ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΚ) αριθ. 541/95 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 10ης Μαρτίου 1995

σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων χορήγησης άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος εκ μέρους της αρμόδιας αρχής κράτους μέλους

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 75/319/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 20ής Μαΐου 1975 περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα [1], όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 93/39/ΕΟΚ [2], και ιδίως το άρθρο 15,

την οδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 28ης Σεπτεμβρίου 1981 περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα [3], όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 93/40/ΕΟΚ [4], και ιδίως το άρθρο 23,

Εκτιμώντας:

ότι επιβάλλεται να εγκριθούν οι ενδεδειγμένες διατάξεις για την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία ισχύουν οι διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης οι οποίες προβλέπονται στα άρθρα 7 και 7α της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 26ης Ιανουαρίου 1965 περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα [5], όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 93/39/ΕΟΚ, στο άρθρο 9 παράγραφος 4 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ και στα άρθρα 8 και 8α καθώς και στο άρθρο 17 παράγραφος 4 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, και των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία ισχύουν οι διαδικασίες των άρθρων 13 και 14 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή τα άρθρα 21 και 22 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ·

ότι, οι εν λόγω διατάξεις επιβάλλεται να ισχύουν επίσης και κατά την εξέταση των αιτήσεων τροποποίησης των όρων άδειας κυκλοφορίας που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 22ας Δεκεμβρίου 1986 για την προσέγγιση των εθνικών μέτρων σχετικά με την κυκλοφορία των φαρμάκων υψηλής τεχνολογίας, ιδίως εκείνων που παρασκευάζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας [6]·

ότι κρίνεται σκόπιμο να περιληφθεί σύστημα κοινοποίησης ή διοικητικές διαδικασίες για τις ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις και ως εκ τούτου είναι αναγκαίο να ορισθεί επακριβώς η έννοια της τροποποίησης ήσσονος σημασίας·

ότι, επιπλέον, είναι απαραίτητο να γίνει διάκριση μεταξύ των τροποποιήσεων που είναι αδύνατο να θεωρηθούν ως τροποποιήσεις ήσσονος σημασίας προκειμένου να εντοπισθούν εκείνες οι οποίες τροποποιούν τόσο ριζικά την άδεια κυκλοφορίας, ιδιαίτερα από την άποψη της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας ενός φαρμακευτικού προϊόντος, ώστε να απαιτείται υποβολή νέας αίτησης άδειας κυκλοφορίας·

ότι τα μέτρα που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό είναι σύμφωνα με τη γνώμη της Μόνιμης Επιτροπής Φαρμακευτικών Προϊόντων για ανθρώπινη χρήση και της Μόνιμης Επιτροπής Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Πεδίο εφαρμογής και ορισμοί

Άρθρο 1

1. Διά του παρόντος κανονισμού καθορίζεται η διαδικασία εξέτασης των αιτήσεων τροποποίησης των όρων άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, των φαρμακευτικών προϊόντων που καλύπτονται από τις διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης που προβλέπονται στα άρθρα 7 και 7α της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, στο άρθρο 9 παράγραφος 4 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή στα άρθρα 8 και 8α και στο άρθρο 17 παράγραφος 4 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, και των φαρμακευτικών προϊόντων για τα οποία ισχύουν οι διαδικασίες των άρθρων 13 και 14 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή των άρθρων 21 και 22 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

2. Ο παρών κανονισμός δεν παρεμποδίζει τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας να επιβάλλει προσωρινά επείγοντες περιορισμούς ασφαλείας σε περίπτωση που διαπιστώνεται κίνδυνος για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων. Εφόσον οι αρμόδιες αρχές δεν εγείρουν άμεσες αντιρρήσεις οι εν λόγω περιορισμοί κοινοποιούνται εντός 24 ωρών από την καθιέρωσή τους στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία έχει εγκριθεί το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν.

