KOMISSION ASETUS (EY) N:o 541/95,

annettu 10 päivänä maaliskuuta 1995,

joka koskee jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen myöntämän, markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutosten tutkimista

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 20 päivänä toukokuuta 1975 annetun neuvoston direktiivin 75/319/ETY ([1]) sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 93/39/ETY ([2]), erityisesti sen 15 artiklan,

ottaa huomioon eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annetun neuvoston direktiivin 81/851/ETY ([3]) sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 93/40/ETY ([4]), erityisesti sen 23 artiklan,

sekä katsoo, että

sellaisten lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutosten tutkimiseen on annettava aiheelliset säännökset, joihin ovat vaikuttaneet lääkevalmisteita koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 26 päivänä tammikuuta 1965 annetun neuvoston direktiivin 65/65/ETY ([5]), sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna direktiivillä 93/39/ETY, 7 ja 7 a artiklassa, direktiivin 75/319/ETY 9 artiklan 4 kohdassa tai direktiivin 81/851/ETY 8 ja 8 a artiklassa ja 17 artiklan 4 kohdassa ennakoidut vastavuoroisen tunnistamisen menettelyt, sekä lääkkeiden, joiden osalta on viitattu direktiivin 75/319/ETY 13 ja 14 artiklassa tai direktiivin 81/851/ETY 21 ja 22 artiklassa ennakoituihin menettelyihin,

näitä säännöksiä on sovellettava myös sellaisten lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutoshakemusten tutkimiseen, joita on pidetty korkean teknologian, erityisesti bioteknologisesti tuotettujen, lääkkeiden markkinoille saattamista koskevien kansallisten toimenpiteiden lähentämisestä 22 päivänä joulukuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 87/22/ETY ([6]) soveltamisalaan kuuluvana,

on aiheellista sisällyttää ilmoitusjärjestelmä tai pieniä muutoksia koskevat hallinnolliset menettelyt, ja niissä on tarkasti määriteltävä pienet muutokset,

lisäksi niistä muutoksista, jotka eivät ole pieniä, on välttämätöntä erottaa sellaiset, joiden on katsottava niin perusteellisesti muuttavan markkinoille saattamista koskevaa lupaa, erityisesti lääkkeen laadun, turvallisuuden tai tehokkuuden kannalta, että tarvittaisiin uusi markkinoille saattamista koskevan luvan hakemus, ja

tämän asetuksen säännökset ovat pysyvän, ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean ja pysyvän eläinlääkekomitean antaman lausunnon mukaisia,

ON ANTANUT TÄMÄN ASETUKSEN:

Soveltamisala ja määritelmä

1 artikla

1. Tämä asetus säätää sellaisten lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutoshakemusten tutkimismenettelyn, joita on pidetty direktiivin 87/22/ETY soveltamisalaan kuuluvina, lääkkeiden, joihin ovat vaikuttaneet direktiivin 65/65/ETY 7 ja 7 a artiklassa, direktiivin 75/319/ETY 9 artiklan 4 kohdassa tai direktiivin 81/851/ETY 8 ja 8 a artiklassa ja 17 artiklan 4 kohdassa ennakoidut vastavuoroisen tunnistamisen menettelyt, sekä lääkkeiden, joiden osalta on viitattu direktiivin 75/319/ETY 13 ja 14 artiklassa tai direktiivin 81/851/ETY 21 ja 22 artiklassa ennakoituihin menettelyihin.

2. Tämä asetus ei estä markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoita ottamasta käyttöön väliaikaisia, kiireellisiä turvallisuusrajoituksia siinä tapauksessa, että ihmisten tai eläinten terveys on vaarassa. Luvan haltijoiden on heti ilmoitettava tästä kansallisille toimivaltaisille viranomaisille. Jos toimivaltaiset viranomaiset eivät ole esittäneet vastalauseita 24 tunnin kuluessa, kiireelliset turvallisuusrajoitukset voidaan ottaa käyttöön, ja tämän asetuksen 6 ja 7 artikloissa esitetyt menettelyt otetaan käyttöön jättämällä tätä muutosta koskevat hakemukset kansallisille toimivaltaisille viranomaisille.

