ehdot: 1, 2	IA
Ehdot: 1. Muutos tehdään ainoastaan farmakopean noudattamiseksi. 2. Mahdolliset (farmakopean lisänä olevat) laatuvaatimukset valmistekohtaisille ominaisuuksille (esimerkiksi partikkelikokoon liittyvät ominaisuudet, polymorfinen muoto) eivät muutu.		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
26. Muutos lopputuotteen kanssa välittömässä kosketuksessa olevan pakkauksen laatuvaatimuksissa		
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
	Ehdot: 2, 3	IB
b) Uuden testiparametrin lisääminen	Ehdot: 2, 4	IB
Ehdot: 1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arvioiteihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esimerkiksi tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä). 2. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana. 3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle. 4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.		
27. Muutos lopputuotteen kanssa välittömässä kosketuksessa olevan pakkauksen analyysimenetelmässä		
a) Pieni muutos hyväksytyssä analyysimenetelmässä	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
b) Muut muutokset analyysimenetelmässä, mukaan luettuna analyysimenetelmän korvaaminen tai lisääminen	Ehdot: 2, 3, 4	IB
Ehdot: 1. Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esimerkiksi muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä). 2. Tarvittavat (uudelleen)validointititkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti. 3. Menetelmän validointitulokset osoittavat uuden analyysimenetelmän olevan vähintään edellistä menetelmää vastaava. 4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.		
28. Muutos missä tahansa (sisä)pakkausmateriaalin osassa, joka ei ole kosketuksessa lopputuotteen kanssa (kuten poistettavien korkkien väri, ampullien värikoodirenkait, neulansuojuksen muuttaminen (eri muovin käyttäminen))		IA
Ehdot: Muutos ei koske pakkausmateriaalin olennaista osaa, joka vaikuttaa lopputuotteen jakeluun, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen.		
29. Muutos lääkevalmisteen kanssa välittömässä kosketuksessa olevan pakkausmateriaalin laadullisessa ja/tai määrällisessä koostumuksessa		
a) Puolikiinteät ja nestemäiset lääke muodot	Ehdot: 1, 2, 3, 4 (katso jäljempänä)	IB
b) Kaikki muut lääke muodot	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IA
	Ehdot: 1, 3, 4	IB

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
Ehdot: 1. Kyseinen valmiste ei ole biologinen tai steriili valmiste. 2. Muutos koskee ainoastaan samaa pakkaustyyppiä ja materiaalia (esimerkiksi läpipainopakkauksesta läpipainopakkaukseksi). 3. Ehdotetun pakkausmateriaalin on oltava asiaankuuluvilta ominaisuuksiltaan vähintään hyväksyttyä materiaalia vastaava. 4. Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystutkimukset on aloitettu vähintään kahdella koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden säilyvyystiedot. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).		
30. Muutos (korvaaminen, lisääminen tai poistaminen) pakkauksen osien tai laitteiden toimittajassa (jos mainittu asiakirja-aineistossa), lukuun ottamatta annosinhalaattoreihin tarkoitettuja lääkkeenantoa parantavia lisäosia		
a) Toimittajan poistaminen	Ehdot: 1 (katso jäljempänä)	IA
b) Toimittajan korvaaminen tai lisääminen	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IB
Ehdot: 1. Ei pakkauksen osan tai laitteen poistoa. 2. Pakkauksen osien/laitteiden laadullinen ja määrällinen koostumus ei muutu. 3. Laatuvaatimukset ja laadunvalvontamenetelmä ovat vähintään vastaavat. 4. Mahdollinen sterilointimenetelmä ja olosuhteet eivät muutu.		
31. Muutos valmisteen valmistuksen aikana sovellettavissa analyyseissä tai rajoissa		
a) Valmistuksenaikaisten rajojen tiukentaminen	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
	Ehdot: 2, 3	IB
b) Uusien analyyysien ja rajojen lisääminen	Ehdot: 2, 4	IB
Ehdot: 1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin (esimerkiksi tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä). 2. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. 3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle. 4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.		
32. Muutos lopputuotteen eräkoossa		
a) Enintään kymmenkertainen verrattuna markkinoille saattamista koskevaa lupaa myönnettäessä hyväksytyyn alkuperäiseen eräkokoon	Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5 (katso jäljempänä)	IA
b) Kymmenkertainen pienennys	Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5, 6	IA
c) Muut tilanteet	Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	IB