Άρθρο 2

Κατά την έννοια του παρόντος κανονισμού ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

1. Ως τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας:

— για τα φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, νοείται η τροποποίηση του περιεχομένου των εγγράφων που αναφέρονται στα άρθα 4 και 4α της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ, στο παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ και στο άρθρο 2 της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ, ως είχαν κατά τη λήψη απόφασης για την άδεια κυκλοφορίας, ή μετά από έγκριση οιωνδήποτε προηγούμενων τροποποιήσεων,

— για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, νοείται η τροποποίηση του περιεχομένου των εγγράφων που αναφέρονται στα άρθα 5, 5α και 7 της οδηγίας

(1) ΕΕ αριθ. L 147 της 9. 6. 1975, σ. 13.
(2) ΕΕ αριθ. L 214 της 24. 8. 1993, σ. 22.
(3) ΕΕ αριθ. L 317 της 6. 11. 1981, σ. 1.
(4) ΕΕ αριθ. L 214 της 24. 8. 1993, σ. 31.
(5) ΕΕ αριθ. 22 της 9. 2. 1965, σ. 369/65.
(6) ΕΕ αριθ. L 15 της 17. 1. 1987, σ. 38.

85/851/ΕΟΚ, ως είχαν κατά τη λήψη απόφασης για την άδεια κυκλοφορίας, ή μετά από έγκριση οιωνδήποτε προηγούμενων τροποποιήσεων,

εξαιρουμένων των περιπτώσεων για τις οποίες θεωρείται υποχρεωτική η υποβολή νέας αίτησης άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το παράρτημα ΙΙ του παρόντος κανονισμού.

2. Ως κράτος μέλος αναφοράς νοείται το κράτος μέλος το οποίο έχει εκπονήσει έκθεση αξιολόγησης γαι συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν η οποία χρησιμοποιήθηκε ως βάση για τις κοινοτικές διαδικασίες που προβλέπονται στο άρθρο 1 του παρόντος κανονισμού ή το κράτος μέλος το οποίο έχει επιλεγεί σχετικά από τον κάτοχο της άδειας όσον αφορά την εφαρμογή του παρόντος κανονισμού.

3. Ως «περιορισμός ασφαλείας κατεπείγοντα χαρακτήρα» νοείται οιαδήποτε προσωρινή μεταβολή των πληροφοριακών στοιχείων που συνοδεύουν το προϊόν εκ μέρους του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας κατά τρόπο που να περιορίζονται οι ενδείξεις ή/και η δοσολογία ή/και τα σκοπούμενα είδη του φαρμακευτικού προϊόντος, ή η προσθήκη αντενδείξεων ή/και προειδοποιήσεων οι οποίες διατυπώνονται λόγω νέων πληροφοριών που έχουν σημασία για την ασφαλή χρήση του προϊόντος.

Άρθρο 3

1. α) Ως (τύπου Ι) «ήσσονος σημασίας τροποποίηση» νοείται οιαδήποτε μεταβολή κατά το νόημα του άρθρου 2 η οποία περιλαμβάνεται στο παράρτημα Ι του παρόντος κανονισμού, εφόσον καλύπτονται οι αντίστοιχες προϋποθέσεις που καθορίζονται στο προαναφερθέν παράρτημα·

β) Ως (τύπου ΙΙ) «μείζονος σημασίας τροποποίηση» νοείται οιαδήποτε μεταβολή κατά το νόημα του άρθρου 2 η οποία δεν μπορεί να θεωρηθεί ως τροποποίηση τύπου Ι σύμφωνα με το στοιχείο α).

2. Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού δεν θεωρείται ως τροποποίηση κατά το νόημα του άρθρου 2 σημείο 1 η μεταφορά άδειας κυκλοφορίας σε νέο κάτοχο, εξαιρουμένων των περιπτώσεων που καλύπτονται από το σημείο 3 του παραρτήματος Ι του παρόντος κανονισμού.

Διαδικασία κοινοποίησης για ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις

Άρθρο 4

1. α) Προκειμένου να επιτραπεί τροποποίηση τύπου Ι υποβάλλονται ταυτόχρονα στις αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών στα οποία έχει εγκριθεί το φαρμακευτικό προϊόν πανομοιότυπες αιτήσεις συνοδευόμενες από έγγραφα τα οποία αποδεικνύουν ότι πληρούνται οι προϋποθέσεις που καθορίζονται στο παράρτημα Ι του παρόντος κανονισμού για την αντίστοιχη τροποποίηση και ότι έχουν τροποποιηθεί δεόντως όλα τα έγγραφα λόγω της αίτησης·

β) μεταξύ των προαναφερθέντων εγγράφων συνυποβάλλεται κατάλογος των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση τροποποίησης και προσδιορίζεται το κράτος μέλος αναφοράς για το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν.

2. Τα εμπλεκόμενα κράτη ενημερώνουν πάραυτα το κράτος μέλος αναφοράς σχετικά με την παραλαβή της αίτησης. Το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τα εμπλεκόμενα κράτη μέλη και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας.