2 artikla

Tässä asetuksessa käytetään seuraavia määritelmiä;

1. Markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen muutos:

   — ihmisille tarkoitetut lääkkeet: muutos direktiivin 65/65/ETY 4 ja 4 a artiklassa, direktiivin 75/318/ETY liitteessä ja direktiivin 75/319/ETY 2

([1]) EYVL N:o L 147, 9.6.1975, s. 13
([2]) EYVL N:o L 214, 24.8.1993, s. 22
([3]) EYVL N:o L 317, 6.11.1981, s. 1
([4]) EYVL N:o L 214, 24.8.1993, s. 31
([5]) EYVL N:o 22, 9.2.1965, s. 369/65
([6]) EYVL N:o L 15, 17.1.1987, s. 38

artiklassa tarkoitettujen asiakirjojen sisältöön, sellaisina kuin ne olivat markkinoille saattamista koskevasta luvasta tehdyn päätöksen hetkellä tai mahdollisten aiempien muutosten hyväksynnän jälkeen;

— eläinlääkkeet: muutos direktiivin 81/851/ETY 5, 5 a ja 7 artiklassa tarkoitettujen asiakirjojen sisältöön, sellaisina kuin ne olivat markkinoille saattamista koskevasta luvasta tehdyn päätöksen hetkellä tai mahdollisten aiempien muutosten hyväksynnän jälkeen;

paitsi silloin, kun tämän asetuksen liitteen II mukaisesti on esitettävä uusi markkinoille saattamista koskevan luvan hakemus.

2. Viitejäsenvaltio: jäsenvaltio, jonka annetusta lääkkeestä tuottamaa arviointikertomusta käytettiin tämän asetuksen 1 artiklassa ennakoitujen yhteisön menettelyjen perustana, tai vaihtoehtoisesti luvan haltijan tässä suhteessa valitsema jäsenvaltio tämän asetuksen soveltamiseksi.

3. Kiireellinen turvallisuusrajoitus: väliaikainen, markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan tekemä muutos tuotetietoihin, jolla rajoitetaan lääkkeen käyttöaiheita ja/tai annostusta ja/tai kohdelajia; tai vasta-aiheen ja/tai varoituksen lisäys uusien, lääkkeen turvallisen käytön kannalta merkityksellisten tietojen johdosta.

3 artikla

1. a) "Pieni muutos" (laji 1) tarkoittaa tämän asetuksen 2 artiklassa määritettyä ja sen liitteessä I mainittua muutosta, edellyttäen, että tällaiselle muutokselle kyseisessä liitteessä säädetyt ehdot täyttyvät.

b) "Huomattava muutos" (tai laji 2) tarkoittaa 2 artiklassa määritettyä muutosta, jota ei voida pitää lajin 1 muutoksena edellisessä kohdassa tarkoitetulla tavalla.

2. Tässä asetuksessa markkinoille saattamista koskevan luvan siirtämistä uudelle luvan haltijalle ei pidetä 2 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuna muutoksena, paitsi tapauksissa, jotka tämän asetuksen liitteen I kohta 3 kattaa.

Ilmoitusmenettely pienissä muutoksissa

4 artikla

1. a) Lajin 1 muutosta varten on samansisältöinen hakemus jätettävä samanaikaisesti niiden jäsenvaltioiden kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, joissa lääke on hyväksytty. Hakemukseen on liitettävä asiakirjat, jotka osoittavat, että tämän asetuksen liitteessä I säädetyt, pyydettyä muutosta koskevat ehdot on täytetty ja kaikki asiakirjat on muutettu hakemuksen johdosta.

b) Edellä mainituissa asiakirjoissa on oltava luettelo jäsenvaltioista, joita muutoshakemus koskee, ja siinä on tunnistettava käsiteltävänä olevan lääkkeen viitejäsenvaltio.