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot	Tyyppi	
<p>Ehdot:</p> <ol style="list-style-type: none"> Muutos ei vaikuta valmisteen toistettavuuteen ja/tai yhdenmukaisuuteen. Muutos koskee ainoastaan normaaleja välittömästi vapautuvia suun kautta annettavia lääkemuotoja ja eisteriilejä nestemäisiä lääkemuotoja. Valmistusmenetelmään ja/tai valmistusenaikaiseen valvontaan tehdään ainoastaan eräkoon muutoksen edellyttämiä muutoksia, esimerkiksi käytetään erikokoisia laitteita. Validointijärjestelmä on käytettävissä tai valmistuksen validointi on suoritettu hyväksyttävästi voimassa olevan tutkimussuunnitelman mukaisesti vähintään kolmella ehdotetun uuden eräkoon mukaisella erällä asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti. Muutos ei koske lääkettä, joka sisältää biologista vaikuttavaa ainetta. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista. Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyytutkimukset on aloitettu vähintään yhdellä koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden säilyvyytiedot. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus). 		
<p>33. Pieni muutos lopputuotteen valmistuksessa</p>	IB	
<p>Ehdot:</p> <ol style="list-style-type: none"> Yleinen valmistusperiaate ei muutu. Uusi menetelmä johtaa laadun, turvallisuuden ja tehon kannalta identtiseen valmisteeseen. Lääkevalmiste ei sisällä biologista vaikuttavaa ainetta. Jos sterilointiprosessiin tehdään muutos, se tehdään ainoastaan prosessin muuttamiseksi farmakopean standardin mukaiseksi. Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyytutkimukset on aloitettu vähintään yhdellä koe- tai tuotantoerällä, ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden säilyvyytiedot. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus). 		
<p>34. Muutos lopputuotteessa nykyisin käytettävässä väriaineessa tai aromiaineessa</p>		
<p>a) Yhden tai useamman ainesosan vähentäminen tai poistaminen:</p>		
<p>1. Väriaineessa</p>	<p>Ehdot: 1, 2, 3, 4, 7 (katso jäljempänä)</p>	IA
<p>2. Aromiaineessa</p>	<p>Ehdot: 1, 2, 3, 4, 7</p>	IA
<p>b) Yhden tai useamman ainesosan kasvattaminen, lisääminen tai korvaaminen</p>		
<p>1. Väriaineessa</p>	<p>Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</p>	IB
<p>2. Aromiaineessa</p>	<p>Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7</p>	IB
<p>Ehdot:</p> <ol style="list-style-type: none"> Ei muutosta lääkemuodon toiminnallisissa ominaisuuksissa, esimerkiksi hajoamisajassa, liukenemisominaisuuksissa. Kaikki lääkevalmisteeseen tehtävät vähäiset muutokset sen kokonaispainon säilyttämiseksi olisi tehtävä sellaisen apuaineen avulla, joka on jo lopputuotteen merkittävä aineosa. Lopputuotteen laatuvaatimukset on ajantasaistettu ainoastaan ulkonäön/hajun/maun osalta, ja mahdollisesti on poistettu tai lisätty tunnistamistesti. 		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