3. Η αίτηση κατά την έννοια της παράγραφου 1 πρέπει να μην αφορά περισσότερες από μία τροποποιήσεις της άδειας κυκλοφορίας. Εφόσον επιφέρονται πολλαπλές τροποποιήσεις σε μία άδεια κυκλοφορίας υποβάλλεται χωριστή αίτηση σύμφωνα με την παράγραφο 1 για έκαστη εξ αυτών· έκαστη των ως άνω αιτήσεων περιέχει αναφορά στις υπόλοιπες.

4. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 3, εφόσον μία τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας συνεπάγεται μία ή περαιτέρω μεταβολές, όλες οι εν λόγω τροποποιήσεις μπορούν να καλυφθούν από μία και μόνο αίτηση. Στην αίτηση αυτή περιγράφονται οι σχέσεις μεταξύ της κύριας τροποποίησης και των τροποποιήσεων που συνακολούθως προκαλεί.

5. Η αίτηση θεωρείται έγκυρη κατά το νόημα της παραγράφου 1 εφόσον ανταποκρίνεται στις διατάξεις του παρόντος άρθρου και συνοδεύεται από την εισφορά που προβλέπουν οι εθνικές κανονιστικές διατάξεις.

Άρθρο 5

1. Εφόσον, εντός 30 ημερών από την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας, η αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους αναφοράς δεν έχει αποστείλει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ο οποίος υπέβαλε την αίτηση την κοινοποίηση που προβλέπεται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου, θεωρείται ότι η αιτούμενη τροποποίηση εγκρίνεται από όλα τα κράτη μέλη τα οποία έχουν λάβει την αίτηση.

2. Εφόσον μία από τις εθνικές αρμόδιες αρχές αδυνατεί να αποδεχθεί την αίτηση τροποποίησης η αρχή αυτή αποστέλλει αιτιολογημένο σκεπτικό μη αποδοχής στο κράτος μέλος αναφοράς εντός προθεσμίας 20 ημερών από την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας. Το κράτος μέλος αναφοράς αποστέλλει, πριν από το τέλος της προβλεπόμενης περιόδου στην παράγραφο 1 κοινοποίηση με αιτιολογημένο σκεπτικό στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ο οποίος υπέβαλε την αίτηση.

α) Εάν εντός 30 ημερών από την παραλαβή της ως άνω κοινοποίησης ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δύναται να τροποποιήσει την αίτηση μία φορά μόνο ούτως ώστε

να λαμβάνεται δεόντως υπόψη το σκεπτικό που περιλαμβάνεται στην κοινοποίηση. Εν τοιαύτη περιπτώσει οι διατάξεις του παρόντος άρθρου ισχύουν για την τροποποιημένη αίτηση, ενώ όλες οι αιτήσεις που προβλέπονται από το άρθρο 4 θεωρείται ότι έχουν τροποποιηθεί αναλόγως·

β) εάν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν τροποποιήσει ή αδυνατεί να τροποποιήσει την αίτηση όπως προβλέπεται στο στοιχείο α) θεωρείται ότι έχουν απορριφθεί όλες οι αιτήσεις. Η αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους αναφοράς ενημερώνει πάραυτα για την απόρριψη τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και τις υπόλοιπες εμπλεκόμενες εθνικές αρμόδιες αρχές.

3. Εντός δέκα ημερών μετά από το τέλος της διαδικασίας που αναφέρεται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες διατυπώνονται διαφορετικές απόψεις μεταξύ των εθνικών αρμοδίων αρχών των εμπλεκομένων κρατών μελών με αποτέλεσμα την απόρριψη άδειας κυκλοφορίας ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δύναται να παραπέμψει το θέμα στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων προκειμένου να εφαρμοσθεί το άρθρο 15 τελευταίο εδάφιο της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή το άρθρο 23 τελευταίο εδάφιο της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

Διαδικασία έγκρισης για μείζονος σημασίας τροποποιήσεις

Άρθρο 6

1. α) Προκειμένου να επιτραπεί τροποποίηση τύπου II υποβάλλονται ταυτόχρονα στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία έχει εγκριθεί το φαρμακευτικό προϊόν πανομοιότυπες αιτήσεις συνοδευόμενες από λεπτομέρειες και σχετικά έγγραφα τα οποία αναφέρονται στο άρθρο 2 σημείο 1 του παρόντος κανονισμού.