2. Jäsenvaltioiden, joita asia koskee, on heti ilmoitettava hakemuksen vastaanottamisesta viitejäsenvaltiolle. Viitejäsenvaltion on ilmoitettava jäsenvaltioille, joita asia koskee, ja markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoille menettelyjen aloituspäivämäärä.

3. 1 kohdassa tarkoitettu hakemus voi koskea enintään yhtä markkinoille saattamista koskevan luvan muutosta. Kun yhteen markkinoille saattamista koskevaan lupaan halutaan tehdä useita muutoksia, kutakin haettua muutosta kohden on jätettävä 1 kohdassa tarkoitettu hakemus, ja jokaisessa tällaisessa hakemuksessa on oltava viite muihin hakemuksiin.

4. Kohdan 3 poikkeuksena, kun markkinoille saattamista koskevan luvan muutokseen liittyy yksi tai useita lisämuutoksia, yksi hakemus voi kattaa kaikki tällaiset jatkomuutokset. Yksittäisessä hakemuksessa on kuvattava päämuutoksen ja sen jatkomuutosten suhde.

5. Ollakseen voimassa 1 kohdassa tarkoitetun hakemuksen on oltava yhdenmukainen tämän artiklan säädösten kanssa ja siihen on liitettävä soveltuvissa kansallisissa asetuksissa tätä tarkoitusta varten säädetyt asiaankuuluvat maksut.

5 artikla

1. Jos viitejäsenvaltion kansallinen toimivaltainen viranomainen ei 30 päivän kuluessa menettelyn aloituspäivämäärästä lukien ole lähettänyt hakemuksen jättäneelle markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle tämän artiklan 2 kohdassa säädettyä ilmoitusta, pyydettyä muutosta pidetään hyväksyttynä kaikissa jäsenmaissa, jotka ovat vastaanottaneet hakemuksen.

2. Milloin yksi kansallisista toimivaltaisista viranomaisista, jota asia koskee, ei voi hyväksyä muutospyyntöä, kyseisen viranomaisen on lähetettävä viitejäsenvaltiolle hylkäämisen puolueeton perustelu menettelyn aloituspäivämäärää seuraavien 20 päivän kuluessa. Viitejäsenvaltion on lähetettävä ennen ensimmäisessä kohdassa ennakoidun määräajan loppumista perusteet sisältävä ilmoitus hakemuksen jättäneelle markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle;

a) ilmoituksessa esitettyjen perusteiden huomioon ottamiseksi markkinoille saattamista koskevan luvan haltija voi 30 päivän kuluessa mainitun ilmoituksen vas-

taanottamisesta muuttaa hakemusta vain yhden kohdan osalta. Siinä tapauksessa tämän käsiteltävän artiklan määräykset koskevat muutettua hakemusta, ja kaikkia 4 artiklassa ennakoituja hakemuksia pidetään samalla tavoin muutettuina;

b) jos markkinoille saattamista koskevan luvan haltija ei muuta hakemusta sen mukaan, mitä edellä kohdassa a) on säädetty, kaikkia hakemuksia pidetään hylättyinä. Viitejäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on heti ilmoitettava hylkäämisestä markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle ja muille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, joita asia koskee.

3. 10 päivän kuluessa tämän artiklan 2 kohdassa mainitun menettelyn päättymisestä, ja tapauksissa, joissa asianomaisten jäsenvaltioiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten eriävät asemat johtavat hylkäämiseen, markkinoille saattamista koskevan luvan haltija voi lähettää asian päätettäväksi järjestölle direktiivin 75/319/ETY 15 artiklan viimeisen kohdan tai direktiivin 81/851/ETY 23 artiklan viimeisen kohdan soveltamista varten.