<p>4. Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystutkimukset (pitkäkestoiset ja nopeutetut) on aloitettu vähintään kahdella koe- tai tuotantoerällä, hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot, ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun. Jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus). Lisäksi tarvittaessa olisi analysoitava valonkestävyys.</p> <p>5. Mahdollisten uusien aineosien on oltava asiaankuuluvien direktiivien mukaisia (esimerkiksi väriaineita koskeva neuvoston direktiivi 78/25/ETY (EYVL L 229, 15.8.1978, s. 63), sellaisena kuin se on muutettuna, ja aromeja koskeva direktiivi 88/388/ETY).</p> <p>6. Mahdollisissa uusissa aineosissa ei käytetä ihmis- tai eläinperäisiä aineita, joista edellytetään virusturvallisuustietojen arviointia tai voimassa olevan Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products -ohjeiston noudattamista.</p> <p>7. Muutos ei koske suun kautta annettavaksi tarkoitettuja biologisia eläinlääkkeitä, joissa väriaine tai aromiaine on merkityksellinen kohde-eläinlajien lääkkeenottokyvylle.</p>		
35. Muutos tablettien päällysteen tai kapselikuoren painossa		
a) Suun kautta annettavat lääke muodot, joista vaikuttava aine vapautuu välittömästi	Ehdot: 1, 3, 4 (katso jäljempänä)	IA
b) Entero- tai depotlääke muodot	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IB
<p>Ehdot:</p> <p>1. Vähintään kahdella koe-erällä määritetyt uuden valmisteen liukenemisominaisuudet vastaavat vanhaa valmistetta. Kasvirohdosvalmisteiden osalta, joilla liukenemisanalyysit eivät välttämättä ole soveltuvia, uuden valmisteen hajoamis aika vastaa vanhan valmisteen hajoamis aika.</p> <p>2. Päällyste ei ole olennainen tekijä vapauttamismekanismin kannalta.</p> <p>3. Lopputuotteen laatuvaatimusten mahdollinen ajantasaistus koskee ainoastaan painoa ja mittoja.</p> <p>4. Asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystutkimukset on aloitettu vähintään kahdella koe- tai tuotantoerällä, hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden hyväksyttävät säilyvyystiedot, ja vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun. Jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).</p>		
36. Muutos pakkauksen tai suljimen muodossa tai mitoissa		
a) Steriilit lääke muodot ja biologiset lääkevalmisteet	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IB
b) Muut lääke muodot	Ehdot: 1, 2, 3	IA
<p>Ehdot:</p> <p>1. Pakkauksen laadullinen ja määrällinen koostumus ei muutu.</p> <p>2. Muutos ei koske pakkausmateriaalin olennaista osaa, joka vaikuttaa lopputuotteen jakeluun, käyttöön, turvallisuuteen tai säilyvyyteen.</p> <p>3. Jos höyrytila (head space) muuttuu tai pinnan ja tilavuuden suhde muuttuu, asiaankuuluvien ohjeistojen mukaiset säilyvyystutkimukset on aloitettu vähintään kahdella (biologisten lääkkeiden osalta kolmella) koe-erällä tai tuotantoerällä ja hakijan käytettävissä on vähintään kolmen kuukauden (biologisten lääkkeiden osalta kuuden kuukauden) säilyvyystiedot. Annetaan vakuutus siitä, että nämä tutkimukset saatetaan loppuun ja että jos tiedot eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle tai mahdollisesti eivät sijoitu laatuvaatimusten sisälle hyväksytyyn kestoajan lopussa, ne toimitetaan välittömästi toimivaltaisille viranomaisille (ja esitetään toimintaehdotus).</p>		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
37. Muutos lopputuotteen laatuvaatimuksissa		