Η αίτηση επιβάλλεται επίσης να συνοδεύεται από:

— τα δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της αιτούμενης μεταβολής,

— όλα τα έγγραφα τα οποία τροποποιούνται συνεπεία της αίτησης,

— προσθήκη ή ενημέρωση των υφιστάμενων εκθέσεων των εμπειρογνωμόνων προκειμένου να ληφθεί υπόψη η αιτούμενη τροποποίηση·

β) μεταξύ των προαναφερθέντων εγγράφων συνυποβάλλεται κατάλογος των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση τροποποίησης και προσδιορίζουν το κράτος μέλος αναφοράς για το υπό εξέταση φαρμακευτικό προϊόν.

2. Τα εμπλεκόμενα κράτη ενημερώνουν πάραυτα το κράτος μέλος αναφοράς σχετικά με την παραλαβή της αίτησης. Το κράτος μέλος αναφοράς ενημερώνει τα εμπλεκόμενα κράτη μέλη και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας.

3. Η αίτηση κατά την έννοια της παραγράφου 1 πρέπει να μην αφορά περισσότερες από μία τροποποιήσεις της άδειας κυκλοφορίας. Εφόσον επιφέρονται πολλαπλές τροποποιήσεις σε μία άδεια κυκλοφορίας υποβάλλεται χωριστή αίτηση σύμφωνα με την παράγραφο 1 για έκαστη εξ αυτών· έκαστη των ως άνω αιτήσεων περιέχει αναφορά στις υπόλοιπες.

4. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 3, εφόσον μία τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας συνεπάγεται μία ή περαιτέρω μεταβολές, όλες οι εν λόγω τροποποιήσεις μπορούν να καλυφθούν από μία και μόνο αίτηση. Στην αίτηση αυτή περιγράφονται οι σχέσεις μεταξύ της κύριας τροποποίησης και των τροποποιήσεων που συνεπάγεται.

5. Η αίτηση θεωρείται έγκυρη κατά το νόημα της παραγράφου 1 εφόσον ανταποκρίνεται στις διατάξεις του παρόντος άρθρου και συνοδεύεται από την εισφορά που προβλέπουν οι εθνικές κανονιστικές διατάξεις.

Άρθρο 7

1. Εντός 60 ημερών μετά την ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας, η εθνική αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς εκπονεί έκθεση αξιολόγησης και σχέδιο απόφασης που διαβιβάζονται στις υπόλοιπες εμπλεκόμενες εθνικές αρμόδιες αρχές.

2. Εντός αυτής της προθεσμίας η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς δύναται να απευθύνει στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αίτημα για πληροφορίες συμπληρωματικές προς εκείνες που έχουν ήδη παρασχεθεί σύμφωνα με το άρθρο 6. Εν τοιαύτη περιπτώσει προβλέπεται δυνατότητα παράτασης της προθεσμίας κατά 60 ημέρες, με πρωτοβουλία του κράτους μέλους αναφοράς ή κατόπιν σχετικού αιτήματος του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

3. Εντός 30 ημερών μετά από την υποβολή του σχεδίου απόφασης και της έκθεσης αξιολόγησης, οι υπόλοιπες εμπλεκόμενες αρμόδιες εθνικές αρχές εγκρίνουν το συγκεκριμένο σχέδιο έκθεσης και ενημερώνουν σχετικά την αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους αναφοράς.

4. Εκάστη των εθνικών αρμοδίων αρχών που ασχολούνται με την αίτηση τροποποίησης εγκρίνουν χωριστά απόφαση σύμφωνα προς το σχέδιο απόφασης που προβλέπεται στην προηγούμενη παράγραφο. Οι εθνικές αποφάσεις τίθενται σε ισχύ κατά την ημερομηνία που αποφασίζεται μετά από διάλογο μεταξύ της εθνικής αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους αναφοράς και του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

5. Εφόσον εντός της προθεσμίας που προβλέπεται στην παράγραφο 3 είναι αδύνατη η αμοιβαία αναγνώριση εκ μέρους μίας ή περισσοτέρων εθνικών αρμοδίων αρχών του σχεδίου απόφασης της εθνικής αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους αναφοράς πραγματοποιείται αναφορά στις διατάξεις του άρθρου 15, τελευταία παράγραφος, της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ ή στις διατάξεις του άρθρου 23, τελευταία παράγραφος της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

Άρθρο 8

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την τρίτη ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

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

Βρυξέλλες, 10 Μαρτίου 1995.