Hyväksymismenettely huomattavissa muutoksissa

6 artikla

1. a) Lajin 2 muutosta varten on samansisältöinen hakemus jätettävä samanaikaisesti niiden jäsenvaltioiden kansallisille toimivaltaisille viranomaisille, joissa lääke on hyväksytty. Hakemukseen on liitettävä asiaankuuluvat, yksityiskohtaiset tiedot ja hakemusta tukevat, tämän asetuksen 2 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut asiakirjat.

   Hakemukseen on lisäksi liitettävä

   — haettuun muutokseen liittyvät lisätiedot
   — kaikki hakemuksen johdosta muutetut asiakirjat
   — lisäys nykyisiin asiantuntijakertomuksiin tai niiden päivitys, joka ottaa huomioon haetun muutoksen.

   b) Edellä mainituissa asiakirjoissa on oltava luettelo jäsenvaltioista, joita muutoshakemus koskee, ja siinä on tunnistettava käsiteltävänä olevan lääkkeen viitejäsenvaltio.

2. Jäsenvaltioiden, joita asia koskee, on heti ilmoitettava hakemuksen vastaanottamisesta viitejäsenvaltiolle. Viitejäsenvaltion on ilmoitettava jäsenvaltioille, joita asia koskee, ja markkinoille saattamista koskevan luvan haltijoille menettelyjen aloituspäivämäärä.

3. 1 kohdassa tarkoitettu hakemus voi koskea enintään yhtä markkinoille saattamista koskevan luvan muutosta. Kun yhteen markkinoille saattamista koskevaan lupaan halutaan tehdä useita muutoksia, kutakin haettua muutosta kohden on jätettävä 1 kohdassa tarkoitettu hakemus, ja jokaisessa tällaisessa hakemuksessa on oltava viite muihin hakemuksiin.

4. Kohdan 3 poikkeuksena, kun markkinoille saattamista koskevan luvan muutokseen liittyy yksi tai useita lisämuutoksia, yksi hakemus voi kattaa kaikki tällaiset jatkomuutokset. Yksittäisessä hakemuksessa on kuvattava päämuutoksen ja sen jatkomuutoksen suhde.

5. Ollakseen voimassa 1 kohdassa tarkoitetun hakemuksen on oltava yhdenmukainen tämän artiklan säädösten kanssa ja siihen on liitettävä soveltuvissa kansallisissa asetuksissa tätä tarkoitusta varten säädetyt asiaankuuluvat maksut.

7 artikla

1. Viitejäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen on 60 päivän kuluessa menettelyn aloituspäivämäärästä lukien valmisteltava arviointikertomus ja päätösehdotus, joka on osoitettava muille kansallisille toimivaltaisille viranomaisille.

2. Tämän määräajan kuluessa viitejäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi lähettää markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle yhden tietopyynnön sen lisäksi, mikä on artiklan 6 mukaisesti jo annettu. Sen on lähetettävä tieto muille toimivaltaisille viranomaisille, joita asia koskee. Tässä tapauksessa määräaikaa on pidennettävä 60 lisäpäivällä. Tätä määräaikaa voidaan jatkaa määräajalla, jonka tämä toimivaltainen viranomainen määrittää joko itse tai markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan pyynnöstä.

3. Muiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten, joita asia koskee, on 30 päivän kuluessa päätösehdotuksen ja arviointikertomuksen vastaanottamisesta hyväksyttävä tämä päätösehdotus ja ilmoitettava hyväksymisestä viitejäsenvaltion kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle.

4. Kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen, jota muutoshakemus koskee, on tehtävä päätös, joka on yhdenmukainen edellisessä kohdassa säädetyn päätösehdotuksen kanssa. Kansalliset päätökset tulevat voimaan sovittuna päivänä viitejäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen ja markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan välillä käytyjen keskustelujen jälkeen, joissa on kuultu muita kansallisia toimivaltaisia viranomaisia, joita asia koskee.