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
	Ehdot: 2, 3	IB
b) Uuden testiparametrin lisääminen	Ehdot: 2, 4, 5	IB
<p>Ehdot:</p> <ol style="list-style-type: none"> Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arviointeihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esimerkiksi tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä). Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Analyysimenetelmää ei sovelleta biologiseen vaikuttavaan aineeseen eikä lääkevalmisteen biologiseen apuaineeseen. 		
38. Muutos lopputuotteen analyysimenetelmässä		
a) Pieni muutos hyväksytyssä analyysimenetelmässä	Ehdot: 1, 2, 3, 4, 5 (katso jäljempänä)	IA
b) Pieni muutos biologisen vaikuttavan aineen tai biologisen apuaineen hyväksytyssä analyysimenetelmässä	Ehdot: 1, 2, 3, 4	IB
c) Muut muutokset analyysimenetelmässä, mukaan luettuna analyysimenetelmän korvaaminen tai lisääminen	Ehdot: 2, 3, 4, 5	IB
<p>Ehdot:</p> <ol style="list-style-type: none"> Analyysimenetelmän olisi säilyttävä samana (esimerkiksi muutos kolonnin pituudessa tai lämpötilassa, mutta ei erityyppinen kolonni tai menetelmä). Tarvittavat (uudelleen)validointititkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti. Menetelmän validointitulokset osoittavat uuden analyysimenetelmän olevan vähintään edellistä menetelmää vastaava. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta. Analyysimenetelmää ei sovelleta biologiseen vaikuttavaan aineeseen eikä lääkevalmisteen biologiseen apuaineeseen. 		
39. Muutos tablettien kaiverruksissa, kohokuvioissa tai muissa merkinnöissä (paitsi jakourteessa) tai kapselien merkinnöissä, mukaan luettuna valmisteen merkitsemisessä käytettävien musteiden korvaaminen tai lisääminen		IA
<p>Ehdot:</p> <ol style="list-style-type: none"> Lopputuotteen vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu (lukuun ottamatta ulkonäköä). Mahdollisten uusien musteiden on oltava asiaankuuluvan lääkelainsäädännön mukaisia. 		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
40. Muutos tablettien, kapseleiden, perä- tai emätinpuikkojen mitoissa ilman muutosta laadullisessa tai määrällisessä koostumuksessa ja keskipainossa		
a) Entero- tai depotlääkemuodot ja jakourteiset tabletit	Ehdot: 1, 2 (katso jäljempänä)	IB
b) Kaikki muut tabletit, kapselit, perä- ja emätinpuikot	Ehdot: 1, 2	IA
Ehdot:		
1. Uudelleenmuotoillun valmisteen liukenemisominaisuudet vastaavat vanhaa valmistetta. Kasvirohdosvalmisteiden osalta, joilla liukenemisanalyysit eivät välttämättä ole soveltuvia, uuden valmisteen hajoamisaika vastaa vanhan valmisteen hajoamisaikaa.		
2. Vapauttaminen ja kestoajan lopun laatuvaatimukset eivät muutu (lukuun ottamatta mittoja).		
41. Muutos lopputuotteen pakkauskoossa		
a) Muutos pakkauksessa olevien yksiköiden (tablettien, ampullien jne.) määrässä		
1. Muutos sijoittuu nykyisin hyväksytyjen pakkauskojojen valikoiman sisälle	Ehdot: 1, 2 (katso jäljempänä)	IA
2. Muutos sijoittuu nykyisin hyväksytyjen pakkauskojojen valikoiman ulkopuolelle	Ehdot: 1, 2	IB
b) Muutos muun kuin parenteraalisen moniannosvalmisteen täyttöpainossa tai -tilavuudessa	Ehdot: 1, 2	IB
Ehdot:		
1. Uusi pakkauskoko on johdonmukainen valmisteyhteenvedossa hyväksytyyn annostuksen ja hoidon keston kanssa.		