Για την Επιτροπή

Martin BANGEMANN

Μέλος της Επιτροπής

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I

ΗΣΣΟΝΟΣ ΣΗΜΑΣΙΑΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ (ΤΥΠΟΣ I) ΣΤΙΣ ΑΔΕΙΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟ ΑΡΘΡΟ 3 ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 1

Εισαγωγικές δηλώσεις

A. Κατά παρέκκλιση, για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία ανήκουν στο πεδίο εφαρμογής των οδηγιών 89/342/ΕΟΚ [1], 89/381/ΕΟΚ [2] ή 90/677/ΕΟΚ [3] του Συμβουλίου ή στο πεδίο εφαρμογής του μέρους Α της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ ισχύει η διαδικασία που ορίζεται στα άρθρα 6 και 7 του παρόντος κανονισμού για τις παρακάτω ήσσονος σημασίας τροποποιήσεις αριθ. 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 24, 25 και 30.

B. Εφόσον μια τροποποίηση συνεπάγεται ενημέρωση των ενημερωτικών στοιχείων του προϊόντος πληροφοριών που αφορούν το προϊόν (σύνοψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση, φυλλάδιο συσκευασίας ή/και διαφήμιση), αυτό θεωρείται μέρος της τροποποίησης και η προθεσμία εκτέλεσης της ενδεδειγμένης ενημέρωσης επιβάλλεται να αποφασισθεί από κοινού με την αρμόδια αρχή κατά την έγκριση της τροποποίησης.

1. *Μεταβολή του περιεχομένου της άδειας παραγωγής*

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: η νέα άδεια παραγωγής, που εγκρίνεται από την αρμόδια αρχή εποπτείας, υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή.

2. *Μεταβολή της ονομασίας του φαρμακευτικού προϊόντος (είτε πρόκειται για την επινοηθείσα είτε την κοινή ονομασία)*

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: επιβάλλεται να αποφευχθούν συγχύσεις με ονομασίες άλλων ήδη υφιστάμενων φαρμακευτικών προϊόντων, ή την INN (διεθνής μη-ιδιοκτησιακή επωνυμία), όταν πρόκειται για την κοινή ονομασία, η μεταβολή επιβάλλεται να πραγματοποιηθεί ως εξής: από την κοινή ονομασία στην ονομασία της φαρμακοποιίας ή την ονομασία INN.

3. *Μεταβολή της ονομασίας ή/και της διεύθυνσης του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας* (βλέπε άρθρο 4α της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ ή άρθρο 5α της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ)

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας επιβάλλεται να παραμείνει υποχρεωτικά το αυτό πρόσωπο.

4. *Αντικατάσταση εκδόχου από άλλο συγκρίσιμο προς αυτό (εξαιρουμένων των βοηθητικών μέσων για τα εμβόλια)*

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: ίδια λειτουργικά χαρακτηριστικά, αμετάβλητες ιδιότητες διαλυτότητας για τα σχήματα στέρεας δοσολογικής μορφής.

5. *Κατάργηση χρωστικής ουσίας ή αντικατάσταση χρωστικής από άλλη*

6. *Προσθήκη, κατάργηση ή αντικατάσταση αρωματικής ύλης*

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: η προτεινόμενη αρωματική ύλη επιβάλλεται να είναι σύμφωνη με την οδηγία 88/388/ΕΟΚ του Συμβουλίου [4].

7. *Μεταβολή του βάρους του υλικού επικάλυψης δισκίων ή μεταβολή του βάρους των κελύφων των καψουλών*

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: αμετάβλητες ιδιότητες διάλυσης.

8. *Μεταβολή της ποιοτικής σύστασης του υλικού άμεσης συσκευασίας*

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: το προτεινόμενο υλικό συσκευασίας επιβάλλεται να είναι τουλάχιστον ισοδύναμο προς το εγκριθέν υλικό για τις αντίστοιχες ιδιότητες, η μεταβολή δεν αφορά τα αποστειρωμένα προϊόντα.

9. *Κατάργηση ένδειξης*

   Απαραίτητες προϋποθέσεις: να μην έχει αποτελέσει η ασφαλής χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος αντικείμενο προβληματισμού όσον αφορά τη φαρμακοεπαγρύπνιση, την προκλινική ασφάλεια και τα δεδομένα ποιότητας. Υποχρεωτική αιτιολόγηση.