5. Jos viitejäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen antaman päätösehdotuksen vastavuoroinen tunnustaminen yhden tai usean kansallisen toimivaltaisen viranomaisen taholta ei 3 kohdassa ennakoidun määräajan kuluessa ole mahdollinen, viitataan direktiivin 75/319/ETY 15 artiklan viimeiseen kohtaan tai direktiivin 81/851/ETY 23 artiklan viimeiseen kohtaan.

8 artikla

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

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

Tehty Brysselissä 10 päivänä maaliskuuta 1995.

Komission puolesta

Martin BANGEMANN

Komission jäsen

LIITE I

3 ARTIKLAN 1 KOHDASSA TARKOITETUT MARKKINOILLE SAATTAMISTA KOSKEVAN LUVAN PIENET MUUTOKSET (LAJI I)

Johdantolausekkeet

A. Poikkeuksena lääkkeille, jotka kuuluvat neuvoston direktiivien 89/342/ETY (1) tai 89/381/ETY (2) tai 90/677/ETY (3) soveltamisalaan, tai joita pidettiin direktiivin 87/22/ETY luetteloon A kuuluvina, käsiteltävänä olevan asetuksen 6 ja 7 artikloissa esitettyä menettelyä on sovellettava jäljempänä kuvattuihin pieniin muutoksiin 11, 12, 13, 14, 15, 15, 17, 24, 25 ja 30.

B. Kun muutos edellyttää tuotetietojen (tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon, merkintöjen, pakkausselosteen) johdonmukaista ajan tasalle saattamista, tätä pidetään osana muutosta. Johdonmukaisen ajan tasalle saattamisen toteutusajasta on sovittava toimivaltaisen viranomaisen kanssa muutoksen hyväksymisen yhteydessä.

1. *Muutos valmistusluvan sisällössä*

   Täytettävä ehto: Uusi valvovan toimivaltaisen viranomaisen hyväksymä valmistuslupa on jätettävä toimivaltaiselle viranomaiselle.

2. *Muutos lääkkeen nimityksessä (kuvitteellinen tai yleisnimitys)*

   Täytettävä ehto: On vältettävä sekaannusta muiden olemassa olevien lääkkeiden nimitysten tai kansainvälisten nimitysten kanssa. Jos kyseessä on yleisnimitys, muutos on tehtävä seuraavassa järjestyksessä: yleisnimityksestä farmakopeanimitykseksi tai kansainväliseksi nimitykseksi.

3. *Muutos markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan nimessä ja/tai osoitteessa*

   (Katso direktiivin 65/65/ETY 4 a artikla tai direktiivin 81/851/ETY 5 a artikla)

   Täytettävä ehto: Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on säilyttävä samana henkilönä.

4. *Täyteaineen korvaus vastaavalla täyteaineella (lukuun ottamatta rokotteiden ja biologisesti tuotettujen täyteaineiden tehokkaita lisäaineita)*

   Täytettävä ehto: Samat toiminnalliset ominaisuudet, ei muutosta kiinteiden annostusmuotojen liukenemisprofiilissa.

5. *Väriaineen poisto tai korvaaminen toisella*

6. *Maun lisäys, poisto tai korvaus*

   Täytettävä ehto: Ehdotetun maun on oltava neuvoston direktiivin 88/388/ETY (4) mukainen.

7. *Muutos tablettien pinnoituksen painossa tai muutos kapselin kuoren painossa*

   Täytettävä ehto: Ei muutosta liukenemisprofiilissa.

8. *Muutos pakkausmateriaalin laatukoostumuksessa*

   Täytettävät ehdot: Ehdotetun pakkausmateriaalin on oltava vähintään hyväksyttyä materiaalia vastaava olennaisilta ominaisuuksiltaan, ja muutos ei saa liittyä steriilituotteisiin.