2. Sisäpakkausmateriaali ei muutu.		
42. Muutos seuraavassa:		
a) Lopputuotteen kesto aika		
1. Myyntipakkauksessa	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IB
2. Pakkauksen avaamisesta	Ehdot: 1, 2	IB
3. Laimennuksen tai valmiiksi saattamisen jälkeen	Ehdot: 1, 2	IB
b) Lopputuotteen tai laimennetun / valmiiksi saatetun valmisteen säilytysolosuhteet	Ehdot: 1, 2, 4	IB
Ehdot:		
1. Säilyvyytustkimukset on tehty nykyisin hyväksytyyn tutkimussuunnitelman mukaisesti. Tutkimusten on osoitettava, että sovitut asiaankuuluvat laatuvaatimukset täyttyvät edelleen.		
2. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana eikä säilyvyyttä koskevista ongelmista.		
3. Kesto aika ei ylitä viittä vuotta.		
4. Valmiste ei ole biologinen lääke.		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot		Tyyppi
43. Sellaisen mitta-annostelijan tai annostelulaitteen lisääminen, korvaaminen tai poistaminen, joka ei ole sisäpakkauksen integroitu osa (lukuun ottamatta annosinhalaattoreihin tarkoitettuja lääkkeenantoa parantavia lisäosia)		
a) Ihmisille tarkoitetut lääkkeet		
1. Lisääminen tai korvaaminen	Ehdot: 1, 2 (katso jäljempänä)	IA
2. Poistaminen	Ehdot: 3	IB
b) Eläinlääkkeet	Ehdot: 1, 2	IB
Ehdot:		
1. Ehdotetun mitta-annostelijan on täsmällisesti annosteltava hyväksytyyn annostuksen mukainen annos kyseistä valmistetta ja tätä koskevien tutkimustulosten olisi oltava saatavilla.		
2. Uusi laite on yhteensopiva lääkevalmisteen kanssa.		
3. Lääkevalmiste voidaan edelleen annostella täsmällisesti.		
44. Muutos eläinlääkkeille tarkoitetun mitta-annostelijan tai annostelulaitteen laatuvaatimuksissa		
a) Laatuvaatimusten rajojen tiukentaminen	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
	Ehdot: 2, 3	IB
b) Uuden testiparametrin lisääminen	Ehdot: 2, 4	IB
Ehdot:		
1. Muutos ei ole seurausta mahdollisista sitoumuksista, jotka liittyvät aiempiin arvioiteihin laatuvaatimusten rajojen tarkistamiseksi (esimerkiksi tehty markkinoille saattamista koskevassa lupahakemusmenettelyssä tai tyyppin II muutosta koskevassa menettelyssä).		
2. Muutos ei saisi olla seurausta odottamattomista tapahtumista valmistuksen aikana.		
3. Muutoksen olisi sijoitettava nykyisten hyväksytyjen rajojen sisälle.		
4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.		
45. Muutos eläinlääkkeille tarkoitetun mitta-annostelijan tai annostelulaitteen analyysimenetelmässä		
a) Pieni muutos hyväksytyssä analyysimenetelmässä	Ehdot: 1, 2, 3 (katso jäljempänä)	IA
b) Muut muutokset analyysimenetelmässä, mukaan luettuna hyväksytyyn analyysimenetelmän korvaaminen uudella analyysimenetelmällä	Ehdot: 2, 3, 4	IB
Ehdot:		
1. Uuden tai ajantasaistetun menetelmän osoitetaan olevan vähintään edellistä menetelmää vastaava.		
2. Tarvittavat (uudelleen)validointitutkimukset on suoritettu asiaankuuluvien ohjeistojen mukaisesti.		
3. Menetelmän validointitulokset osoittavat uuden analyysimenetelmän olevan vähintään edellistä menetelmää vastaava.		
4. Mahdollisessa uudessa analyysimenetelmässä ei ole kyse uudesta vakiintumattomasta tekniikasta eikä uudella tavalla käytettävästä vakiintuneesta tekniikasta.		