10. *Κατάργηση τρόπου παροχής*

    Απαραίτητες προϋποθέσεις: να μην έχει αποτελέσει η ασφαλής χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος αντικείμενο προβληματισμού όσον αφορά τη φαρμακοεπαγρύπνιση, την προληπτική ασφάλεια ή τα δεδομένα ποιότητας. Υποχρεωτική αιτιολόγηση.

---

[1] ΕΕ αριθ. L 142 της 25. 5. 1989, σ. 14.
[2] ΕΕ αριθ. L 181 της 28. 6. 1989, σ. 44.
[3] ΕΕ αριθ. L 373 της 31. 12. 1990, σ. 26.
[4] ΕΕ αριθ. L 184 της 15. 7. 1988, σ. 61.

11. *Μεταβολή του (των) παραγωγού (παραγωγών) του δραστικού συστατικού*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: οι προδιαγραφές, μέθοδοι συνθετικής παρασκευής και ποιοτικού ελέγχου παραμένουν πανομοιότυπες προς τις εγκριθείσες ή υποβάλλεται πιστοποιητικό της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας το οποίο καλύπτει δεόντος το δραστικό συστατικό.

12. *Μικρή μεταβολή της διαδικασίας παραγωγής του δραστικού συστατικού*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: οι προδιαγραφές δεν επηρεάζονται αρνητικά· αμετάβλητες φυσικές ιδιότητες· ουδεμία νέα πρόσμειξη ή μεταβολή του επιπέδου των προσμείξεων που να συνεπάγονται συμπληρωματικές μελέτες ασφάλειας.

13. *Μέθοδος παρτίδας του δραστικού συστατικού*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: τα δεδομένα που αφορούν τις παρτίδες επιβάλλεται να αποδεικνύουν ότι η μεταβολή δεν επηρεάζει τη ομοιομορφία της παραγωγής ή τις φυσικές ιδιότητες.

14. *Μεταβολή των προδιαγραφών του δραστικού συστατικού*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: θέσπιση αυστηροτέρων προδιαγραφών ή προσθήκη νέων ελέγχων και ορίων.

15. *Μικρή μεταβολή κατά την παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: οι προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος δεν επηρεάζονται αρνητικά· η νέα διαδικασία οδηγεί σε πανομοιότυπο προϊόν όσον αφορά τα θέματα ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

16. *Μεταβολή του μεγέθους παρτίδας του τελικού προϊόντος*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: η μεταβολή δεν επηρεάζει τη ομοιομορφία της παραγωγής.

17. *Μεταβολή των προδιαγραφών του φαρμακευτικού προϊόντος*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: θέσπιση αυστηροτέρων προδιαγραφών ή προσθήκη νέων ελέγχων και ορίων.

18. *Σύνθεση ή ανάκτηση εκδόχων εκτός φαρμακοποιίας τα οποία έχουν περιγραφεί στον αρχικό φάκελο*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: ουδεμία αρνητική επιρροή στις προδιαγραφές· ουδεμία νέα πρόσμειξη ή μεταβολή του επιπέδου των προσμείξεων που θα καθιστούσε απαραίτητη την απαίτηση συμπληρωματικών μελετών ασφαλείας· ουδεμία μεταβολή των φυσικοχημικών ιδιοτήτων.

19. *Μεταβολή των προδιαγραφών των εκδόχων του φαρμακευτικού προϊόντος (εξαιρουμένων των βοηθητικών μέσων για τα εμβόλια)*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: θέσπιση αυστηροτέρων προδιαγραφών ή προσθήκη νέων ελέγχων και ορίων.

20. *Παράταση του χρόνου ζωής που έχει προβλεφθεί κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: εκτέλεση μελετών σταθερότητας σύμφωνα με το πρωτόκολλο το οποίο ενεκρίθη κατά το χρόνο έκδοσης της άδειας κυκλοφορίας· οι ως άνω μελέτες επιβάλλεται να αποδεικνύουν ότι εξασφαλίζεται ο εγκεκριμένος χρόνος διατήρησης· ο χρόνος ζωής δεν υπερβαίνει τα πέντε έτη.

21. *Μεταβολή του χρόνου ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: οι μελέτες επιβάλλεται να αποδεικνύουν ότι εξακολουθούν να τηρούνται οι προϋποθέσεις όσον αφορά τον εγκριθέντα χρόνο διατήρησης.