9. *Käyttöaiheen poisto*

   Täytettävät ehdot: Lääkkeen käyttöturvallisuuden jatkuvuus ei ole ollut huolen aiheena lääkevalvontatietojen, diagnoosin tekoa edeltävien turvallisuustietojen tai laatutietojen osalta. Perusteet on annettava.

10. *Antoreitin poisto*

    Täytettävä ehto: Lääkkeen käyttöturvallisuuden jatkuvuus ei ole ollut huolen aiheena lääkevalvontatietojen, diagnoosin tekoa edeltävien turvallisuustietojen tai laatutietojen osalta. Perusteet on annettava.

(1) EYVL N:o L 142, 25.5.1989, s. 14
(2) EYVL N:o L 181, 28.6.1989, s. 44
(3) EYVL N:o L 373, 31.12.1990, s. 26
(4) EYVL N:o L 184, 15.7.1988, s. 61

11. *Vaikuttavan aineen valmistajan muutos*

Täytettävä ehto: Määritykset, synteettinen reitti ja laaduntarkkailumenettelyt ovat samat kuin jo hyväksytyt, tai jätetään vaikuttavan aineen kattava Euroopan farmakopeatodistus sopivuudesta.

12. *Pieni muutos vaikuttavan aineen valmistusprosessissa*

Täytettävä ehto: Määrityksiin ei ole epätoivottua vaikutusta; ei muutosta fyysisissä ominaisuuksissa, ei uusia epäpuhtauksia tai sellaista muutosta epäpuhtauksien määrässä, joka edellyttäisi lisävaatimuksia turvallisuustutkimuksissa.

13. *Vaikuttavan aineen eräkoko*

Täytettävä ehto: Erätietojen on osoitettava, että muutos ei vaikuta tuotannon jatkuvuuteen tai fyysisiin ominaisuuksiin.

14. *Muutos vaikuttavan aineen määrityksissä*

Täytettävä ehto: Määrityksiä on tiukennettava tai on lisättävä uusia testejä ja rajoja.

15. *Muutokset lääkkeen valmistuksessa*

Täytettävät ehdot: Lääkkeen määrityksiin ei ole epätoivottua vaikutusta; uuden prosessin on johdettava laadun, turvallisuuden ja tehokkuuden kannalta täysin samanlaiseen tuotteeseen.

16. *Muutos valmiin tuotteen eräkoossa*

Täytettävä ehto: Muutos ei vaikuta valmistuksen jatkuvuuteen.

17. *Muutos lääkkeen määrityksessä*

Täytettävä ehto: Määrityksiä on tiukennettava tai on lisättävä uusia testejä ja rajoja.

18. *Alkuperäisissä asiakirjoissa kuvattujen, sellaisten täyteaineiden synteesi tai palautus, jotka eivät kuulu farmakopeaan*

Täytettävät ehdot: Määrityksiin ei ole epätoivottua vaikutusta; ei uusia epäpuhtauksia tai sellaista muutosta epäpuhtauksien määrässä, joka edellyttäisi lisävaatimuksia turvallisuustutkimuksissa, ei muutosta fyysis-kemiallisissa ominaisuuksissa.

19. *Muutos lääkkeen täyteaineiden määrityksessä (lukuun ottamatta rokotteiden tehokkaita lisäaineita)*

Täytettävä ehto: Määrityksiä on tiukennettava tai on lisättävä uusia testejä ja rajoja.

20. *Luvan antohetkellä ennakoitu kelpoisuusajan pidennys*

Täytettävät ehdot: Jatkuvuustutkimukset on tehty markkinoille saattamista koskevan luvan antohetkellä hyväksytyn pöytäkirjan mukaisesti. Tutkimusten on osoitettava, että hyväksytyt kelpoisuusajan lopun määritykset täyttyvät edelleen. Kelpoisuusaika ei ylitä viittä vuotta.