Muutoksen nimike / täytettävät ehdot	Tyyppi
<p>46. Muutos valmisteyhteenvedossa, merkinnöissä ja pakkausselosteessa sen seurauksena, että direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan tai direktiivin 2001/82/EY 35 ja 36 artiklan mukaisessa menettelyssä on annettu lopullinen lausunto</p> <p>Ehdot: Muutos koskee ainoastaan valmisteyhteenvetoon, merkintöihin ja pakkausselosteeseen tehtäviä muutoksia sen tieteellisen lausunnon huomioon ottamiseksi, joka on annettu direktiivin 2001/83/EY 31 ja 32 artiklan tai direktiivin 2001/82/EY 35 ja 36 artiklan mukaisessa menettelyssä.</p>	IB
47. Poistaminen:	
a) Lääkemuoto	IA
b) Vahvuus	IA
c) Pakkauskoko (pakkauskoot)	IA
<p>Ehdot: Jäljelle jäävän tuotemuodon (tuotemuotojen) on oltava riittävä(t) valmisteyhteenvedossa mainittujen annosteluohjeiden ja hoidon keston kannalta.</p>	

LIITE II

MARKKINOILLE SAATAMISTA KOSKEVAN LUVAN MUUTOKSET, JOISTA TEHDÄÄN 2 ARTIKLASSA TARKOITETTU LAAJENNUSHAKEMUS

Näiden muutosten, jotka luetellaan jäljempänä, katsotaan edellyttävän 2 artiklassa tarkoitettua "laajennusta" koskevaa hakemusta.

Yhteisön on myönnettävä olemassa olevan markkinoille saattamista koskevan luvan laajennus tai muutos.

Lääkkeen nimi on "laajennuksessa" sama kuin lääkkeen olemassa olevassa markkinoille saattamista koskevassa luvassa.

Komissio kuulee jäsenvaltioita, virastoa ja asianomaisia osapuolia ja laatii ja julkaisee yksityiskohtaiset ohjeet asiakirjoista, jotka on toimitettava.

Muutokset, jotka edellyttävät laajennushakemusta1. *Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) muutokset:*

- i) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) korvaaminen toisella suolalla, esterillä, kompleksilla tai johdannaisella (jonka vaikuttava osa on sama), kun teho-/turvallisuusominaisuudet eivät ole merkittävästi erilaiset;
- ii) korvaaminen toisella isomeerilla, eri isomeeriseoksella, seoksen korvaaminen eristetyllä isomeerillä (esimerkiksi rasemaatin korvaaminen yksittäisellä enantiomeerillä), kun teho-/turvallisuusominaisuudet eivät ole merkittävästi erilaiset;
- iii) biologisen aineen tai bioteknisesti tuotetun aineen korvaaminen hieman toisenlaisella molekyyliarakenteella; vasta-aineen tai muun materiaalin tuottamiseen käytetyn vektorin muuntaminen, mukaan lukien eri alkuperää olevat kantasolupankit, kun teho-/turvallisuusominaisuudet eivät ole merkittävästi erilaiset;
- iv) radioaktiivisen aineen uusi ligandi tai liittämismekanismi;
- v) muutos uuttamisliuotuksessa tai kasvirohdoksen suhteessa rohdostuotteeseen, kun teho-/turvallisuusominaisuudet eivät eroa merkittävästi.

2. *Vahvuuden, lääkemuodon ja antoreitin muutokset:*

- i) muutos biologisessa hyötyosuudessa;
- ii) muutos farmakokinetiikassa, esimerkiksi muutos vapautumisnopeudessa;
- iii) vahvuuden muuttaminen tai uuden vahvuuden lisääminen;
- iv) lääkemuodon muuttaminen tai uuden lääkemuodon lisääminen;
- v) antoreitin muuttaminen tai uuden antoreitin lisääminen ⁽¹⁾.

3. *Muut tuotantoeläimillä käytettävien eläinlääkkeiden muutokset:*

kohde-eläinlajin muuttaminen tai lisääminen.

⁽¹⁾ Parenteraalisen antotavan osalta on erotettava toisistaan valtimonsisäinen, laskimonsisäinen, lihaksensisäinen, ihonalainen ja muu antoreitti. Siipikarjan rokotuksissa antoreittiä hengitysteitse tai suun tai silmän kautta (sumute) pidetään samanarvoisina antoreitteinä.