22. *Μεταβολή του χρόνου ζωής μετά από ανασύσταση*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: οι μελέτες επιβάλλεται να αποδεικνύουν ότι το ανασυσταθέν προϊόν εξακολουθεί να ανταποκρίνεται στις προδιαγραφές που ενεκρίθησαν όσον αφορά το χρόνο ζωής.

23. *Μεταβολή των συνθηκών αποθήκευσης*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: εκτέλεση μελετών σταθερότητας σύμφωνα με το πρωτόκολλο το οποίο ενεκρίθη κατά το χρόνο έκδοσης της άδειας κυκλοφορίας· οι μελέτες αυτές επιβάλλεται να αποδεικνύουν ότι εξακολουθούν να τηρούνται οι προδιαγραφές που ενεκρίθησαν όσον αφορά το χρόνο ζωής.

24. *Μεταβολή της διαδικασίας ελέγχου του δραστικού συστατικού*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: τα αποτελέσματα της μεθόδου επικύρωσης αποδεικνύουν ότι η νέα διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισότιμη προς την προηγούμενη διαδικασία.

25. *Μεταβολή των διαδικασιών ελέγχου του φαρμακευτικού προϊόντος*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: να μην επηρεάζονται αρνητικά οι προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος· τα αποτελέσματα της επικύρωσης της μεθόδου επιβεβαιώνουν ότι η νέα διαδικασία ελέγχου είναι τουλάχιστον ισοδύναμη προς την προηγούμενη.

26. *Μεταβολές προκειμένου να εξασφαλισθεί η συμμόρφωση προς τα συμπληρώματα της φαρμακοποιίας* [1]

Απαραίτητες προϋποθέσεις: οι μεταβολές που επιφέρονται αποσκοπούν αποκλειστικά και μόνο στην εφαρμογή των νέων διατάξεων του συμπληρώματος.

27. *Μεταβολή των διαδικασιών ελέγχου των εκδόχων εκτός φαρμακοποιίας*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: τα αποτελέσματα της μεθόδου επικύρωσης επιβεβαιώνουν ότι η νέα διαδικασία δοκιμής είναι τουλάχιστον ισοδύναμη προς την προηγούμενη.

28. *Μεταβολή της διαδικασίας ελέγχου άμεσης συσκευασίας*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: τα αποτελέσματα της μεθόδου επικύρωσης επιβεβαιώνουν ότι η νέα διαδικασία ελέγχου είναι τουλάχιστον ισοδύναμη προς την προηγούμενη.

29. *Μεταβολή της διαδικασίας ελέγχου της συσκευής χορήγησης*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: τα αποτελέσματα της μεθόδου επικύρωσης επιβεβαιώνουν ότι η νέα διαδικασία ελέγχου είναι τουλάχιστον ισοδύναμη προς την προηγούμενη.

30. *Μεταβολή του μεγέθους συσκευασίας κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: δεν μεταβάλλονται οι προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος· το νέο μέγεθος είναι σύμφωνο με το καθεστώς δοσολογίας και διάρκειας χρήσης που έχει εγκριθεί στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος· η μεταβολή δεν αφορά τα σκευάσματα παρεντερικής χρήσης.

31. *Μεταβολή του σχήματος του περιέκτη*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: αμετάβλητη ποιότητα και σταθερότητα του προϊόντος στον περιέκτη· αμετάβλητες αντιδράσεις περιέκτη προϊόντος.

32. *Μεταβολή εντύπων, εκτύπων και άλλων διακριτικών σημείων (εκτός εγκοπών) στα δισκία ή επιγραφών στις κάψουλες*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: τα νέα διακριτικά σημεία δεν πρέπει να προκαλούν σύγχυση με άλλα δισκία ή κάψουλες.

33. *Μεταβολή των διαστάσεων των δισκίων των καψουλών, των υποθέτων ή των πεσσών δίχως μεταβολή της ποιοτικής σύστασης και της μέσης μάζας*

Απαραίτητες προϋποθέσεις: αμετάβλητες ιδιότητες διαλυτότητας.