21. *Muutos kelpoisuusajassa ensiavauksen jälkeen*

Täytettävä ehto: Tutkimusten on osoitettava, että hyväksytyt kelpoisuusajan lopun määritykset täyttyvät edelleen.

22. *Muutos kelpoisuusajassa käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen*

Täytettävä ehto: Tutkimusten on osoitettava, että hyväksytyt kelpoisuusajan lopun määritykset täyttyvät edelleen käyttövalmiiksi saatetun tuotteen osalta.

23. *Muutos varastointiolosuhteissa*

Täytettävä ehto: Jatkuvuustutkimukset on tehty markkinoille saattamista koskevan luvan antohetkellä hyväksytyn pöytäkirjan mukaisesti. Tutkimusten on osoitettava, että hyväksytyt kelpoisuusajan lopun määritykset täyttyvät edelleen.

24. *Muutos vaikuttavan aineen testimenettelyssä*

Täytettävä ehto: Menetelmän varmennuksen tulokset osoittavat uuden testimenettelyn olevan vähintään edellistä menettelyä vastaavan.

25. *Muutos lääkkeen testimenettelyissä*

Täytettävät ehdot: Lääkkeen määrityksiin ei ole epätoivottua vaikutusta; menetelmän varmennuksen tulokset osoittavat uuden testimenettelyn olevan vähintään edellistä menettelyä vastaavan.

26. *Muutokset, jotka noudattavat farmakopealiitteitä* (1)

Täytettävät ehdot: Muutos tehdään ainoastaan liitteen uusien määräyksien käyttöön ottamiseksi.

27. *Muutos sellaisten täyteaineiden testimenettelyissä, jotka eivät kuulu farmakopeaan*

Täytettävä ehto: Menetelmän varmennuksen tulokset osoittavat uuden testimenettelyn olevan vähintään edellistä menettelyä vastaavan.

28. *Muutos pakkauksen testimenettelyssä*

Täytettävä ehto: Menetelmän varmennuksen tulokset osoittavat uuden testimenettelyn olevan vähintään edellistä menettelyä vastaavan.

29. *Muutos antolaitteen testimenettelyssä*

Täytettävä ehto: Menetelmän varmennuksen tulokset osoittavat uuden testimenettelyn olevan vähintään edellistä menettelyä vastaavan.

30. *Muutos eläinlääkkeen pakkauskoossa*

Täytettävät ehdot: Lääkkeen määrityksiin ei ole vaikutusta, uusi koko vastaa annostusohjelmaa ja käyttöaikaa tuotteen ominaisuuksia koskevassa yhteenvedossa hyväksytyllä tavalla; muutos ei liity ruuansulatuskanavan ulkopuolitse annettaviin lääkevalmisteisiin.

31. *Muutos säilytysastian muodossa*

Täytettävät ehdot: Ei muutosta säilytysastiassa olevan tuotteen laadussa tai pysyvyydessä, ei muutosta astian ja tuotteen vuorovaikutuksessa.

32. *Muutos tablettien leimoissa, kohokirjoituksella tehdyissä tai muissa merkinnöissä (paitsi viivoituksessa) tai kapseleiden merkinnöissä*

Täytettävä ehto: Uudet merkinnät eivät aiheuta sekaannusta muiden tablettien tai kapseleiden kanssa.

33. *Muutos tablettien, kapseleiden, perä- tai emätinpuikkojen mitoissa ilman muutosta määrällisessä koostumuksessa ja keskimääräisessä ainemäärässä*

Täytettävä ehto: Ei muutosta liukenemisprofiilissa.

---

(1) Tapauksissa, joissa markkinoille saattamista koskeva lupa viittaa farmakopean nykyiseen painokseen, ilmoitusta ei tarvita sillä edellytyksellä, että muutos tehdään kuuden kuukauden kuluessa tarkistetun erikoistutkielman käyttöönotosta.