---

[1] Εάν η αναφορά στο φάκελο αφορά την «τρέχουσα» έκδοση της φαρμακοποιίας, δεν απαιτείται κοινοποίηση εφόσον η μεταβολή επιφέρεται εντός εξαμήνου από την έγκριση της μονογραφίας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

Μεταβολές της άδειας κυκλοφορίας που οδηγούν σε νέα εφαρμογή σύμφωνα με το άρθρο 2

Ορισμένες από τις μεταβολές σε μία άδεια κυκλοφορίας είναι απαραίτητο να θεωρηθεί ότι μεταβάλλουν ριζικά τους όρους της παρούσας άδειας και κατά συνέπεια δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν ως τροποποίηση κατά την έννοια του άρθρου 15 της οδηγίας 73/319/ΕΟΚ ή του άρθρου 23 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ. Για τις μεταβολές αυτές, που αναφέρονται εν συνεχεία, υποβάλλεται υποχρωτικά αίτηση για νέα άδεια κυκλοφορίας. Το παρόν παράρτημα διατυπώνεται υπό την επιφύλαξη των διατάξεων του άρθρου 4 της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ και του άρθρου 5 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ. Κατά την αξιολόγηση οιασδήποτε αίτησης για νέα άδεια κυκλοφορίας, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων εξετάζει κατά πόσον επιβάλλεται να αποσυρθεί το προηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν σύμφωνα με την κοινοτική νομοθεσία.

Μεταβολές για τις οποίες απαιτείται νέα αίτηση

1. *Μεταβολές του δραστικού συστατικού ή των δραστικών συστατικών:*

   i) προσθήκη ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών συμπεριλαμβανομένων των συστατικών εμβολίων με αντιγονική δράση,

   ii) κατάργηση ενός η περισσοτέρων δραστικών συστατικών συμπεριλαμβανομένων συστατικών εμβολίων με αντιγονική δράση,

   iii) ποσοτική μεταβολή των δραστικών συστατικών,

   iv) αντικατάσταση των δραστικών συστατικών από διαφορετικό σύμπλοκο ή παράγωγο άλατος/εστέρος (ανάλογης θεραπευτικής προέλευσης),

   v) αντικατάσταση από διαφορετικό ισομερές, διαφορετικό μείγμα ισομερών ή μείγμα μεμονωμένου ισομερούς (π.χ. ρακεμικό μείγμα ενός και μόνο εναντιομερούς),

   vi) αντικατάσταση βιολογικής ουσίας ή προϊόντος παραχθέντος με βιοτεχνολογικές μεθόδους από άλλο διαφορετικής μοριακής δομής, τροποποίηση του φορέα που χρησιμοποιείται για την παραγωγή του αντιγόνου ή του υλικού το οποίο χρησιμοποιείται ως πηγή, συμπεριλαμβανομένης κύριας κυτταρικής τράπεζας της διαφορτικής πηγής,

   vii) νέος μηχανισμός σύνδεσης ή σύζευξης για ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν,

2. *Μεταβολές των θεραπευτικών ενδείξεων* [1]*:*

   i) προσθήκη ένδειξης για διαφορετικό θεραπευτικό τομέα ή οποία να αφορά τη διάγνωση, την προφύλαξη ή τη θεραπεία,

   ii) μεταβολή της ένδειξης όσον αφορά διαφορετικό θεραπευτικό τομέα σχετικά με την προφύλαξη, τη διάγνωση ή τη θεραπεία.

3. *Μεταβολές της περιεκτικότητας, της φαρμακευτικής μορφής και του τρόπου χορήγησης* [2]*:*

   i) μεταβολή της βιοδιαθεσιμότητας,

   ii) μεταβολή της φαρμακοκινητικής π.χ. μεταβολή του ρυθμού απελευθέρωσης,

   iii) προσθήκη νέας περιεκτικότητας,

   iv) μεταβολή ή προσθήκη νέας φαρμακευτικής μορφής,

   v) προσθήκη νέου τρόπου χορήγησης.

4. *Άλλες μεταβολές ειδικά των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, που χρησιμοποιούνται στα ζώα που παράγουν τρόφιμα:*

   i) προσθήκη ή μεταβολή των σκοπούμενων ειδών,

   ii) περιορισμός της περιόδου απόσυρσης.

---

(1) Ο θεραπευτικός τομέας ορίζεται ως το τρίτο επίπεδο του κώδικα Anatomical Therapeutic Chemical (ATC/ATC Vet).

(2) Κατά την παρεντερική χορήγηση είναι απαραίτητο να γίνει διάκριση μεταξύ ενδοαρτηριακής, ενδοφλέβιας, ενδομυικής, υποδόριας και άλλων μορφών χορήγησης. Όσον αφορά τη χορήγηση σε πουλερικά θεωρούνται ως ισοδύναμοι οι μέθοδοι χορήγησης δια του αναπνευστικού συστήματος, στοματικά, και με ψεκασμό όσον αφορά τον εμβολιασμό.