LIITE II

2 artiklassa tarkoitetut uuteen hakemukseen johtavat muutokset markkinoille saattamista koskevassa luvassa

Tiettyjen markkinoille saattamista koskevan luvan muutosten on katsottava perusteellisesti muuttavan tämän luvan ehtoja, eikä niitä voi siten pitää direktiivin 75/319/ETY 15 artiklan tai direktiivin 81/851/ETY 23 artiklan tarkoittamana muutoksena. Näiden jäljempänä lueteltujen muutosten osalta on tehtävä uusi markkinoille saattamista koskevan luvan hakemus. Tämä liite ei kuitenkaan rajoita direktiivin 65/65/ETY 4 artiklan eikä direktiivin 81/851/ETY 5 artiklan soveltamista.

Arvioidessaan uuden markkinoille saattamista koskevan luvan hakemusta toimivaltaisen viranomaisen on myös uudelleen harkittava, olisiko aiempi markkinoille saattamista koskeva lupa yhteisön lainsäädännön mukaisesti peruutettava. Arvioidessaan uuden markkinoille saattamista koskevan luvan hakemusta järjestön on myös uudelleen harkittava, onko aiempi lääke vedettävä markkinoilta yhteisön lainsäädännön mukaisesti.

Muutokset, jotka edellyttävät uutta hakemusta

1. *Muutokset vaikuttavissa aineissa:*

   i) yhden tai usean vaikuttavan aineen lisäys, mukaan lukien rokotteiden vasta-aineet;

   ii) yhden tai usean vaikuttavan aineen poisto, mukaan lukien rokotteiden vasta-aineet;

   iii) määrällinen muutos vaikuttavissa aineissa;

   iv) vaikuttavien aineiden korvaus toisella suolalla, esterillä, kompleksilla tai johdannaisella (jonka hoidollinen osuus on sama);

   v) korvaus toisella isomeerilla, toisella isomeerien seoksella, eristetyn isomeerin seoksella (esimerkiksi yhden enantiomeerin raseeminen yhdiste);

   vi) biologisen aineen tai biotekniikan tuotteen korvaus toisella molekyylirakenteella; vasta-aineen tai lähdemateriaalin tuottamisessa käytetyn kantajan muutos, mukaan lukien kantasolupankki toisesta lähteestä;

   vii) radioaktiivisen kemikaalin uusi ligandi tai liitosmekanismi;

2. *Muutokset hoidollisissa käyttöaiheissa* [1]

   i) toisen hoitoalueen lisäys, joko hoito, diagnoosi tai sairauden ehkäisy;

   ii) toisen hoitoalueen käyttöaiheen muutos, joko hoito, diagnoosi tai sairauden ehkäisy;

3. *Muutokset vahvuudessa, lääkemuodossa ja antoreitissä* [2]

   i) muutos biologisessa hyötyosuudessa;

   ii) muutos farmakokinetiikassa, esimerkiksi muutos vapautumisen nopeudessa;

   iii) uuden vahvuuden lisäys;

   iv) uuden lääkemuodon muutos tai lisäys;

   v) uuden antoreitin lisäys;

4. *Muut elintarvikkeita tuottavat eläimiä varten tarkoitetuille eläinlääkkeille ominaiset muutokset*

   i) kohdelajin muutos tai lisäys;

   ii) varoajan lyhennys.

---

[1] Hoidon alue on määritetty *Anatomical Therapeutic Chemical* (A.T.C./A.T.C. Vet) -koodin kolmanneksi tasoksi

[2] Lääkkeen annossa ruuansulatuskanavan ulkopuolitse on erotettava toisistaan valtimonsisäinen, laskimonsisäinen, lihaksensisäinen, ihonalainen ja muu antotie. Siipikarjan rokotuksissa antotietä hengitysteitse, suun tai silmän (sumute) kautta pidetään samanarvoisina antoteinä.